



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Carbamazepinum,
gabapentinum,
ketoprofenum
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

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

Raport nr: OT.4321.7.2018

Data ukończenia: 6. grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Carbamazepinum	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Gabapentinum	7
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.2.3. Przeglądy systematyczne	8
3.2.4. Badania pierwotne	11
3.2.4.1. Badanie Wang 2017	12
a. Wyniki analizy skuteczności	12
b. Wyniki analizy bezpieczeństwa	13
3.2.4.2. Badanie Kataoka 2016	13
a. Wyniki analizy skuteczności	13
b. Wyniki analizy bezpieczeństwa	15
3.2.4.3. Badanie Chen 2016	15
a. Wyniki analizy skuteczności	15
b. Wyniki analizy bezpieczeństwa	16
3.3. Ketoprofenum	16
3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
3.3.2. Opis badań włączonych do analizy	17
3.3.3. Badania pierwotne	17
3.3.3.1. Badanie Węgorowski 2016	17
a. Wyniki analizy skuteczności	18
b. Wyniki analizy bezpieczeństwa	19
3.4. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	19
4. Źródła	21
5. Załączniki	23
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	23
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	28
5.2.1. Carbamazepinum	28
5.2.2. Gabapentinum	29
5.2.3. Ketoprofenum	30
5.3. Zestawienie wskazań zarejestrowanych	32

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-BOR-434-19/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dn. 25.01.2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne *carbamazepinum*, *gabapentinum*, *ketoprofenum* we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- *carbamazepina*: ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające,
- *gabapentinum*: ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory;
- *ketoprofenum*: ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie Agencji nr AOTMiT-BOR-434-19/2015.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Badań Bólu,
- europejskie i/lub międzynarodowe: *European Society for Medical Oncology*, *European Pain Federation EFIC*, *International Association for the Study of Pain* oraz *TripDataBase*.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 2 wytyczne:

- europejskie z 2018 roku *European Society for Medical Oncology* (ESMO) oraz
- polskie, wspólne dla: Polskiego Towarzystwa Badań Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii z 2017 roku (PTBB).

Zastosowanie **ketoprofenu** we wskazaniu pozarejestracyjnym *off-label* „ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w ChPL” zostało opisane w obydwu wytycznych. Wytyczne polskie PTBB z 2017 roku wskazują, że w bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem zapalnym zaleca się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (nie wskazuje się na żaden lek z tej grupy, ketoprofen należy jednak do niesteroidowych leków przeciwzapalnych) oraz że w wybranych sytuacjach klinicznych w bólu przebijającym pochodzenia nowotworowego zaleca się stosowanie nieopioიდowych leków przeciwbólowych. W wytycznych tych wskazuje się również na stosowanie się do drabiny analgetycznej WHO, która dopuszcza zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w zależności od stopnia drabiny – w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwbólowymi).

Według wytycznych europejskich ESMO z 2018 roku algorytm leczenia bólu nowotworowego powinien opierać się na drabinie analgetycznej WHO, która dopuszcza zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w zależności od stopnia drabiny – w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwbólowymi). Wytyczne wskazują, że nie ma istotnych dowodów na poparcie lub odrzucenie używania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w monoterapii lub skojarzeniu z opioidami) w przypadkach od łagodnego do umiarkowanego bólu nowotworowego.

W obu odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wskazano na możliwość zastosowania **gabapentyny** wśród pacjentów onkologicznych. W wytycznych polskich z 2017 roku wskazano, że lekami rekomendowanymi do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory w pierwszej linii jest m.in. gabapentyna. W wytycznych tych wskazano również, że w przypadku bólu kostnego (przerzuty do kości lub guz kości pierwotny) z współwystępującym bólem neuropatycznym, należy zastosować leki przeciwdepresyjne lub przeciwpadaczkowe (gabapentyna jest lekiem przeciwpadaczkowym). W wytycznych europejskich ESMO z 2018 roku wskazano, że m.in. gabapentyna, jest rekomendowana jako lek pierwszej linii w neuropatycznym bólu nowotworowym. Należy jednak zauważyć, że ból neuropatyczny jest wskazaniem zarejestrowanym dla ocenianych, refundowanych produktów zawierających gabapentynę.

Tylko w wytycznych polskich odniesiono się do zastosowania **karbamazepiny** we wskazaniu pozarejestracyjnym *off-label* „ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające”. W wytycznych PTBB z 2017 roku wskazano, że nie zaleca się stosowania karbamazepiny u chorych na nowotwory z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Substancja ta zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO, 2018 Europa</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia bólu nowotworowego u osób dorosłych.</p> <p>Generalnie, podczas leczenia bólu nowotworowego należy pamiętać o informowaniu pacjenta i zachęcaniu do uczestniczenia w procesie terapeutycznym. Leki na ból nowotworowy powinny być przepisywane systematycznie. Doustna droga podania leku powinna być rozpatrywana jako droga podania pierwszego wyboru.</p> <p>Według wytycznych algorytm leczenia bólu nowotworowego powinien opierać się na drabinie analgetycznej WHO, która dopuszcza zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w zależności od stopnia drabiny – w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwbólowymi) (IIB).</p> <p>Wytyczne wskazują, że nie ma istotnych dowodów na poparcie lub odrzucenie używania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w monoterapii lub skojarzeniu z opioidami) w przypadkach od łagodnego do umiarkowanego bólu nowotworowego (IC).</p> <p>W przypadku bólu neuropatycznego wytyczne zalecają m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie opioidów z lekami adjuwantowymi, gdy jest to konieczne (IIB), • gabapentynę, pregabalinę, duloksetynę oraz trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne jako rekomendowane leki pierwszej linii w neuropatycznym bólu nowotworowym (IA). <p><i>Metodyka:</i> przegląd systematyczny literatury. <i>Źródło finansowania:</i> brak danych (autorzy deklarują brak konfliktów interesów).</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I – dowody z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych, homogenicznych badań klinicznych</p> <p>II – dowody pochodzą z małych, randomizowanych badań klinicznych lub dużych, randomizowanych badań z ryzykiem popełnienia błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub metaanalizy badań heterogenicznych</p> <p>III – dowody pochodzą z prospektywnych badań kohortowych</p> <p>IV – dowody pochodzą z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych (ang. <i>case-control</i>)</p> <p>V – dowody pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną – silnie rekomendowane</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, jednak z ograniczoną korzyścią kliniczną – ogólnie rekomendowane</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści kliniczne nie przeważają ryzyka – rekomendowane opcjonalne</p> <p>D – umiarkowane dowody na brak skuteczności lub umiarkowane dowody na skutki uboczne – ogólnie nierekomendowane</p> <p>E – silne dowody na brak skuteczności lub silne dowody na skutki uboczne – nierekomendowane</p>
<p>PTBB, 2017 Polska</p>	<p>Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii</p> <p>Zgodnie z zaleceniami, farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu w grupie pacjentów onkologicznych i w postępowaniu tym obowiązują zasady, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek przeciwbólowy i dawka powinny być dobierane indywidualnie dla każdego chorego i rodzaju bólu, • należy utrzymywać analgetyczne stężenie leku w surowicy krwi i stały efekt przeciwbólowy przez podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasowych, • jeżeli terapia jest nieskuteczna, wówczas zmienia się lek na silniejszy zgodnie z drabiną analgetyczną WHO, • farmakoterapia bólu uzupełniania jest adjuwantami analgetycznymi (koanalgetykami), • jeżeli jest to możliwe, należy priorytetowo uwzględnić doustną drogę podawania analgetyków, jakkolwiek aktualnie dopuszczalna jest każda droga podawania, która zapewnia skuteczny efekt przeciwbólowy i jest akceptowalna przez chorych, • konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia. <p>Zgodnie z zaleceniami, przyczynami bólu u chorych z chorobą nowotworową są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ból spowodowany chorobą nowotworową (receptorowy – somatyczny (taki jak: ból tkanek miękkich, ból kostny) i trzewny, neuropatyczny oraz mieszany), • ból spowodowany diagnostyką i leczeniem choroby nowotworowej, • bóle przebijające, • inne zespoły bólowe u chorych na nowotwór. <p>Ból u chorych nowotworowych często wykazuje charakter mieszany.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>I. Wytyczne opisują m.in. <u>leczenie analgetykami nieopiodowymi</u>. Wskazują, że w każdym rodzaju bólu nocyceptywnego/receptorowego skuteczne są niesteroidowe leki przeciwzapalne (m.in. ketoprofen). Wybór niesteroidowego leku przeciwbólowego powinien być dokonany indywidualnie. Nie zaleca się stosowania analgetyków nieopiodowych drogą domięśniową i doodbytniczą z uwagi na ból / dyskomfort dla chorego, długi okres latencji efektu przeciwbólowego oraz zmienny profil efektu analgetycznego. Zaleca się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem zapalnym panel ekspertów zaleca stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jednak nie wskazuje się na żaden lek z tej grupy (silne zalecenie), • w wybranych sytuacjach klinicznych w bólu przebijającym pochodzenia nowotworowego zaleca się stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych (silne zalecenie). <p>II. Wytyczne opisują również, m.in. <u>leczenie adjuwantami analgetycznymi</u> (koanalgetykami). Wskazano, że na każdym etapie leczenia bólu u chorych na nowotwory stosowane są leki wspomagające (uzupełniające), które obejmuje dwie grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adjuwanty analgetyczne (koanalgetyki) – leki, które nie należą do grupy leków przeciwbólowych ale stwierdzono ich działanie przeciwbólowe w określonych rodzajach bólu, • leki stosowane w zapobieganiu i leczeniu objawów niepożądanych związanych ze stosowanymi analgetykami, a także w terapii objawów innych niż ból. <p>Wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekami rekomendowanymi do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory w pierwszej linii są gabapentyna i pregabalina, • ból kostny (przerzuty do kości lub guz kości pierwotny) – leki przeciwbólowe wg drabiny analgetycznej WHO (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne), a w przypadku współwystępującego bólu neuropatycznego, należy zastosować leki przeciwdepresyjne lub przeciwpadaczkowe. <p>Zaleca się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego jako lek przeciwpadaczkowy pierwszego wyboru zalecana jest pregabalina lub gabapentyna (silne zalecenie). <p>W wytycznych wskazano również, że karbamazepina nie jest zalecana do stosowania u chorych na nowotwory z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Substancja ta zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii.</p> <p><i>Metodyka:</i> przegląd systematyczny literatury oraz panel ekspertów przeprowadzony metodą delficką. <i>Źródło finansowania:</i> brak danych (autorzy deklarują brak konfliktów interesów).</p> <p>Siła zaleceń: nie opisano.</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Carbamazepinum

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną *carbamazepinum* w leczeniu „ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2018 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29.12.2015 r. (baza Medline), 2015 r. (baza Embase) lub grudzień 2015 r. (baza Cochrane) tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-BOR-434-19/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z bólem z rozpoznaniem nowotworu.

Interwencja: *carbamazepinum* jako leczenie wspomagające.

Komparator: nie ograniczono.

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

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz *Załącznik 5.2.1.*) odnaleziono 75 abstraktów.

Żadne badanie nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, stąd aktualne są wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa *carbamazepinum* przedstawione w raporcie nr AOTMiT-BOR-434-19/2015.

3.2. Gabapentinum

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną *gabapentinum* w leczeniu „ból innego niż określony w ChPL – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2018 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29.12.2015 r. (baza Medline), 2015 r. (baza Embase) lub grudzień 2015 r. (baza Cochrane) tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-BOR-434-19/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: *gabapentinum* jako leczenie wspomagające.

Komparator: nie ograniczono.

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

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

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

Komentarz analityków Agencji:

W *Załączniku 5.1* przedstawiono zestawienie zarejestrowanych wskazań (wg kart ChPL) ocenianych produktów leczniczych zawierających *gabapentinum*, refundowanych w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych wg Obwieszczenia MZ z 26.10.2018 r. Z przedstawionego zestawienia wynika, że refundowane w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym produkty lecznicze zawierające *gabapentinum* są stosowane wg ChPL on-label m.in. w następującym wskazaniu: „Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego. Gabapentyna wskazana jest w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych”.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz *Załącznik 5.2.2.*) odnaleziono 344 abstrakty. Do analizy pełnych tekstów włączono 25 publikacji, z czego kryteria włączenia do niniejszego raportu spełniły 2 przeglądy systematyczne (*Jiang 2018* i *Kane 2017*) oraz 3 badania pierwotne – *Wang 2017*, *Kataoka 2016* i *Chen 2016*.

Do raportu włączono najnowsze przeglądy systematyczne (tj. opublikowane w 2017 i 2018 r.), z niepowtarzającymi się w nich badaniami pierwotnymi.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

3.2.3. Przeglądy systematyczne

Wyniki przeglądu *Jiang 2018* wskazują, że podanie przed zabiegiem operacyjnym z powodu raka piersi gabapentyny istotnie statystycznie bardziej niż placebo redukuje: intensywność odczuwania ostrego bólu, całkowitą konsumpcję morfiny, częstość występowania nudności i częstość odczuwania przewlekłego bólu. Podanie gabapentyny w operacji raka piersi pozwala uzyskać efekt zmniejszania dawki opioidów (ang. *opioid-sparing effect*). Ze względu na ograniczoną liczebność populacji we włączonych badaniach i ograniczoną liczbę badań, autorzy przeglądu sugerują, że niezbędne jest przeprowadzenia wielośrodowego RCT celem identyfikacji optymalnej dawki gabapentyny.

W opinii autorów przeglądu systematycznego *Kane 2017*, wyniki przeglądu wykazały brak dodatkowej korzyści wynikającej z terapii adjuwantowej w postaci leków antydepresyjnych lub antyepileptycznych (w tym gabapentyny) dodanej do opioidów w leczeniu bólu nowotworowego związanego z guzem, przy jednoczesnym wyższym odsetku występowania zdarzeń niepożądanych.

W opinii autorów przeglądu stosunek korzyści do ryzyka dla terapii dodanej pozostaje niepewny. Autorzy publikacji wskazują na możliwe przyczyny uzyskania takich wniosków – m.in. populacja z mieszanym mechanizmem powstania bólu, zbyt niskie w stosunku do zalecanego dawkowanie leków antydepresyjnych lub antyepileptycznych, krótki okres obserwacji.

Wyniki obu przeglądów wskazują zatem na możliwość uzyskania różnych wyników skuteczności gabapentyny w zależności od populacji, w której ma być ona stosowana.

Tabela 2. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo *gabapentinum* w ocenianym wskazaniu *off-label*

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Jiang 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Natural Science Fund Regional Fund, Guangxi Medical And Health Appropriate Technology Research And Development Project, Youth Science Foundation Of The First Affiliated Hospital Of Guangxi University Of Traditional Chinese</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny RCT i ocena: czy podawanie przedoperacyjne p.o. gabapentyny jest związane z mniejszym ostrym i przewlekłym bólem wśród kobiet operowanych z powodu raka piersi.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (1950–listopad 2017), Embase (1974–listopad 2017), Web of Science (1950–listopad 2017), Cochrane Library (listopad 2017 Issue 3), Chinese Wanfang databases (1950–listopad 2017).</p>	<p>Populacja: kobiety w wieku ≥ 18 lat operowane z powodu raka piersi.</p> <p>Interwencja: gabapentyna podawana okołooperacyjnie.</p> <p>Komparator: placebo.</p> <p>Punkty końcowe m.in.: ocena nasilenia bólu w skali VAS (skala 110 punktowa) po operacji i 24 godz. po operacji, całkowita konsumpcja morfiny, częstość występowania przewlekłego bólu, częstość występowania nudności.</p> <p>Metodyka badań: RCT.</p> <p>Skala oceny wyników w badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS – wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>) wykorzystana do oceny intensywności bólu pooperacyjnego mierzona w 110 stopniach (im wyższy stopień, tym większe odczucia bólowe). W przypadku, kiedy we włączonych badaniach raportowano intensywność bólu w innej niż VAS skali lub formie, wyniki były konwertowane do skali VAS; • konsumpcja morfiny – w przypadku, kiedy w badaniach podawano inny niż morfina opioid, jego dawka była konwertowana do ekwiwalentu morfiny. 	<p>Włączone badania: 9 RCT (łącznie 576 os.; gabapentyna 287 os., placebo: 289 os.), okres obserwacji: 458 godz. – 6 mies., dawka gabapentyny: 300 mg-1200 mg.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena bólu po operacji w skali VAS była badana w 6 RCT – wynik metaanalizy wskazuje, że podanie gabapentyny istotnie statystycznie bardziej zmniejsza odczuwanie bólu w skali VAS po operacji niż podanie placebo – o 16,14 pkt (WMD=-16,14 [95%CI: -21,85; -10,24], p=0,000); • Ocena bólu po operacji w skali VAS 24 godz. po operacji (4 RCT) – wynik metaanalizy wskazuje, że podanie gabapentyny istotnie statystycznie bardziej zmniejsza odczuwanie bólu w skali VAS 24 godz. po operacji niż podanie placebo - o 27,33 pkt (WMD=-16,14 [95%CI: -51,03; -3,63], p=0,024); • Całkowita konsumpcja morfiny (8 RCT) – wynik metaanalizy wskazuje, że podanie gabapentyny istotnie statystycznie bardziej zmniejsza całkowitą konsumpcję morfiny niż podanie placebo – o 4,59 mg (WMD=-4,59 [95%CI: -7,07; -2,11], p=0,000); • Częstość występowania nudności (4 RCT) - wynik metaanalizy wskazuje, że prawdopodobieństwo wystąpienia nudności po operacji po podaniu gabapentyny było istotnie statystycznie 0,54 razy niższe niż w przypadku podania placebo (RR=0,54 [95%CI: 0,38; 0,78], p=0,001); • Częstość występowania przewlekłego bólu (5 RCT) - wynik metaanalizy wskazuje, że prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłego bólu po operacji po podaniu gabapentyny było istotnie statystycznie 0,57 razy niższe niż w przypadku podania placebo (RR=0,57 [95%CI: 0,47; 0,68], p=0,000). <p>W przeglądzie przedstawiono też wyniki analizy w podgrupach, w zależności od wielkości zastosowanej dawki gabapentyny – niskiej dawki (<900 mg/d) lub wysokiej dawki (≥ 900 mg/d). Wykazano, że wysokie dawki gabapentyny są bardziej skuteczne (ang. <i>superior</i>) niż niższe dawki w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu Wyniki przeglądu wskazują, że gabapentyna skutecznie redukuje: intensywność odczuwania ostrego bólu, całkowitą konsumpcję morfiny, częstość występowania nudności i częstość odczuwania przewlekłego bólu. Podanie gabapentyny w operacji raka piersi pozwala uzyskać natychmiastową i długoterminową skuteczność analgetyczną i efekt zmniejszania dawki opioidów (ang. <i>opioid-sparing effect</i>). Ze względu na ograniczoną liczebność populacji we włączonych badaniach i ograniczoną liczbę badań, niezbędne jest przeprowadzenia wieloosrodkowego RCT celem identyfikacji optymalnej dawki gabapentyny.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Kane 2017</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano brak wsparcia finansowego i konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena efektywności opioidów w połączeniu z lekami antydepresyjnymi lub antyepileptycznymi w bólu nowotworowym związanym z guzem w porównaniu do monoterapii opioidami.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline (Ovid), Embase (Ovid), Cinahl (Ebsco) (do grudnia 2014 r.; aktualizacja w lipcu 2016 r.) oraz baza Cochrane (b.d. nt. zakresu czasu).</p>	<p>Populacja: pacjenci z chorobą nowotworową i bólem nowotworowym związanym z guzem. Wykluczano badania, w których brali udział pacjenci z bólem związanym z leczeniem i badania, w których nie raportowano osobno przypadków bólu związanego z leczeniem i bólu nowotworowego związanego z guzem.</p> <p>Interwencja: opioidy w połączeniu z lekami antydepresyjnymi lub antyepileptycznymi.</p> <p>Komparator: opioidy w monoterapii.</p> <p>Punkty końcowe m.in.: ocena intensywności bólu w skali VAS lub NRS, liczba pacjentów, którzy osiągnęli redukcję bólu (np. 50% lub 30%).</p> <p>Metodyka badań: RCT, wykluczano badania obserwacyjne.</p> <p>Skale oceny wyników w badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS – wizualna skala analogowa, im wyższy wynik punktowy, tym większe odczucia bólowe. • NRS – skala numeryczna (ang. <i>numeric rating scale</i>), im wyższy wynik punktowy, tym większe odczucia bólowe. 	<p>Włączone badania: 7 RCT (605 os.; 319 w ramieniu interwencji i 286 w ramieniu komparatora) w analizie jakościowej, z czego 4 RCT w analizie ilościowej. Okres obserwacji: 19,2 dni (zakres: 7-28 dni). 403 z 605 os. ukończyło pełen okres obserwacji. Z 7 RCT w dwóch oceniano podanie gabapentyny (wyniki poniżej). Jedno z badań dot. gabapentyny było podwójnie zaślepienie, zaś drugie było otwarte (ang. <i>open-label</i>). Gabapentynę podawano w dawce 900-3600 mg/dobę. W grupie kontrolnej podawano morfinę oksykodon, buprenorfinę i tramadol.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redukcja bólu (b.d. nt. zastosowanej skali) – metaanaliza wyników z 2 RCT wykazała, że w grupie, w której stosowano opioidy w połączeniu z gabapentyną dochodziło do nieistotnie statystycznie większej redukcji bólu w porównaniu z grupą, która otrzymywała opioidy w monoterapii (SMD=0,32 [95%CI: -0,25; 0,89]). • Wyniki obu badań dla gabapentyny analizowanych osobno wykazały, że w jednym z nich w grupie, w której stosowano opioidy w połączeniu z gabapentyną dochodziło do nieistotnie statystycznie większej redukcji poczucia bólu w porównaniu z grupą, która otrzymywała opioidy w monoterapii, zaś w drugim uzyskany wynik był istotny statystycznie na korzyść terapii adjuwantowej (w tym badaniu wynik podawany był w skali NRS). • Analiza bezpieczeństwa (dot. wszystkich badań włączonych do przeglądu) – autorzy publikacji wskazali, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji była wyższa niż w grupie kontrolnej. <p>Wnioski autorów przeglądu</p> <p>Wyniki analizy wykazały na brak dodatkowej korzyści wynikającej z terapii adjuwantowej w postaci leków antydepresyjnych lub antyepileptycznych (w tym gabapentyny) dodanej do opioidów w leczeniu bólu nowotworowego związanego z guzem, przy jednoczesnym wyższym odsetku występowania zdarzeń niepożądanych. W opinii autorów przeglądu stosunek korzyści do ryzyka dla terapii dodanej pozostaje niepewny. Autorzy publikacji wskazują na możliwe przyczyny uzyskania takich wniosków – m.in. populacja z mieszanym mechanizmem powstania bólu, zbyt niskie w stosunku do zalecanego dawkowanie leków antydepresyjnych lub antyepileptycznych, krótki okres obserwacji.</p>

3.2.4. Badania pierwotne

Do raportu włączono 3 badania pierwotne opisane w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do raportu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Wang 2017	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: jednoośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizacja: komputerowa, - zaślepienie: podwójne, - typ hipotezy: b.d. - okres obserwacji: 60 dni od momentu amputacji kończyny, - interwencja: gabapentyna + standardowe leczenie (morfina i oksykodon) - gabapentyna była podawana od pierwszego dnia po amputacji do 30 dnia. placebo + standardowe leczenie (morfina i oksykodon) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci <18 r.ż. z jednokończynowym pierwotnym złośliwym nowotworem kości wokół stawu kolanowego w stopniu IIb wg klasyfikacji Ennekinga, słabo odpowiadającym na chemioterapię</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> gabapentyna: 23 os. placebo: 22 os.</p>	<p>Ocena nasilenia bólu w skali VAS w dniu przyjęcia do szpitala (DOH, ang. <i>day of hospitalization</i>), w dniu randomizacji (DOR, ang. <i>day of randomization</i>) i w dniu operacji (DOS, ang. <i>day of surgery</i>).</p>
Kataoka 2016	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: jednoośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizacja: komputerowa bez stratyfikacji, - zaślepienie: nie / badanie <i>open-label</i>, - typ hipotezy: b.d., - okres obserwacji: 18 mies. (kwiecień 2010 r. – październik 2011 r.). - interwencja: standardowe leczenie przeciwbólowe + gabapentyna (SLP +G) standardowe leczenie przeciwbólowe (SLP): acetaminofen / acetaminofen + krótkodziałające opioidy / acetaminofen + krótko- i długodziałające opioidy 	<p><u>Kryteria włączenia (m.in.):</u> - wiek min. 20 lat., stan sprawności w skali ECOG 0-2; rozpoznany patologicznie nowotwór głowy i szyi zlokalizowany pierwotnie w jamie ustnej, nosogardzieli, gardle i jamie ustnej, krtani i części krtaniowej gardła; leczenie radio- lub chemioterapią,</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> SLP + G: 11 os. SLP: 11 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> maksymalny wynik oceny nasilenia bólu w skali VAS (skala 0-10 pkt).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> całkowita dawka opioidów, czas włączenia leczenia przeciwbólowego, nasilenie popromiennego zapalenia błon śluzowych, jakość życia, zdarzenia niepożądane.</p>
Chen 2016	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: jednoośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizacja: komputerowa, - zaślepienie: podwójne - typ hipotezy: b.d. - okres obserwacji: czerwiec 2013 – październik 2015 (b.d. na temat długości trwania farmakoterapii), - interwencja: Oksykodon + gabapentyna. Oksykodon + placebo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z rozpoznaniem histopatologicznym złośliwego nowotworu, z bólem w skali VAS większym niż 7 pkt.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Oksykodon + gabapentyna: 30 os. Oksykodon + placebo: 30 os.</p>	<p>Ocena nasilenia bólu w skali VAS, dobowy koszt leczenia przeciwbólowego, jakość życia (b.d. nt. który z ww. punktów końcowych jest pierwszorzędowy).</p>

3.2.4.1. **Badanie Wang 2017****a. Wyniki analizy skuteczności**

W badaniu dokonano oceny stopnia nasilenia bólu fantomowego u dzieci po amputacji kończyny dolnej z powodu złośliwego nowotworu kości wokół stawu kolanowego w kolejnych punktach czasowych po operacji. Wszystkie dzieci otrzymywały standardowe leczenie przeciwbólowe (morfinę i oksykodon). Dodatkowo dzieci w grupie interwencji otrzymywały gabapentynę do 30 dnia po amputacji.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższy odsetek pacjentów w grupie gabapentyny odczuwał ból fantomowy niż w grupie placebo w 7, 14, 30 i 60 dni po amputacji kończyny – tabela poniżej.

Podczas ostatniej wizyty, w 60. dniu po operacji, 43,48% dzieci z grupy, która otrzymywała gabapentynę do 30. dnia po operacji i 77,27% dzieci z grupy, która otrzymywała placebo do 30. dnia po operacji odczuwało ból fantomowy – różnica była istotna statystycznie ($p = 0,033$).

Tabela 4. Liczba pacjentów z bólem fantomowym po operacji amputacji kończyny w kolejnych dniach po operacji w zależności od grupy

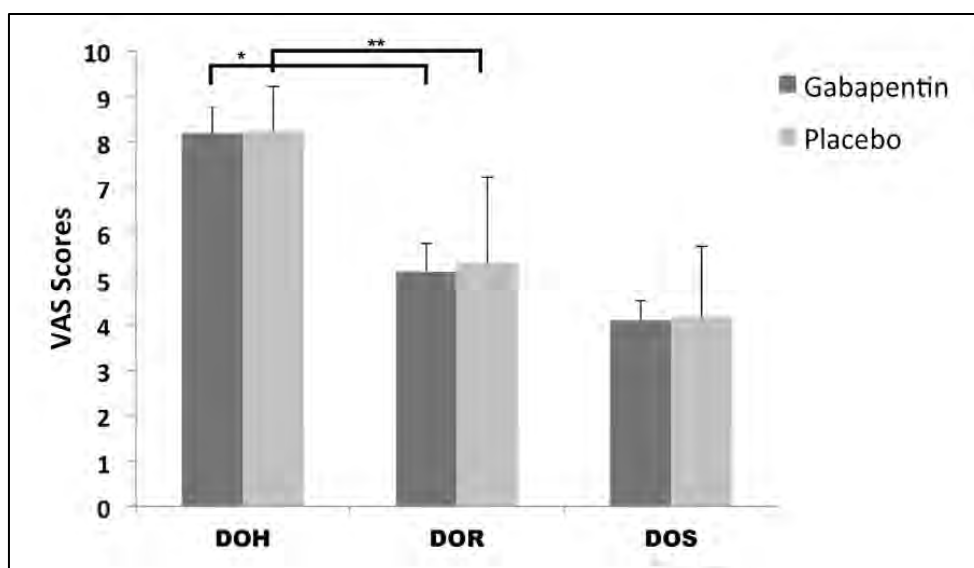
Liczba dni po operacji	Liczba (%) pacjentów z bólem fantomowym po operacji		p
	Gabapentyna (N=23)	Placebo (N=22)	
7	0 (0,0%)	4 (18,18%)	0,049 – różnica IS*
14	3 (13,04%)	9 (40,91%)	0,047 – różnica IS*
30	6 (26,09%)	13 (59,09%)	0,036 – różnica IS*
60	10 (43,48%)	17 (77,27%)	0,033 – różnica IS*

* IS – istotna statystycznie

Intensywność bólu w 10-pkt. skali VAS w dniu przyjęcia do szpitala (DOH), dniu przydziału do grupy (DOR) i w dniu operacji (DOS) przedstawia rycina poniżej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w poziomie intensywności odczuwanego bólu pomiędzy grupami w żadnym z ww. punktów czasowych ($p > 0,05$).

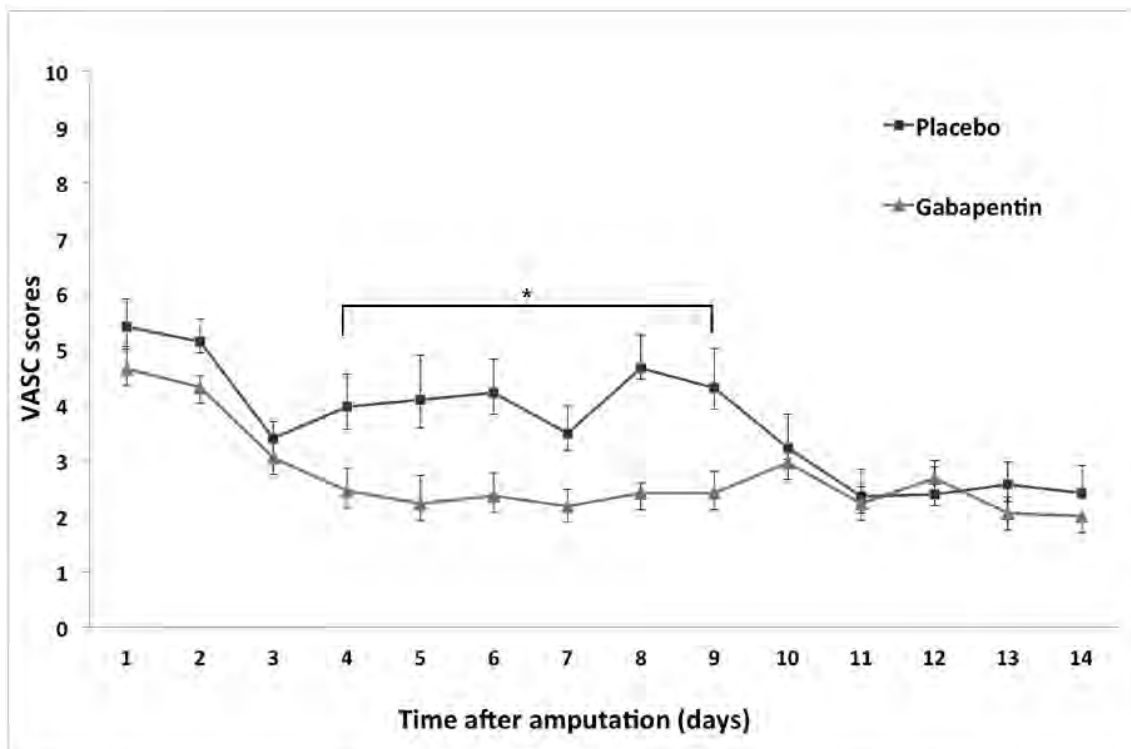
W obu grupach zanotowano odpowiedź na standardowe leczenie przeciwbólowe, zaś intensywność odczuwanego bólu istotnie statystycznie ($p < 0,05$) obniżyła się w obu grupach w momencie przydziału do badania w porównaniu z momentem przyjęcia do szpitala.

Intensywność odczuwanego bólu w skali VAS była, wg autorów badania, utrzymywana na stabilnie niskim poziomie i nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w momencie DOR i DOS.



Ryc. 1: Intensywność bólu w 10-pkt. skali VAS w dniu przyjęcia do szpitala (DOH), dniu przydziału do grupy (DOR) i w dniu operacji (DOS)

Na rycinie poniżej przedstawiono całkowitą intensywność odczuwanego bólu od pierwszego do 14. dnia po amputacji w skali VAS. Od 4. dnia po amputacji całkowita intensywność odczuwanego bólu w grupie gabapentyny zaczęła się zmniejszać, zaś w grupie placebo zaczęła się zwiększać. W okresie pomiędzy 4. a 9. dniem po amputacji różnica w poziomie odczuwanego bólu pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną – w grupie gabapentyny poziom intensywności odczuwanego bólu był istotnie statystycznie niższy niż w grupie placebo. W okresie od 10. do 14. dnia po amputacji poziom intensywności odczuwanego bólu nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami i zaczął się zmniejszać w grupie placebo.



Ryc. 2: Całkowita intensywność odczuwanego bólu w skali VAS od pierwszego do 14. dnia po amputacji w badanych grupach; * - różnica istotna statystycznie

b. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie zanotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *severe adverse effect*) w żadnej z grup. Dwie osoby z kończyną amputowaną powyżej kolana w grupie placebo zgłaszały uczucie mrowienia w amputowanej kończynie, które wystąpiły w 10 i 15 dni po amputacji. Po zastosowaniu psychoterapii ww. odczucia zniknęły po 2 miesiącach.

3.2.4.2. Badanie Kataoka 2016

a. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu oceniano efekt przeciwbólowy gabapentyny dodanej do standardowego leczenia przeciwbólowego w porównaniu do standardowego leczenia przeciwbólowego w osób z rozpoznaniem patologicznie nowotworem głowy i szyi zlokalizowanym pierwotnie w jamie ustnej, nosogardzieli, gardle i jamie ustnej, krtani i części krtaniowej gardła, leczonym radio- lub chemioterapią.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Kataoka 2016* był maksymalny wynik oceny nasilenia bólu w skali VAS. Wykorzystana skala VAS miała zakres od 0 do 10 pkt (im wyższy wynik, tym większe odczucie bólu), natomiast wynik w pierwszorzędownym punkcie końcowym był podawany w zakresie 0-100 pkt, co oznacza, że autorzy badania najprawdopodobniej konwertowali wyniki (b.d. na ten temat w publikacji).

Wykazano, że mediana maksymalnego wyniku oceny bólu w skali VAS była nieistotnie statystycznie wyższa ($p=0,552$) w grupie, która otrzymywała standardowe leczenie przeciwbólowe + gabapentynę (SLP+G: 74 pkt.)

niż w grupie, która otrzymywała standardowe leczenie (SLP: 47 pkt). Oznacza to, że osoby leczone adjuwantowo gabapentyną z powodu bólu spowodowanego popromiennym zapaleniem błon śluzowych odczuwały nieistotnie statystycznie silniejszy maksymalny ból niż osoby leczone standardową terapią.

Mediana maksymalnego wyniku oceny bólu w skali VAS w żadnym punkcie czasowym badania pomiędzy okresem *baseline* a 4. tyg. po radioterapii nie osiągnęła istotności statystycznej pomiędzy oboma ramionami badania.

Dodatkowe punkty końcowe

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy oboma ramionami badania w żadnym z pozostałych punktów końcowych, tj.:

- mediana czasu do włączenia terapii acetaminofenem (15 dni dla SLP i 13 dni dla SLP+G, $p=0,7898$) lub opioidami (21,5 dni dla SLP i 22,5 dni dla SLP+G, $p=0,9646$),
- czas do rozpoczęcia terapii opioidami w przypadku miejscowo zaawansowanego nowotworu (b.d.),
- mediana dawki całkowitej opioidów w momencie odczuwania maksymalnego bólu w skali VAS (215 mg dla SLP i 745,3 mg dla SLP+G; $p=0,880$),
- mediana dawki całkowitej opioidów w 4 tyg. po chemioterapii (1260 mg dla SLP i 1537,5 mg dla SLP+G, $p=0,9438$).

Wszyscy pacjenci doświadczyli zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, przy czym stopień $\frac{3}{4}$ tego zapalenia odnotowano u 45,5% z ramienia SLP i 63,6% z ramienia SLP+G.

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy oboma ramionami badania w zakresie jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-HN35 w momencie *baseline*. Jakość życia uległa pogorszeniu po leczeniu w obu ramionach, jednak bez osiągnięcia istotnych statystycznie różnic w większości domen w 4 tyg. po chemioterapii. Jediną istotną statystycznie różnicę ($p=0,0062$) pomiędzy ramionami zanotowano w przypadku „przybierania na wadze” – autorzy publikacji wskazali, iż różnica była na „niekorzyść” SLP+G, jednak nie sprecyzowali, czy chodziło o szybsze/wolniejsze tempo przyrostu masy ciała lub brak tego przyrostu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-HN 35. Kwestionariusz ten zawiera 35 pytań skupionych w 7 domenach i 11 pytań pojedynczych. Możliwa liczba punktów do uzyskania wynosi 0-100, przy czym wynik 100 pkt wskazuje na najwyższą jakość życia.

Tabela 5. Wyniki analizy jakości życia 4 tyg. po rozpoczęciu leczenia

Domena dotycząca jakości życia	SLP Średnia pkt (SD)	SLP+G Średnia pkt (SD)	p
Ból	25,9 (19,0)	18,8 (18,5)	0,4357
Polykanie	38,0 (13,1)	26,0 (19,7)	0,2242
Problemy ze zmysłami	31,5 (21,4)	31,3 (17,6)	0,8819
Problem z mową	43,2 (19,9)	44,4 (25,7)	0,4922
Problemy z jedzeniem w towarzystwie	42,7 (15,3)	35,2 (221*)	0,4349
Problem w kontaktach społecznych	42,5 (14,9)	26,5 (20,9)	0,0833
Obniżenie seksualności	35,4 (39,5)	29,6 (36,7)	0,6455
Zęby	3,7 (10,5)	8,3 (14,4)	0,467
Otwarcie ust	22,2 (27,2)	20,8 (16,1)	0,8739
Suchość w ustach	55,6 (35,0)	66,7 (23,6)	0,4797
Lepka ślina	55,6 (31,4)	41,7(22,0)	0,3576
Kaszel	33,3 (22,2)	29,2 (20,0)	0,7031
Poczucie choroby	29,6 (18,9)	41,7 (27,6)	0,3964
Leki przeciwbólowe	50,0 (50,0)	44,4 (49,7)	0,8241
Przyjmowanie suplementów ożywczych	37,5 (48,4)	44,4 (49,7)	0,7782
Karmienie przez cewnik/sondę	50,0 (50,0)	44,4 (49,7)	0,8241
Utrata m.c.	12,5 (33,1)	33,3 (47,1)	0,3268
Zwiększenie m.c.	62,5 (48,4)	0 (0)	0,0062 – różnica istotna statystycznie

*wynik za publikacją, w opinii analityków powinien on wynosić 22,1

Compliance: dwie osoby wymagały zmniejszenia dawki gabapentyny (dysfunkcja nerek w 11 dniu i senność).

b. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Większość osób, która otrzymywała schemat SLP+G dobrze go tolerowała. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej. W publikacji dostępne są też wyniki dla zdarzeń niepożądanych w ¾ stopniu ciężkości.

Tabela 6. Całkowite zdarzenia niepożądane w ramieniu SLP (N=11) i SLP+G (N=11)

Zdarzenie niepożądane		SLP n/N (%)	SLP+G n/N (%)
Hematologiczne	Leukopenia	9/11 (82%)	9/11 (82%)
	Neutropenia	7/11 (64%)	7/11 (64%)
	Anemia	7/11 (64%)	10/11 (91%)
	Trombocytopenia	2/11 (18%)	1/11 (9%)
Niehematologiczne	Nudności	9/11 (82%)	9/11 (82%)
	Wymioty	9/11 (82%)	2/11 (18%)
	Jadłowstręt	9/11 (82%)	10/11 (91%)
	Dysfagia	10/11 (91%)	9/11 (82%)
	Zaparcia	4/11 (36%)	0/11 (0%)
	Gorączka neutropeniczna	1/11 (9%)	0/11 (0%)
	Zapalenie skóry	10/11 (91%)	10/11 (91%)
	Suchość skóry	11/11 (100%)	10/11 (91%)
	Zaburzenia smaku	10/11 (91%)	10/11 (91%)
	Infekcje	2/11 (18%)	2/11 (18%)
	Zapalenie błon śluzowych	11/11 (100%)	11/11 (100%)
	Zaburzenia wątroby	5/11 (46%)	6/11 (55%)
	Zaburzenia erekcji	1/11 (9%)	1/11 (9%)
	Senność	0/11 (0%)	2/11 (18%)
	Reakcje alergiczne	0/11 (0%)	1/11 (9%)

3.2.4.3. Badanie Chen 2016

a. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu oceniano skuteczność terapii przeciwbólowej oksykodonom i gabapentyną w porównaniu do oksykodonu i placebo u osób z rozpoznaniem histopatologicznym złośliwego nowotworu, z bólem w skali VAS większym niż 7 pkt.

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w średniej dziennej dawce oksykodonu pomiędzy badanymi grupami w okresie trwania badania – po 1. tygodniu i po 1. mies. ($p > 0,05$) – tabela poniżej.

Dla okresu obserwacji 3 mies. i 6 mies. (po zakończeniu badania) w grupie, która otrzymywała oksykodon i gabapentynę średnia dzienna dawka oksykodonu była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$).

Tabela 7. Średnie dzienne dawkowanie oksykodonu (mg) w porównywanych grupach

Grupa	Okres obserwacji			
	1 tydz. mg (SD)	1 mies. mg (SD)	3 mies. mg (SD)	6 mies. mg (SD)
Oksykodon + placebo (N=30)	25,3 (9,0)	28,7 (10,1)	58,0 (15,2)	72,7 (18,6)
Oksykodon+ gabapentyna (N=30)	23,4 (7,6)	27,3 (9,8)	22,4 (11,0)	50,7 (11,4)

Grupa	Okres obserwacji			
	1 tydz. mg (SD)	1 mies. mg (SD)	3 mies. mg (SD)	6 mies. mg (SD)
p	0,356	0,605	<0,001 – różnica istotna statystycznie	<0,001 – różnica istotna statystycznie

Jakość życia w badaniu była mierzona za pomocą autorskiej skali, w której oceniano m.in. apetyt, stan psychiczny, sen, codzienne życie i relacje międzypersonalne w zakresie od 1 do 5 pkt.

Autorzy publikacji podają referencję bibliograficzną do opisu tej skali, ale publikacja dostępna jest w jez. chińskim. Ze względu na powyższe w niniejszym raporcie odstępiono od szczegółowego przedstawiania uzyskanych w badaniu wyników dot. oceny jakości życia. Według autorów publikacji jakość życia poprawiła się nieistotnie statystycznie u wszystkich badanych pacjentów w obu grupach po zakończeniu leczenia, przy czym jakość życia w grupie, która otrzymywała oksykodon i gabapentynę była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej po 3 i 6 mies. po zakończeniu badania.

b. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie obserwowano przypadków poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious complications*) w żadnej z grup. Częstość występowania senności i zawrotów głowy nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami ($p>0,05$), zanotowano jednak istotną statystycznie różnicę, na korzyść oksykodonu i gabapentyny, w zakresie występowania zaparć oraz nudności i wymiotów.

Tabela 8. Porównanie zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach

Grupa	Zdarzenia niepożądane (n/N)			
	Zawroty głowy	Nudności i wymioty	Senność	Zaparcia
Oksykodon + placebo (N=30)	7/30	18/30	1/30	29/30
Oksykodon + gabapentyna (N=30)	9/30	10/30	5/30	16/30
p	0,559	0,038 – różnica istotna statystycznie	0,088	<0,001 – różnica istotna statystycznie

3.3. Ketoprofenum

3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną *ketoprofenum* w leczeniu „ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w ChPL”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2018 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29.12.2015 r. (baza Medline), 2015 r. (baza Embase) lub grudzień 2015 r. (baza Cochrane) tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-BOR-434-19/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: *ketoprofenum*.

Komparator: nie ograniczono.

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

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

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

Komentarz analityków Agencji:

W *Załączniku 5.1* przedstawiono zestawienie zarejestrowanych wskazań (wg kart ChPL) ocenianych produktów leczniczych zawierających *ketoprofenum*, refundowanych w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych wg Obwieszczenia MZ z 26.10.2018 r. Z przedstawionego zestawienia wynika, że refundowane w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym produkty lecznicze zawierające *ketoprofenum* są stosowane wg ChPL on-label m.in. w następujących wskazaniach: „bóle po zabiegach chirurgicznych (podanie dożylnie)”, „bóle o umiarkowanym nasileniu (podanie domięśniowe)”, „bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego”. Zakres wskazań zarejestrowanych dla produktów leczniczych zawierających *ketoprofenum* różni się pomiędzy poszczególnymi produktami, co oznacza, że dane wskazanie on-label dla jednego preparatu, jest jednocześnie wskazaniem off-label dla innego preparatu.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz *Załącznik 5.2.3.*) odnaleziono 61 abstraktów. Do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje, z czego kryteria włączenia do niniejszego raportu spełniło jedno badanie pierwotne – *Węgorowski 2016* - oceniające prewencyjne zastosowanie środka przeciwbólowego (ketoprofen, metamizol lub tramadol) w porównaniu do placebo, u pacjentek przechodzących zabieg chirurgiczny z rakiem piersi.

3.3.2. Opis badań włączonych do analizy

3.3.3. Badania pierwotne

3.3.3.1. Badanie Węgorowski 2016

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do raportu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Węgorowski 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: jednoośrodkowe, - liczba ramion: 4, - randomizacja: b.d., - zaślepienie: podwójne, - typ hipotezy: b.d. - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1. część badania: podanie leku 30 min. przed indukcją znieczulenia do zabiegu chirurgicznego, ✓ 2. część badania: ocena przeprowadzona zaraz po zabiegu chirurgicznym oraz po 6., 12., 18. i 24. godzinach - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ metamizol, ✓ tramadol, ✓ ketoprofen, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>pacjentki zakwalifikowane do zabiegu chirurgicznego w związku z rakiem piersi (mastektomia prosta, zmodyfikowana radykalna mastektomia, operacja oszczędzająca pierś, biopsja wartowniczego węzła chłonnego).</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ metamizol: 25 os., ✓ tramadol: 25 os., ✓ ketoprofen: 25 os., ✓ placebo: 25 os. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tętno, • ciśnienie tętnicze krwi, • pomiar intensywności odczuwanego bólu mierzony za pomocą skali VAS.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	✓ placebo. Każda z grup otrzymała dodatkowo w indukcji znieczulenia propofol, cis-atrakurium, zaś dla podtrzymania znieczulenia podano mieszankę tlenu z azotem, sevofluran i fentanyl.		

a. Wyniki analizy skuteczności

Ponieważ rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketoprofen, w niniejszym opracowaniu przedstawiono tylko te wyniki z badania *Węgorowski 2016*, które dotyczą ketoprofenu.

Poziom intensywności odczuwanego bólu mierzony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (1-10 pkt) był istotnie statystycznie mniejszy u pacjentów, którzy otrzymali ketoprofen, w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali placebo ($p=0,039$).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Poziom intensywności odczuwanego bólu mierzony za pomocą skali VAS

Poziom intensywności bólu	ketoprofen		placebo		MD*	p
	Średnia wartość	SD	Średnia wartość	SD		
Natychmiast po operacji	2,96	0,889	3,80	1,190	0,444	0,039 – różnica istotna statystycznie
6 godzin po operacji	1,72	0,737	2,44	0,870		
12 godzin po operacji	1,36	0,569	2,0	0,816		
18 godzin po operacji	0,72	0,678	1,16	0,800		
24 godziny po operacji	0,48	0,510	0,64	0,638		

*różnica pomiędzy wartościami średnich, ang. *difference between mean values*, w publikacji nie przedstawiono danych nt. metodyki obliczeń, stąd nie jest jasne, skąd taka wartość wyniku

We wszystkich analizowanych grupach, intensywność odczuwanego bólu malała w czasie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie ($p=0,190$).

Intensywność bólu pooperacyjnego zmalała istotnie statystycznie:

- w pierwszych 6. godzinach po zabiegu ($p<0,001$),
- pomiędzy 6. a 12. godziną po zabiegu ($p<0,001$),
- pomiędzy 12. a 18. godziną po zabiegu ($p<0,001$) oraz
- pomiędzy 18. a 24. godziną po zabiegu ($p<0,001$).

Obserwowane zależności były podobne w grupie ketoprofenu oraz w grupie placebo.

W badaniu oceniano również czy wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi jest skorelowana z intensywnością odczuwanego bólu pooperacyjnego i czy może być rozważana jako dodatkowy wskaźnik bólu podczas ewaluacji wyników badania. Analiza wykazała istotną statystycznie pozytywną korelację w tym zakresie ($r=0,386$, $p<0,001$).

W obu grupach skurczowe ciśnienie tętnicze krwi malało wraz z upływem czasu od zabiegu chirurgicznego, nie mniej jednak spadek ten był istotny statystycznie jedynie w pierwszych 6 godzinach po zabiegu ($p<0,001$) oraz pomiędzy 12. a 18. godziną po zabiegu ($p<0,001$). Nie był natomiast istotny statystycznie pomiędzy 6. a 12. godziną po zabiegu ($p=0,165$) oraz pomiędzy 18. a 24. godziną po zabiegu ($p=0,676$). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami ($p=0,33$).

Podobnie jak w przypadku skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, również dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi przeprowadzono analizę, czy jego wartość jest skorelowana z intensywnością bólu mierzony za pomocą skali VAS. Analiza wykazała istotną statystycznie pozytywną korelację w tym zakresie ($p<0,001$).

Po przeanalizowaniu rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w czasie po zabiegu operacyjnym, zaobserwowano tendencję spadkową. Istotny statystycznie spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi zaobserwowano w pierwszych 6. godzinach po operacji ($p < 0,001$) oraz pomiędzy 12. a 18. godziną po zabiegu ($p = 0,004$), natomiast spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, ale nieistotny statystycznie zaobserwowano pomiędzy 6. a 12. godziną po zabiegu ($p = 0,05$) oraz pomiędzy 18. a 24. godziną po zabiegu ($p = 0,655$). Dynamika tych zmian nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami ($p > 0,05$).

Podczas badania testowano również, czy tętno oraz intensywność odczuwanego bólu mierzonego skalą VAS są skorelowane, jednak analiza wykazała brak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy tymi punktami ($p = 0,157$).

b. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu *Węgrowski 2016* nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji. Mimo, że zbierano informacje jakimi są ciśnienie krwi oraz tętno, to były one analizowane pod kątem czynników mogących korelować z intensywnością odczuwanego bólu pooperacyjnego.

3.4. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Carbamazepinum

W wyniku aktualizacji wyszukiwania żadne badanie nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, stąd aktualne są wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa *carbamazepinum* przedstawione w raporcie nr AOTMiT-BOR-434-19/2015.

Gabapentinum

W wyniku aktualizacji wyszukiwania opisano 3 badania spełniające kryteria włączenia do raportu – *Wang 2017*, *Kataoka 2016* i *Chen 2016*.

W badaniu *Wang 2017* dokonano oceny stopnia nasilenia bólu fantomowego u dzieci po amputacji kończyny dolnej z powodu złośliwego nowotworu kości wokół stawu kolanowego w kolejnych punktach czasowych po operacji. Wszystkie dzieci otrzymywały standardowe leczenie przeciwbólowe (morfina i oksykodon). Dodatkowo dzieci w grupie interwencji otrzymywały gabapentynę do 30 dnia po amputacji. W badaniu tym gabapentyna, w porównaniu z placebo, okazała się skuteczna m.in. w redukcji odsetka dzieci odczuwających ból fantomowy po amputacji kończyny w 7, 14, 30 i 60 dni po amputacji. Nie zanotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *severe adverse effect*).

W badaniu *Kataoka 2016* oceniano efekt przeciwbólowy gabapentyny dodanej do standardowego leczenia przeciwbólowego w porównaniu do standardowego leczenia przeciwbólowego w osób z rozpoznaniem patologicznie nowotworem głowy i szyi zlokalizowanym pierwotnie w jamie ustnej, nosogardzieli, gardle i jamie ustnej, krtani i części krtaniowej gardła, leczonym radio- lub chemioterapią. W badaniu wykazano, że osoby leczone adjuwantowo gabapentyną z powodu bólu spowodowanego popromiennym zapaleniem błon śluzowych odczuwały nieistotnie statystycznie silniejszy maksymalny ból niż osoby leczone standardową terapią. W badaniu nie odnotowano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: mediany czasu do włączenia dodatkowego leczenia przeciwbólowego (acetaminofen), czasu do rozpoczęcia terapii opioidami w przypadku miejscowo zaawansowanego nowotworu, mediany dawki całkowitej opioidów w momencie odczuwania maksymalnego bólu w skali VAS oraz mediany dawki całkowitej opioidów w 4 tyg. po chemioterapii. Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy oboma ramionami badania w zakresie jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-HN35 w momencie baseline. Większość osób, która otrzymywała schemat gabapentyna + standardowe leczenie dobrze go tolerowała w opinii autorów publikacji.

W badaniu *Chen 2016* oceniano skuteczność terapii przeciwbólowej oksykodonom i gabapentyną w porównaniu do oksykodonu i placebo u osób z rozpoznaniem histopatologicznym złośliwego nowotworu, z bólem w skali VAS większym niż 7 pkt.

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w średniej dziennej dawce oksykodonu pomiędzy badanymi grupami w okresie trwania badania – po 1 tygodniu i po 1 mies., natomiast dla okresu obserwacji 3 mies. i 6 mies. (po zakończeniu badania) w grupie, która otrzymywała oksykodon i gabapentynę średnia dzienna dawka oksykodonu była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Pozwala to przypuszczać, w opinii analityków Agencji, że dodanie gabapentyny do oksykodonu pozwala na zmniejszenie jego dawki przy zachowanym efekcie przeciwbólowym w ocenianym okresie.

Według autorów publikacji jakość życia poprawiła się nieistotnie statystycznie u wszystkich badanych pacjentów w obu grupach po zakończeniu leczenia, przy czym jakość życia w grupie, która otrzymywała oksykodon i gabapentynę była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej po 3 i 6 mies. po zakończeniu badania.

Nie obserwowano przypadków poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious complications*) w żadnej z grup. Częstość występowania senności i zawrotów głowy nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami, zanotowano jednak istotną statystycznie różnicę, na korzyść oksykodonu i gabapentyny, w zakresie występowania zaparć oraz nudności i wymiotów.

Należy mieć na uwadze niewielką liczebność populacji w badaniach opisujących skuteczność i bezpieczeństwo gabapentyny w badaniach włączonych do niniejszego raportu.

Ketoprofenum

W wyniku aktualizacji wyszukiwania opisano jedno badanie - *Węgorowski 2016* - oceniające prewencyjne zastosowanie środka przeciwbólowego (ketoprofen, metamizol lub tramadol) w porównaniu do placebo, u pacjentek przechodzących zabieg chirurgicznych związanych z rakiem piersi.

Poziom intensywności odczuwanego bólu mierzonego za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (1-10 pkt) był istotnie statystycznie mniejszy u pacjentów, którzy otrzymali ketoprofen, w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali placebo.

We obu grupach intensywność odczuwanego bólu malała w czasie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

Intensywność bólu pooperacyjnego zmalała istotnie statystycznie w pierwszych 6. godzinach po zabiegu, pomiędzy 6. a 12. godziną po zabiegu, pomiędzy 12. a 18. godziną po zabiegu oraz pomiędzy 18. a 24. godziną po zabiegu. Obserwowane zależności były podobne w grupie ketoprofenu oraz w grupie placebo.

W badaniu *Węgorowski 2016* nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji.

W ocenie skuteczności wszystkich *carbamazepinum*, *gabapentinum* i *ketoprofenum* należy mieć na uwadze niewielkie liczebności populacji biorących udział w badaniach opisanych w niniejszym raporcie. Należy mieć też na uwadze, że oceniane substancje były w większości przypadków podawane w innych warunkach (np. leczenie szpitalne) niż będzie to miało miejsce w przypadku przedłużenia pozytywnej decyzji refundacyjnej (zakup przez pacjenta leku w aptece na receptę, w ramach listy A).

4. Źródła

AOTMiT-BOR-434-19/2015	Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen – w wybranych wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nr: AOTMiT-BOR-434-19/2015, styczeń 2016
Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dn 25.01.2016 r	Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne carbamazepinum, gabapentinum, ketoprofenum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ESMO 2018	Fallon m et al.: Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv166-iv191, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy152
PTBB 2017	Wordliczek J et al.: Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Ból 2017, Tom 18, Nr 3, s. 11-53, DOI: 10.5604/01.3001.0010.8160
Wang 2017	Wang X et al.: Gabapentin as an adjuvant therapy for prevention of acute phantom-limb pain in pediatric patients undergoing amputation for malignant bone tumors: a prospective double-blind randomized controlled trial, Journal of Pain and Symptom Management (2018), doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.11.029.
Jiang 2018	Jiang Y et al.: The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and morphine consumption after breast cancer surgery. A meta-analysis, Medicine (2018) 97:38(e11581)
Kane 2017	Kane C M et al.: Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis ,Palliative Medicine 1–11
Kataoka 2016	Kataoka T, et al. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Auris Nasus Larynx (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2016.02.012
Chen 2016	Chen D L et al.: The research on long-term clinical effects and patients' satisfaction of gabapentin combined with oxycontin in treatment of severe cancer pain, Medicine (2016) 95:42(e5144)
Węgorowski 2016	Węgorowski P et al.: The effect of pre-emptive analgesia on the level of postoperative pain in women undergoing surgery for breast neoplasm, Contemp Oncol (Pozn) 2016; 20 (2): 158–164
Obwieszczenie MZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz.105). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01
Strony internetowe (data dostępu: 20.11.2018 r.)	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=511	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11667	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12037	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11668	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4711	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6594	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19515	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35395	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35397	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21250	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14567	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14570	

http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14569
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14537
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14543
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19552
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8127
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11873
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18632
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8601
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8626
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3328
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17882
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3330
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23039
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23038
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5529
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8046
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8391
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18144

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 11. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Carbamazepinum									
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: <1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL									
Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	14,33	10,35	ryczałt	7,18
Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909991014117	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	13,76	10,35	ryczałt	6,61
Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909991030315	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	13,76	10,35	ryczałt	6,61
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991014216	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,77	12,36	15,84	12,42	ryczałt	6,62
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	5909991014223	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	19,55	20,53	25,34	20,70	ryczałt	7,84
Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,83	12,42	16,40	15,53	ryczałt	4,07
Neurotop retard 600, tabl. o	50 szt. (5 blist.po 10	5909990244614	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie	23,65	24,83	31,05	31,05	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	szt.)		farmaceutyczne						
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,21	8,22	ryczałt	4,19
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	15,12	15,88	20,56	20,56	ryczałt	3,20
Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990120215	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,88	12,47	15,46	10,35	ryczałt	8,31
Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990120116	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,10	12,71	16,19	12,42	ryczałt	6,97
Gabapentinum									
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory									
Gabacol, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909991320966	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	11,66	12,24	16,47	16,47	ryczałt	3,20
Gabacol, kaps. twarde, 100 mg	50 kaps.	5909991320911	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	5,40	5,67	8,21	8,21	ryczałt	3,20
Gabacol, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909991321109	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	29,16	30,62	39,21	39,21	ryczałt	3,20
Gabacol, kaps. twarde, 300 mg	50 kaps.	5909991321048	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	18,25	19,16	24,73	24,73	ryczałt	3,20
Gabacol, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909991321369	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	51,07	53,62	63,58	63,58	ryczałt	3,20
Gabacol, kaps. twarde, 400 mg	50 kaps.	5909991321307	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	25,16	26,42	33,02	33,02	ryczałt	3,20
Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990714322	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	12,96	13,61	17,84	16,51	ryczałt	4,53
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339495	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	17,82	18,71	22,94	16,51	ryczałt	9,63

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339709	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	38,99	40,94	49,53	49,53	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339600	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	53,35	56,02	65,98	65,98	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990338542	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	82,08	86,18	98,77	98,77	ryczałt	3,56
Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990338658	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	112,86	118,50	132,46	132,08	ryczałt	5,12
Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	1 but.po 100 szt.	5909990651535	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	17,82	18,71	22,94	16,51	ryczałt	9,63
Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	1 but.po 100 szt.	5909990651566	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	38,34	40,26	48,85	48,85	ryczałt	3,20
Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	1 but.po 100 szt.	5909990651603	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	51,08	53,63	63,59	63,59	ryczałt	3,20
Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990769216	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	18,00	18,90	23,13	16,51	ryczałt	9,82
Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990769315	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	53,46	56,13	64,72	49,53	ryczałt	18,39
Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990769414	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	69,98	73,48	83,44	66,04	ryczałt	20,60
Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909991017422	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	102,60	107,73	120,32	99,06	ryczałt	24,82
Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909991017521	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	125,28	131,54	145,50	132,08	ryczałt	18,16
Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685554	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	12,85	13,49	17,72	16,51	ryczałt	4,41

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685561	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	38,34	40,26	48,85	48,85	ryczałt	3,20
Ketoprofenum									
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL									
Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	9,50	9,98	12,73	10,25	50%	7,61
Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	13,93	14,63	18,13	13,67	50%	11,30
Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.po 2 ml	5909990659524	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	6,48	6,80	9,34	9,34	50%	4,67
Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990064694	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	16,85	17,69	21,44	15,38	50%	13,75
Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990046485	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	11,34	11,91	14,66	10,25	50%	9,54
Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0.05 g/ml	10 amp.po 2 ml	5909990794607	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	6,05	6,35	8,89	8,89	50%	4,45
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 szt.	5909990794553	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	5,75	6,04	8,04	6,83	50%	4,63
Profenid, czopki, 100 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	5909990098514	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	7,94	8,34	10,88	9,17	50%	6,30
Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760718	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe	8,64	9,07	11,82	10,25	50%	6,70

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
			postacie farmaceutyczne						
Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990790418	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	9,72	10,21	12,81	9,57	50%	8,03
Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990675593	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	11,01	11,56	14,31	10,25	50%	9,19

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Carbamazepinum

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	Search ((((((((((Neurotol[Title/Abstract] OR Tegretol[Title/Abstract] OR Amizepine[Title/Abstract] OR Eitol[Title/Abstract] OR Carbazepin[Title/Abstract] OR Finlepsin[Title/Abstract])) OR Carbamazepin*[Title/Abstract] OR "Carbamazepine"[Mesh])) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh] OR (((((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2015/12/29 to 2018/11/20	15
1	Search ((((((((((Neurotol[Title/Abstract] OR Tegretol[Title/Abstract] OR Amizepine[Title/Abstract] OR Eitol[Title/Abstract] OR Carbazepin[Title/Abstract] OR Finlepsin[Title/Abstract])) OR Carbamazepin*[Title/Abstract] OR "Carbamazepine"[Mesh])) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh] OR (((((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract]))	126

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	pain/	263329
2	"Pain*".ab,kw,ti.	844180
3	1 or 2	899368
4	carcinoma/	39243
5	neoplasm/	390029
6	"cancer*".ab,kw,ti.	2096600
7	"tumor*".ab,kw,ti.	1581291
8	"carcinoma*".ab,kw,ti.	709707
9	"neoplasm*".ab,kw,ti.	219938
10	carbamazepine/	54586
11	neurotol.ab,kw,ti.	34
12	"Carbamazepin*".ab,kw,ti.	17446
13	tegretol.ab,kw,ti.	220
14	amizepine.ab,kw,ti.	4
15	Eitol.ab,kw,ti.	7
16	Carbazepin.ab,kw,ti.	0
17	Finlepsin.ab,kw,ti.	24
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	55998
19	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	3249248
20	3 and 18 and 19	693
21	limit 20 to ((article-in-process status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2015 -Current")	59
22	remove duplicates from 21	55

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	792
2	Carbamazepin*:ti,ab,kw or Neurotol or Tegretol or Amizepine or Amizepine	1977
3	Carbazepin:ti,ab,kw or Finlepsin	14
4	#1 OR #2 OR #3	1977
5	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	42685
6	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	2812
7	Pain*:ti,ab,kw	126067
8	#5 OR #6 OR #7	131718
9	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67576
10	Tumor*:ti,ab,kw or Neoplasi* or Tumor* or Neoplas* or Cance*	158074
11	Carcinom*:ti,ab,kw	30295
12	#9 or #10 or #11	168191
13	with Cochrane L brary publication date from Dec 2015 to Nov 2018	5

5.2.2. Gabapentinum

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	Search (((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasi*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))) AND (((("gabapentin" [Supplementary Concept]) OR gabapenti*[Title/Abstract]) OR Convalis[Title/Abstract]) OR Neurontin[Title/Abstract]) OR Novo-Gabapentin[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2015/12/29 to 2018/11/20	70
1	Search (((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasi*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))) AND (((("gabapentin" [Supplementary Concept]) OR gabapenti*[Title/Abstract]) OR Convalis[Title/Abstract]) OR Neurontin[Title/Abstract]) OR Novo-Gabapentin[Title/Abstract])))	292

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	pain/	263329
2	"Pain*".ab,kw,ti.	844180
3	1 or 2	899368
4	carcinoma/	39243
5	neoplasm/	390029
6	"cancer*".ab,kw,ti.	2096600
7	"tumor*".ab,kw,ti.	1581291
8	"carcinoma*".ab,kw,ti.	709707
9	"neoplasm*".ab,kw,ti.	219938
10	gabapentin/	27669
11	"gabapenti*".ab,kw,ti.	9427

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
12	Convalis.ab,kw,ti.	1
13	neurontin.ab,kw,ti.	255
14	Novo-Gabapentin.ab,kw,ti.	0
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	28599
16	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	3249248
17	3 and 15 and 16	1383
18	limit 17 to ((english or polish) and yr="2015 -Current")	346
19	limit 18 to (article-in-press status or embase status or in-process status)	234
20	remove duplicates from 19	225

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	gabapenti*:ti,ab,kw or Convalis or Neurontin or Novo-Gabapentin	1747
2	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67576
3	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	2812
4	Tumor*:ti,ab,kw	46689
5	Neoplasia*:ti,ab,kw or Neoplas or Cance* or Tumor* or Carcinom*	157368
6	Pain*:ti,ab,kw	126067
7	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	42685
8	#2 or #4 or #5	167008
9	#3 or #6 or #7	131718
10	#8 and #9	14262
11	#10 and #1 with Cochrane Library publication date Between Dec 2015 and Nov 2018	49

5.2.3. Ketoprofenum

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	Search (((("Ketoprofen"[Mesh]) OR ((((((Ketoprofe*[Title/Abstract]) OR Benzoylhydratropic Acid[Title/Abstract]) OR Profenid[Title/Abstract]) OR Alrheumum[Title/Abstract]) OR Orudis[Title/Abstract]) OR Alrheumat[Title/Abstract]))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))) Filters: Publication date from 2015/12/29 to 2018/11/20	8
1	Search (((("Ketoprofen"[Mesh]) OR ((((((Ketoprofe*[Title/Abstract]) OR Benzoylhydratropic Acid[Title/Abstract]) OR Profenid[Title/Abstract]) OR Alrheumum[Title/Abstract]) OR Orudis[Title/Abstract]) OR Alrheumat[Title/Abstract]))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])))	51

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp pain/	1110781
2	"Pain*".ab,kw,ti.	844180
3	1 or 2	1383206
4	exp carcinoma/	906043
5	exp neoplasm/	3533365
6	"cancer*".ab,kw,ti.	2096600
7	"tumor*".ab,kw,ti.	1581291
8	"carcinoma*".ab,kw,ti.	709707
9	"neoplasm*".ab,kw,ti.	219938
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	4233692
11	ketoprofen/	10814
12	"ketoprofe*".ab,kw,ti.	4555
13	benzoylhydratropic acid.ab,kw,ti.	1
14	profenid.ab,kw,ti.	22
15	alrheumum.ab,kw,ti.	0
16	drudis.ab,kw,ti.	0
17	"alrheumat".ab,kw,ti.	0
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	11282
19	3 and 10 and 18	405
20	limit 19 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2015 -Current")	42
21	remove duplicates from 20	42

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67576
2	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	2812
3	Tumor*:ti,ab,kw	46689
4	Neoplas*:ti,ab,kw or Neoplas or Cance* or Tumor* or Carcinom*	157368
5	Pain*:ti,ab,kw	126067
6	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	42685
7	#1 OR #3 OR #4	167008
8	#2 OR #5 OR #6	131718
9	Ketoprofe*:ti,ab,kw or Benzoylhydratropic Acid or Profenid or Alrheumum or Orudis	1119
10	Alrheumat:ti,ab,kw	0
11	MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	520
12	#9 or #11	1119

13	#12 and #7 AND #8 with Cochrane L brary publication date Between Dec 2015 and Nov 2018	10
----	--	----

5.3. Zestawienie wskazań zarejestrowanych

Tabela 21. Zestawienie zarejestrowanych wskazań ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043910	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka: napady uogólnione toniczno-kloniczne i napady częściowe. Uwaga: Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach nieświadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych. Ponadto, niepotwierdzone doniesienia sugerują, że u pacjentów z atypowymi napadami nieświadomości może wystąpić zaostrzenie ataków. • Bóle napadowe w neuralgii nerwu trójdzielnego. • Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=511
Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909991014117	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych; • idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego; • idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego; • ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej; • nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego; • zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym w warunkach szpitalnych. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11667
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909991030315	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych; 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12037
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991014216	<ul style="list-style-type: none"> • idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego; • idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego; • ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej; • nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego; 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11668
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	5909991014223	<ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów nie reagujących na leczenie litem; • zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym w warunkach szpitalnych. 	
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990244515	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka <ul style="list-style-type: none"> ✓ napady częściowe złożone lub proste ✓ napady uogólnione toniczno-kloniczne; mieszane postaci napadów 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4711

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Carbamazepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614	<ul style="list-style-type: none"> Zespoły maniakalne oraz zapobieganie zaburzeniom maniakalno-depresyjnym (dwubiegunowym). Alkoholowy zespół abstynencyjny. Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego. Neuropatia cukrzycowa. Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach z utratą świadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych. 	
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	<ul style="list-style-type: none"> Padaczka: <ul style="list-style-type: none"> ✓ napady częściowe złożone lub proste. ✓ napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów. <p>Tegretol/ Tegretol CR można stosować zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Tegretol jest zazwyczaj nieskuteczny w napadach nieświadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6594
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924		
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990120215	<ul style="list-style-type: none"> Zespół maniakalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniakalno-depresyjnej). Alkoholowy zespół abstynencyjny. Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (zarówno postaci typowe jak i nietypowe). Idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19515
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990120116		
Gabapentinum	Gabacol, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909991320966	<ul style="list-style-type: none"> Padaczka. Gabapentyna wskazana jest jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Gabapentyna wskazana jest w monoterapii napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego. Gabapentyna wskazana jest w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytym półpaścu u dorosłych. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35395
Gabapentinum	Gabacol, kaps. twarde, 100 mg	50 kaps.	5909991320911		
Gabapentinum	Gabacol, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909991321109		
Gabapentinum	Gabacol, kaps. twarde, 300 mg	50 kaps.	5909991321048		
Gabapentinum	Gabacol, kaps. twarde,	100 kaps.	5909991321369		

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
	400 mg				
Gabapentinum	Gabacol, kaps. twarde, 400 mg	50 kaps.	5909991321307		
Gabapentinum	Gabagama 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990714322	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka. Gabapentyna wskazana jest w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Gabapentyna wskazana jest w monoterapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. • Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego. Gabapentyna wskazana jest w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego np. bolesna neuropatia cukrzycowa, czy nerwoból po przebytych pólpaściu u dorosłych. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21250
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339495		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14567
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339709	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka. Gabapentyna jest wskazana jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Gabapentyna wskazana jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14570
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339600	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego. Gabapentyna wskazana jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaściu u dorosłych. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14569
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powl., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990338542		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14537

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990338658		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14543
Gabapentinum	Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	1 but.po 100 szt.	5909990651535	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka. Gabapentyna jest wskazana jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione, u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz u dorosłych. Gabapentyna jest wskazana w monoterapii napadów częściowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione, u młodzieży w wieku 12 lat i starszej oraz u dorosłych. • Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego. Gabapentyna jest wskazana w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej oraz nerwobólu po przebytych pólpaściu u dorosłych. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19552
Gabapentinum	Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	1 but.po 100 szt.	5909990651566		
Gabapentinum	Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	1 but.po 100 szt.	5909990651603		
Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990769216	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka. Neurontin wskazany jest jako produkt leczniczy wspomagający w leczeniu napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Neurontin wskazany jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. • Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego. Neurontin wskazany jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaściu u dorosłych. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8127
Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990769315		
Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990769414		
Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909991017422		
Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909991017521		
Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685554		

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685561	<p>uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie obwodowe go bólu neuropatycznego. Gabapentyna wskazana jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebyłym pólpaściu u dorosłych. 	
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112	<p>Objawowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia stawów innego pochodzenia, stanów zapalnych pozastawowych, jak zapalenie pochewek ścięgniastych lub zespół bolesnego barku, choroby zwyrodnieniowej stawów, przebiegającej z dużym nasileniem bólu i znacznie ograniczającej sprawność chorego. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8601
Ketoprofenum	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317	<p>Objawowe leczenie przewlekłych zapalnych chorób reumatycznych, zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów. Objawowe leczenie ciężkich zmian zwyrodnieniowych stawów, jeśli niezbędna dawka wynosi 200 mg na dobę.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8626
Ketoprofenum	Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.po 2 ml	5909990659524	<p>Leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych schorzeń reumatycznych układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych.</p> <p>Wskazania do podawania domięśniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle o umiarkowanym nasileniu. <p>Wskazania do podawania dożylnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> bóle po zabiegach chirurgicznych. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3328
Ketoprofenum	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990064694	<p>Objawowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia stawów innego pochodzenia, stanów zapalnych pozastawowych, jak zapalenie pochewek ścięgniastych lub zespół bolesnego barku, choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa, przebiegającej z dużym nasileniem bólu i znacznie upośledzającej sprawność chorego. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17882
Ketoprofenum	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990046485	<p>Leczenie objawowe zapalnych, zwyrodnieniowych i metabolicznych schorzeń reumatycznych oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów; osteoartroza (choroba zwyrodnieniowa stawów); bolesne miesiączkowanie; bóle o umiarkowanym nasileniu. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3330

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Ketoprofenum	Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.po 2 ml	5909990794 607	<p>Objawowe leczenie ostrego silnego bólu w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostrego zapalenia stawów, przewlekłego zapalenia stawów, zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa) i innych reumatoidalnych stanów zapalnych kręgosłupa, zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów i kręgosłupa (przypadki zapalenia kości i stawów oraz zapalenia stawów kręgosłupa). <p>Stosowanie ketoprofenu w postaci pozajelitowej jest wskazane w przypadku konieczności uzyskania szybkiego działania lub w przypadku, gdy podanie doustne lub doodbytnicze nie jest możliwe. W takiej sytuacji stosowanie ketoprofenu w postaci pozajelitowej powinno ograniczać się jedynie do pojedynczego wstrzyknięcia w celu rozpoczęcia leczenia.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23039
Ketoprofenum	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 szt.	5909990794 553	<p>Objawowe leczenie bólu i zapalenia w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostrego zapalenia stawów, przewlekłego zapalenia stawów, zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa) i innych reumatoidalnych stanów zapalnych kręgosłupa, zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów i kręgosłupa (zapalenie kości i stawów). 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23038
Ketoprofenum	Profenid, czopki, 100 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	5909990098 514	<p>Objawowe leczenie chorób reumatycznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów. <p>Objawowe leczenie ostrych stanów zapalnych narządu ruchu (zapalenie ścięgna, urazy). Bóle kostno-mięśniowe o nasileniu niewielkim do umiarkowanego, niezależnie od pochodzenia.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5529
Ketoprofenum	Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760 718	<p>Objawowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, przebiegającej z dużym nasileniem bólu i znacznie ograniczających sprawność chorego. <p>Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego. Bolesne miesiączkowanie.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8046
Ketoprofenum	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990790 418	<p>Objawowe leczenie przewlekłych zapalnych chorób reumatycznych, zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów. Objawowe leczenie ciężkich zmian zwyrodnieniowych stawów, jeśli niezbędna dawka wynosi 200 mg na dobę.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8391

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Ketoprofenum	Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990675593	Objawowe leczenie: <ul style="list-style-type: none">chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zapalenia kości i stawów;zmian zwyrodnieniowych stawów, przebiegających z dużym nasileniem bólu i znacznie upośledzających sprawność chorego. Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego. Bolesne miesiączkowanie.	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18144