



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Diklofenak we wskazaniu:  
ból w przebiegu chorób nowotworowych  
w przypadkach 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.4321.41.2019

Data ukończenia: 15 października 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	8
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	11
<b>4. Źródła.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>13</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań .....	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	15

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu AOTMiT nr OT.434.46.2016, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości nr 338/2016 w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną diclofenacum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych.

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

Dnia 03.10.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 r.

Ze względu na fakt, że w ww. raporcie nie podano przeszukanych źródeł danych w niniejszym opracowaniu sprawdzono, czy istnieją aktualizacje wytycznych opisanych w poprzednim raporcie. Z uwagi na rozległość problemu decyzyjnego i w celu dobrania zaleceń odpowiadających w jak najwyższym stopniu polskiej praktyce klinicznej, opisano wyłącznie wytyczne polskie, europejskie i międzynarodowe. Wytycznych klinicznych poszukiwano także na stronach polskich i ogólnoeuropejskich towarzystw naukowych zajmujących się przedmiotową tematyką. Korzystano również z wyszukiwarki internetowej (zastosowano następujące słowa kluczowe: rekomendacje/wytyczne/stanowisko/konsensus, ból/ból okołonowotworowy/ból związany z chorobą nowotworową lub recommendation/guideline/statement/consensus, cancer pain). W wyniku powyższego przeglądu włączono 4 publikacje, z których najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2018 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania przeciwbólowego u pacjentów nowotworowych.</p> <p>Zalecenia kliniczne powinny być interpretowane zawsze w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. W leczeniu bólu stałego farmakoterapię należy prowadzić w sposób ciągły dla utrzymania stałego stężenia terapeutycznego leków we krwi.</p> <p>Leczenie bólu polega na indywidualnym wyborze analgetyku, adekwatnego do natężenia bólu i rozpoczyna się od leków ze stopnia I (zwykle przy nasileniu bólu wg NRS 1–3).</p> <p>Leki nieopiodowe są stosowane samodzielnie w bólu o niewielkim nasileniu (NRS 1–3) oraz pomocniczo (z opioidami) w bólu o natężeniu umiarkowanym (NRS 4–6) i silnym (NRS 7–10). W ramach leków nieopiodowych wymienia się NLPZ (wytyczne nie wskazują poszczególnych leków, a wybór leku z tej grupy powinien opierać się na indywidualnej ocenie chorych w odniesieniu do przewidywanej skuteczności i bezpieczeństwa), paracetamol oraz metamizol. NLPZ wykazują znaczną skuteczność w terapii bólów kostnych.</p> <p>U chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu leczenie rozpoczyna się od opioidów II stopnia, tj. tramadolu, kodeiny, dihydrokodeiny lub niskich dawek opioidów III stopnia.</p> <p>W leczeniu bólu o silnym i bardzo silnym natężeniu zaleca się opioidy III stopnia drabiny analgetycznej WHO, tj. morfinę, oksykodon, oksykodon z naloksenem, fentanyl, buprenorfinę, tapentadol, metadon.</p> <p>Stosując leki opioidowe z II i III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO, można jednocześnie podawać leki stopnia I, leki wspomagające i adjuwanty analgetyczne (tzw. koanalgetyki), do których najczęściej należą leki przeciwpadaczkowe (głównie gabapentynoidy) i przeciwdepresyjne (inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny, trójcykliczne).</p> <p>Poza farmakologicznymi metodami leczenia bólu wymienia się również metody interwencyjne (w praktyce głównie zabiegi neurodestrukcyjne w zakresie włókien i/lub zwojów współczulnych, neurodestrukcję korzeni czuciowych rdzenia kręgowego oraz wybiórczo nerwów mieszanych).</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p>
PTBB, PTMP, PTO, PTMR, PTaiiT 2017 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu u pacjentów nowotworowych.</p> <p>U chorych na nowotwory zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych w bólu nieprzekraczającym 4 pkt w skali NRS. Wśród tych leków wymienia się: deksketoprofen, ketoprofen, buprofen, naproksen, nimesulid oraz <b>diklofenak</b>.</p> <p>Jako nieopiodowy analgetyk pierwszego wyboru zalecany jest paracetamol (<i>silne zalecenie</i>).</p> <p>W ostrym bólu kołowym jako lek pierwszego wyboru zalecany jest metamizol (<i>silne zalecenie</i>).</p> <p>W bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem zapalnym zaleca się stosowanie NLPZ (bez wskazania na poszczególny lek z tej grupy) (<i>silne zalecenie</i>).</p> <p>W wybranych sytuacjach klinicznych w bólu przebiegającym pochodzenia nowotworowego zaleca się stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych (<i>silne zalecenie</i>).</p> <p>Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej WHO stosowane są najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6), u których leki I stopnia są nieskuteczne (w Polsce najczęściej tramadol, kodeina i dihydrokodeina). Leki te mogą być stosowane w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi.</p> <p>Opioidy III stopnia drabiny analgetycznej WHO stosowane są najczęściej u chorych z bólem o natężeniu umiarkowanym do silnego (NRS 7-10). W Polsce są to najczęściej: morfina, oksykodon, oksykodon z naloksonem, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon.</p> <p>Na każdym etapie leczenia bólu u chorych na nowotwory stosowane są leki wspomagające: adjuwanty analgetyczne (koanalgetyki) oraz leki stosowane w zapobieganiu i leczeniu objawów niepożądanych związanych ze stosowanymi analgetykami (najczęściej opioidowymi), a także w terapii objawów innych niż ból (leki o działaniu wielokierunkowym, leki przeciwdepresyjne, leki działające powierzchniowo, leki przeciwpadaczkowe i inne).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku braku skuteczności przedstawionych powyżej postępowań należy rozważyć zastosowanie technik interwencyjnych, np.: neulolizy, termolezji, blokad centralnych, stymulacji struktur OUN, wertebroplastyki i innych metod niefarmakologicznych (w tym fizjoterapii, terapii zajęciowej i psychoterapii).</p> <p><i>Wytyczne opracowano w oparciu o przegląd piśmiennictwa (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials). W publikacji wskazano, że „w przypadku braku możliwości sformułowania zaleceń na podstawie danych z przeglądów systematycznych i badań klinicznych, zostały one opracowane na podstawie opinii panelu ekspertów uzyskanej w wyniku przeprowadzenia analizy metodą delficką”. Nie przedstawiono innych informacji dotyczących przedstawionej w publikacji siły zaleceń.</i></p>
<b>ESMO 2018 (Europa)</b>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu u dorosłych pacjentów nowotworowych.</p> <p>Leczenie przeciwbólowe należy rozpocząć od leków wskazanych według drabiny analgetycznej WHO odpowiednio do poziomu bólu (<i>II, B</i>). Wśród leków skutecznych w leczeniu łagodnego bólu wymienia się: paracetamol i NLPZ; bólu łagodnego do umiarkowanego: tramadol, dihydrokodeinę, kodeinę; umiarkowanego do silnego: silniejsze opioidy (m.in. morfina, metadon, oksykodon, hydromorfina, fentanyl, alfentanyl, buprenorfina, diamorfina, lewonorfanol, oksymorfon).</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów na jednoznaczne poparcie lub odrzucenie stosowania paracetamolu w monoterapii czy w połączeniu z lekami opioidowymi w bólu łagodnym do umiarkowanego (<i>I, C</i>).</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów na jednoznaczne poparcie lub odrzucenie stosowania leku z grupy NLPZ w monoterapii czy w skojarzeniu z lekami opioidowymi w bólu łagodnym do umiarkowanego (<i>I, C</i>).</p> <p>W leczeniu bólu łagodnego do umiarkowanego można podać „słabe” leki opioidowe, takie jak tramadol, dihydrokodeina i kodeina w połączeniu z lekami nieopiodowymi (<i>III, C</i>).</p> <p>Alternatywą dla „słabych” opioidów mogą być silniejsze leki opioidowe podawane w niższych dawkach (<i>II, C</i>).</p> <p>Lekiem pierwszego wyboru dla bólu umiarkowanego do ciężkiego jest morfina podawana doustnie (<i>I, A</i>).</p> <p><i>Poziom dowodów: I – dowody co najmniej z 1 dużego RCT dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał dla błędów) lub metaanalizy dobrze zaprojektowanych RCT bez heterogeniczności, II – małe RCT lub duże RCT z podejrzeniem błędów (niska metodologiczna jakość) lub metaanaliza takich badań z heterogenicznością.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – silne dowody dla skuteczności z istotną, klinicznie korzyścią (silnie zalecane); B – silne lub umiarkowane dowody dla skuteczności ale z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie zalecane); C – niewystarczające dowody dla skuteczności lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub szkód (np. zdarzenia niepożądane, koszty, itp.) (opcjonalne), D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dla wyników niepożądanych (generalnie niezalecane).</i></p>
<b>WHO 2018 (Świat)</b>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu związanego z chorobą nowotworową u pacjentów dorosłych i młodzieży.</p> <p>Leczenie bólu związanego z chorobą nowotworową u dorosłych pacjentów (w tym również starszych) i młodzieży należy rozpoczynać od NLPZ, paracetamolu i/lub opioidów w monoterapii lub kombinacji w zależności od oceny klinicznej i nasilenia bólu (<i>silna rekomendacja; dowody niskiej jakości</i>).</p> <p>Łagodne analgetyki (paracetamol, NLPZ) w monoterapii nie powinny być stosowane w łagodzeniu bólu umiarkowanego lub silnego. U pacjentów tych można zastosować kombinację paracetamolu i/lub NLPZ z opioidami (np. morfina) – w oparciu o skalę oceny bólu.</p> <p>Leczenie bólu związanego z chorobą nowotworową u dorosłych pacjentów (w tym również starszych) i młodzieży może być oparte o opioidy (w monoterapii lub terapii skojarzonej z paracetamolem i/lub NLPZ) w zależności od nasilenia bólu (<i>silna rekomendacja; dowody niskiej jakości</i>).</p> <p>Regularne dawkowanie doustnej morfiny (zarówno szybko uwalnianej jak i o przedłużonym działaniu) powinno być stosowane w celu podtrzymania efektywności w postaci ulgi w bólu (o ile podawanie drogą doustną jest możliwe). W terapii ratunkowej powinno się zastosować morfinę doustną o szybkim uwalnianiu (<i>silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości</i>).</p> <p>U dorosłych pacjentów (w tym również starszych) i młodzieży, jako leczenie adjuwantowe można zastosować steroidy (jeśli wskazane) (<i>silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości</i>).</p> <p>U dorosłych pacjentów (w tym również starszych) i młodzieży z przerzutami do kości należy stosować bisfosfoniany (<i>silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości</i>).</p> <p>U dorosłych pacjentów (w tym również starszych) i młodzieży z bólem związanym z przerzutami do kości, należy zastosować radioterapię (<i>silna rekomendacja; dowody wysokiej jakości</i>).</p> <p>Wskazuje się na niskiej sily dane z pięciu badań dowodzące braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (kodeiną, kodeiną z ibuprofenem, <b>diklofenakiem</b>, morfina o przedłużonym działaniu, ketorolakiem, morfina CR i morfina o szybkim uwalnianiu). Cztery badania oceniające szybkość w niesieniu ulgi w bólu dostarczają niskiej sily dowodów o braku istotnych różnic pomiędzy kodeiną, kodeiną z ibuprofenem, <b>diklofenakiem</b>, ketorolakiem morfina o przedłużonym działaniu, morfina o szybkim uwalnianiu i oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><i>Jakość dowodów była oceniana w czterostopniowej skali (w oparciu o metodologię GRADE): dowody wysokiej, umiarkowanej, niskiej i bardzo niskiej jakości. W oparciu o jakość dowodów i ocenę korzyści do ryzyka analizowanych interwencji określano poziom rekomendacji (silna / warunkowa). W przypadku braku jakichkolwiek dowodów nie wydawano rekomendacji.</i></p>

NRS – numeryczna skala do oceny natężenia bólu (ang. numeric rating scale), GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, RCT – randomizowane badania kliniczne.

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTBB – Polskie Towarzystwo Badania Bólu, PTMP – Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, PTO – Polskie Towarzystwo Onkologiczne, PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, PTaiT – Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii, ESMO – European Society for Medical Oncology, WHO – World Health Organization

Należy zaznaczyć, że wszystkie wytyczne opierają się na schemacie drabiny analgetycznej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, World Health Organization), która dzieli leki przeciwbólowe na trzy grupy:

- I stopnia, tj. nieopiodowe leki przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne<sup>1</sup>, paracetamol i metamizol) +/- leczenie adjuwantowe w postaci dodatkowych leków;
- II stopnia – „słabe” opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina) stosowane w bólu łagodnym do umiarkowanego +/- leki nieopiodowe i/lub leczenie adjuwantowe oraz
- III stopnia – „silne” opioidy (morfina, oksykodon, oksykodon z naloksonem, fentanyl, buprenorfina, tapentadol, metadon, hydromorfon) stosowane w bólu umiarkowanym do ciężkiego +/- leki nieopiodowe i/lub leczenie adjuwantowe.

W wytycznych podkreśla się, że wszelkie zalecenia kliniczne powinny być interpretowane zawsze w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej [PTOK 2018]. W leczeniu bólu stałego farmakoterapię należy prowadzić w sposób ciągły dla utrzymania stałego stężenia terapeutycznego leków we krwi.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że niesteroidowe leki przeciwzapalne, do których należy również diklofenak, są zalecane głównie w monoterapii bólu łagodnego lub pomocniczo (jako uzupełnienie terapii opioidami) w bólach o natężeniu umiarkowanym i silnym. Najczęściej w wytycznych nie wskazuje się na poszczególne leki z grupy NLPZ, jedynie w wytycznych PTBB 2017 wśród NLPZ wymieniono m.in. diklofenak. Poza tym, w polskich wytycznych wskazywano, że wybór leku z tej grupy powinien opierać się na indywidualnej ocenie chorego w odniesieniu do przewidywanej skuteczności i bezpieczeństwa.

---

<sup>1</sup> Diklofenak należy do NLPZ.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.09.2019 r. w bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.08.2016 r., tj. włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr: OT.434.46.2016.

Strategię przedstawiono w zał. 5.2. do niniejszego opracowania. Zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z bólem nowotworowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kryteria inne niż te określone w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>d klofenak</li> </ul>	
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dowolny</li> </ul>	
<b>Punkt końcowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej</li> </ul>	
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z wytycznymi Agencji (najpierw szukano badań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych, a w przypadku ich nieodnalezienia – badań pierwotnych)</li> </ul>	
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> <li>pełne teksty publikacji</li> </ul>	

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, najpierw na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji. Selekcję badań wykonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu (osiągnięto 100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono 4 publikacje: Huang 2019 (przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową), Christoforou 2019 (przeгляд systematyczny), Derry 2017 (przeгляд systematyczny dot. populacji dorosłych, Cochrane Review), Cooper 2017 (przeгляд systematyczny dot. populacji dzieci i młodzieży, Cochrane Review).

## 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Tabela 3. Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p><b>Huang 2019</b></p> <p>Nie zgłoszono potencjalnych konfliktów interesów.</p> <p>Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China; Natural Science Research of Higher Education of Anhui Province; College and University of Anhui Province; Science and Technology Development of Anhui Province.</p>	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą wykonany w bazach: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials od 1970 do sierpnia 2018 r. Przeszukano także referencje badań. Nie zastosowano filtrów dot. języka publikacji.</p> <p><b>P:</b> dorośli (<math>\geq 18</math> r.ż.) pacjenci z przewlekłym bólem nowotworowym;</p> <p><b>I i C:</b> porównanie jakichkolwiek systemowych interwencji farmakologicznych i/lub ich kombinacji;</p> <p><b>O:</b> ogólna skuteczność lub całkowita odpowiedź; zmiana natężenia bólu;</p> <p><b>S:</b> randomizowane badania kliniczne (RCT).</p>	<p>Do przeglądu włączono 81 badań RCT (10 003 badanych). Do metaanalizy sieciowej (NMA) włączono 31 badań RCT.</p> <p>D klofenak oceniano w sześciu publikacjach: Minotti 1989 (nefopam vs diklofenak; kodeina + aspiryna vs d klofenak); Minotti 1998a (ketolorak vs diklofenak); Minotti 1998b (imipramina + d klofenak vs diklofenak; kodeina + diklofenak vs d klofenak; kodeina + diklofenak vs imipramina + diklofenak); Bjorkman 1993 (diklofenak vs placebo); Ventafridda 1990 (diklofenak vs acetaminofen; diklofenak vs aspiryna; ibuprofen vs d klofenak; indometacyna vs diklofenak; naproksen vs diklofenak; piroprofen vs diklofenak;; sulindak vs diklofenak; suprofen vs diklofenak); Corli 1993 (nimesulid vs d klofenak).</p> <p>Poniżej przedstawiono wybrane wyniki metaanalizy<sup>2</sup>.</p> <p>W ocenie redukcji nasilenia bólu wykazano, że żadna z grup leków (analgetyki nieopioidowe, kanabinoidy, antydepresanty, leki przeciwpadaczkowe, przeciwciała anti-NGF, terapia kombinowana, NLPZ, opioidy, leki neurotoksyczne, metylowe pochodne ksantyny) nie jest istotnie statystycznie skuteczniejsza w porównaniu z placebo. Natomiast w NMA w ocenie poszczególnych leków wykazano, że istotnie statystycznie w porównaniu do placebo skuteczniejsze są: diklofenak (SMD = -11,22; 95% CI: -15,91; -5,80), ziklonotyna (SMD = -24,98; 95% CI: -32,62; -17,35) i dezocyna (SMD = -13,56; 95% CI: -23,37; -3,69).</p> <p>W NMA wykazano, że diklofenak w porównaniu z placebo w ocenie globalnej skuteczności jest istotnie statystycznie skuteczniejszy OR = 0,38 (95% CI: 0,09; 1,50).</p> <p>W ocenie ryzyka błędu systematycznego i jakości dowodów wskazano, że większość włączonych RCT ma niewielkie ryzyko błędu. Natomiast, poszczególne badania uzyskały: 9/12 pkt (Bjorkman 1993, Minotti 1998a, Minotti 1998b), 7/12 pkt (Minotti 1989, Ventafridda 1990) i 5/12 pkt (Corli 1993) w ocenie błędu systematycznego.</p>
<p><b>Christoforou 2019</b></p> <p>Autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: American Academy of Oral Medicine, European Association of Oral Medicine, The British Society for Oral Medicine, The National Institute of Dental and Craniofacial Research, Colgate-Palmolive, Henry Schein Cares Foundation, AFYX, Unilever,</p>	<p>Przeгляд systematyczny wykonany w bazie PubMed, Embase, Scopus i CINAHL od początku każdej z baz do 19.07.2018 r. Przeglądano publikacje dostępne w języku angielskim.</p> <p><b>P:</b> pacjenci z bólem związanym z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej wywołanej prowadzeniem radio- lub chemioterapii w nowotworach głowy i szyi;</p> <p><b>I:</b> nie określono;</p> <p><b>C:</b> nie określono;</p> <p><b>O:</b> nie określono;</p> <p><b>S:</b> RCT III lub IV fazy.</p>	<p>Do przeglądu włączono 6 badań, które obejmowały 441 pacjentów. Diklofenak był oceniany w jednym badaniu (Kostrica 2002), w którym porównano go z placebo. W badaniu brało udział 69 pacjentów. Poniżej przedstawiono wybrane wyniki dla diklofenaku.</p> <p>Raportowano istotną statystycznie korzyść diklofenaku w zmniejszeniu bólu w porównaniu z placebo (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>24% pacjentów w gr. diklofenaku wymagało leczenia przeciwbólowego w porównaniu z 53% pacjentów w grupie placebo (<math>p &lt; 0,05</math>). W grupie placebo zredukowano ból spontaniczny (<math>p &lt; 0,01</math>) i ból występujący podczas przelżykania (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Raportowano zdarzenia niepożądane w postaci uczucia pieczenia / bólu gardła oraz wymiotów.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu w badaniu Kostrica 2002 oceniono na niejednoznaczne. Badanie oceniono jako niskiej jakości.</p>

<sup>2</sup> Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono w suplemencie do publikacji Huang 2019.



Badanie	Metodyka	Wyniki
Xerostom, Oral Diseases, and The World Dental Education Foundation.		
<p><b>Derry 2017</b> <b>(Cochrane Review)</b></p> <p>Autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów (niektórzy z nich są lekarzami, zajmującymi się leczeniem bólu).</p> <p>Źródło finansowania: National Institute for Health Research (NIHR), UK.</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w bazach: Cochrane (CENTRAL) do 04.04.2017 r., Medline (Ovid) od 1946 do 04.04.2017 r., Embase (Ovid) od 1974 do 04.04.2017 r. Przeszukano także rejestry badań klinicznych, referencje badań. Włączano publikacje dostępnych w pełnych tekstach oraz w jakimkolwiek języku.</p> <p><b>P:</b> dorośli pacjenci z bólem związanym z chorobą nowotworową</p> <p><b>I:</b> niesteroidowe leki przeciwzapalne (podawane doustnie);</p> <p><b>C:</b> placebo lub inny analgetyk (inny NLPZ, paracetamol, opioid) lub NLPZ w skojarzeniu z opioidem porównane z opioidem w tej samej dawce;</p> <p><b>O:</b> intensywność bólu i uśmierzenie bólu oceniane w skalach NRS, VAS, ocena nasilenia i redukcji bólu, jakość życia, ocena bezpieczeństwa;</p> <p><b>S:</b> RCT (pojedynczo lub podwójnie ślepej próby, co najmniej 25 pacjentów w ramieniu; trwające co najmniej 5 dni)</p>	<p>Do przeglądu włączono 11 badań obejmujących 949 pacjentów najczęściej z bólem umiarkowanym lub silnym. Osiem badań było badaniami z podwójnie ślepej próbą, dwa – z pojedynczo ślepej próbą i jedno badanie open-label. W ośmiu badaniach porównania dokonano z innym NLPZ, w trzech – z NLPZ z opioidem i/lub kombinacją z opioidem.</p> <p>Zidentyfikowano 4 badania, w których oceniano d klofenak (Minotti 1989, Pannuti 1999, Mohammadinejad 2015, Ventafrida 1990a). Poniżej przedstawiono wybrane wyniki.</p> <p><b>Badanie Minotti 1989:</b> RCT, podwójnie ślepej próby; czas badania: 10 dni; N = 99; diklofenak n = 33; nefopam n = 33; aspiryna z kodeiną n = 33.</p> <p>Średnia ulga w bólu w grupie d klofenaku wyniosła 20/100 pkt; w gr. nefopamu: 18/100 pkt; w gr. aspiryny z kodeiną: 19/100 pkt.</p> <p>Pacjenci, którzy w ciągu 2 dni nie mieli odpowiedzi na leczenie byli wycofani z badania: 48% (n/N = 16/33) w grupie diklofenaku, 42% (n/N = 14/33) w gr. nefopamu, 30% (n/N = 10/33) w gr. aspiryny z kodeiną.</p> <p>Ocena skuteczności terapeutycznej według lekarza była oceniana jako bardzo dobra u 3% (n/N = 1/33) przyjmujących diklofenak, u 10% (n/N = 3/33) przyjmujących nefopam i u 3% (n/N = 1/33) przyjmujących aspirynę z kodeiną.</p> <p>Wycofanie z badania z powodu zdarzenia niepożądanego: diklofenak: 3% (n/N = 1/33); nefopam: 15% (n/N = 5/33); aspiryna z kodeiną: 18% (n/N = 6/33).</p> <p>Ciężkich zdarzeń niepożądanych nie raportowano. Dla zdarzeń niepożądanych nie przedstawiono danych.</p> <p><b>Badanie Mohammadinejad 2015:</b> RCT, podwójnie ślepej próby; czas badania: 6 tygodni; N = 56 (ukończyło 52 badanych); diklofenak n = 28; celekoksyb n = 28.</p> <p>Nie wykazano różnic między grupami zarówno na początku jak i na końcu badania.</p> <p>Raportowano średnią redukcję w bólu z 60 do 45 pkt (na 100) po 6 tygodniach w obu badanych grupach (diklofenak i celekoksyb).</p> <p>Nie raportowano zdarzeń niepożądanych. Po 2 pacjentów w każdej z grup zrezygnowało z badania z powodu pogłębiającej się depresji.</p> <p><b>Badanie Pannuti 1999:</b> RCT, podwójnie ślepej próby; cross-over; czas badania: dwa razy po 7 dni; N = 137; diklofenak i ketolorak. W badaniu nie zastosowano washout. Jeśli pierwszy lek nie dawał wystarczającej kontroli bólu, pacjenci byli przełączani na drugi lek wcześniej niż po 7 dniach.</p> <p>Ocenę Globalną Pacjenta (PGE, ang. Patient Global Evaluation) „umiarkowaną, dobrą lub całkowitą” (przyp. „moderate, good or complete”) raportowano u 57% pacjentów przyjmujących diklofenak (n/N = 74/129) i u 65% pacjentów przyjmujących ketolorak (n/N = 83/128). Ocenę PGE dobrą lub całkowitą (przyp. „good or complete”) raportowano u 26% pacjentów przyjmujących diklofenak (n/N = 33/129) i u 27% pacjentów przyjmujących ketolorak (n/N = 34/128).</p> <p>14 pacjentów przyjmujących diklofenak odczuwało ulgę w bólu, a nie odczuwało jej przyjmując ketolorak; 15 pacjentów przyjmujących ketolorak odczuwało ulgę w bólu i nie odczuwało jej przyjmując diklofenak.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<p>Zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny: diklofenak 12% (n/N = 15/129), ketolorak: 8% (n/N = 10/129).</p> <p><u>Badanie Ventafrida 1990a</u>: RCT, podwójnie ślepej próby; czas badania: 14 dni; N = 100; diklofenak n = 50; naproksen n = 50.</p> <p>Średnia wg Zintegrowanej Skali Bólu (ang. Integrated Pain Score) zmniejszyła się o około 25 punktów w obu badanych grupach (diklofenak i naproksen), do 17 w gr. diklofenaku i do do 16 w gr. naproksenu.</p> <p>Zdarzenia niepożądane: diklofenak n/N = 0/50, naproksen: 2% (n/N = 1/50). Zgony raportowano u 4% pacjentów w obu grupach (po 2 pacjentów).</p> <p>Jakość badań w przeglądzie: W większości badań zidentyfikowano wysokie ryzyko występowania błędów wykonania i detekcji oraz utraty. Ograniczeniem były również małe grupy pacjentów. Żadne z badań nie było jednoznacznie ocenione jako badanie o niskim ryzyku wystąpienia błędów.</p>
<p><b>Cooper 2017</b> <b>(Cochrane Review)</b></p> <p>Autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów (niektórzy z nich są lekarzami, zajmującymi się leczeniem bólu).</p> <p>Źródło finansowania: National Institute for Health Research (NIHR), UK.</p>	<p>Przeгляд systematyczny przeprowadzony w bazach: Cochrane (CENTRAL), Medline (Ovid), Embase (Ovid) do 21.02.2017 r. Przeszukano także rejestry badań klinicznych, referencje badań. Planowano włączanie publikacji dostępnych w pełnych tekstach oraz w jakimkolwiek języku.</p> <p><b>P</b>: niemowlęta, dzieci i młodzież (od urodzenia do 17 r.ż.) z bólem związanym z chorobą nowotworową</p> <p><b>I</b>: niesteroidowe leki przeciwzapalne;</p> <p><b>C</b>: placebo lub jakikolwiek aktywny komparator;</p> <p><b>O</b>: intensywność bólu i uśmierzanie bólu oceniane w skalach NRS, VAS, FPS-R, CAS lub inną zwalidowaną skali numeryczną, zdarzenia niepożądane;</p> <p><b>S</b>: RCT.</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.</p> <p>W publikacji wskazano, że nie ma danych, które mogłyby pomóc w ocenie skuteczności NLPZ w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową u dzieci i młodzieży.</p>

RCT – randomizowane badanie kliniczne, VAS – (ang. Visual Analogue Scale) wizualna skala analogowa, NRS – (ang. Numerical Rating Scale) numeryczna skala oceny, FPS-R – (ang. Faces Pain Scale – Revised) skala bólu twarzy – zmieniona, CAS – (ang. Colour Analogue Scale) kolorowa skala analogowa, OR – iloraz szans, SMD – standaryzowana różnica średnich, CI – przedział ufności.

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

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono 4 publikacje (3 przeglądy systematyczne i 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową).

W wyniku metaanalizy sieciowej (Huang 2019) wykazano, że w ocenie redukcji nasilenia bólu żadna z grup leków nie jest istotnie statystycznie skuteczniejsza w porównaniu z placebo. Natomiast w ocenie poszczególnych leków wykazano, że istotnie statystycznie skuteczniejszy w porównaniu do placebo jest m.in. diklofenak (SMD = -11,22; 95% CI: -15,91; -5,80). Wykazano, że diklofenak w porównaniu z placebo w ocenie globalnej skuteczności jest istotnie statystycznie skuteczniejszy OR = 0,38 (95% CI: 0,09; 1,50). W ramach przeglądu nie oceniano bezpieczeństwa interwencji.

W przeglądzie Christoforou 2019 raportowano m.in. istotną statystycznie korzyść diklofenaku w zmniejszeniu bólu w porównaniu z placebo ( $p < 0,01$ ). W ramach zdarzeń niepożądanych raportowano uczucie pieczenia / bólu gardła oraz wymioty.

W przeglądzie Derry 2017 wskazano, że ocena skuteczności terapeutycznej według lekarza była oceniana jako bardzo dobra u 3% pacjentów przyjmujących diklofenak, a średnią redukcję w bólu z 60 do 45 pkt (na 100) po 6 tygodniach badania raportowano w obu badanych grupach (w tym w gr. diklofenaku). Przy czym, nie wykazano różnic między grupami zarówno na początku jak i na końcu badania. W ramach oceny bezpieczeństwa, w jednym badaniu (Panutti 1999) wskazano, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12% pacjentów. W pozostałych badaniach zdarzenia niepożądane w gr. diklofenaku nie wystąpiły (Ventafrida 1990a) lub ich nie raportowano, bądź nie było dostępnych danych (odpowiednio w badaniach Mohammadinejad 2015 i Minotti 1989).

W przeglądzie Cooper 2017 opracowanym w celu oceny skuteczności stosowania NLPZ w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową u dzieci i młodzieży nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. W publikacji wskazano, że nie ma danych, które mogłyby pomóc w ocenie NLPZ w tej grupie chorych.

Ograniczenia poszczególnych przeglądów wskazano w rozdziale 3.2. niniejszego opracowania przy opisie wyników.

W poprzednim opracowaniu Agencji (OT.434.46.2016) odnaleziono 3 badania RCT: Minotti 1989, Ventafridda 1990 oraz Corli 1993. Badania te zostały uwzględnione w przeglądach systematycznych i metaanalizie przedstawionej w niniejszym opracowaniu.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Christoforou 2019	Christoforou J, et al., Non-opioid pain management of head and neck chemo/radiation-induced mucositis: A systematic review. <i>Oral Dis.</i> 2019 Jun;25 Suppl 1:182-192
Cooper 2017	Cooper TE, et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer-related pain in children and adolescents (Review), <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Jul 24;7:CD012563.
Derry 2017	Derry S, et al., Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults (Review), <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Jul; 2017(7): CD012638.
Huang 2019	Huang R, et al., Comparative Efficacy of Therapeutics for Chronic Cancer Pain: A Bayesian Network Meta-Analysis, <i>ASCO 2019, J Clin Oncol</i> 37.

### Rekomendacje kliniczne

ESMO 2018	Fallon M, Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv166–iv191, 2018.
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 <i>Pol Przegl Chir.</i> 2018 Aug 31;90(4):55-84.
PTOK 2018	Leppert W, Wordliczek J et al. Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14: 1–14.
WHO 2018	Geneva: World Health Organization; WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents, 2018.

### Pozostałe publikacje

OT.434.46.2016	Diklofenak we wskazaniu: leczenie bólu nowotworowego. 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: OT.434.46.2016, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 21.10.2016, Warszawa.
Obwieszczenie MZ – 30.08.2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
ORP 338/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 338/2016 w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną diclofenacum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych.

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające diklofenak [Obwieszczenie MZ – 30.08.2019 r.]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Diclofenacum	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	10 amp.po 3 ml	05909990753024	11,50	12,08	16,01	16,01	50%	8,01
Diclofenacum	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5 amp.po 3 ml	05909990753017	5,72	6,01	8,31	8,01	50%	4,31
Diclofenacum	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt.	05909997199627	11,83	12,42	16,16	15,32	50%	8,50
Diclofenacum	Dicloabak, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	10 ml (but.)	05909990074044	15,12	15,88	20,56	20,56	ryczałt	3,20
Diclofenacum	DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990752010	10,96	11,51	14,53	11,49	50%	8,79
Diclofenacum	Difadol 0,1%, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	5 ml (but.)	05909991026516	8,53	8,96	11,84	10,28	ryczałt	4,76
Diclofenacum	Naclof, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	5 ml (but.)	05909990145317	7,51	7,89	10,77	10,28	ryczałt	3,69
Diclofenacum	Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 amp.po 3 ml	05909990241910	5,78	6,07	8,38	8,01	50%	4,38
Diclofenacum	Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	05909990487714	6,70	7,04	9,22	7,66	50%	5,39
Diclofenacum	Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990974122	11,45	12,02	15,04	11,49	50%	9,30
Diclofenacum	Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990457120	16,96	17,81	22,67	22,67	50%	11,34

## diklofenak

OT.4321.41.2019

Diclofenacum	Olfen UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990457137	22,68	23,81	31,35	31,35	50%	15,68
Diclofenacum + Lidocainum	Dicloratio, roztwór do wstrzykiwań, (75+20) mg/2 ml	3 szt.	05909990413829	3,65	3,83	5,28	4,80	50%	2,88
Diclofenacum + Lidocainum	Olfen 75, roztwór do wstrzykiwań, (37,5+10) mg/ml	5 amp.po 2 ml	05909990161119	10,80	11,34	13,65	8,01	50%	9,65
Diclofenacum natrium	Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 szt.	05909990033614	5,13	5,39	8,13	8,13	50%	4,07

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 30.09.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#32	<p>Search (((("Cancer Pain"[Mesh]) OR (((("Pain"[Mesh]) OR ((pain OR sore OR ache OR soreness OR suffering)))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((neoplasm OR neoplast* OR tumor OR tumour OR cancer)))))) AND (((((((((((("Diclofenac"[Mesh]) OR ((diclofenac) OR diclofen*)) OR ((abdiflam OR abitren OR acufam OR akis OR algipatch OR algistick OR algopain OR algoplast OR allvoran OR almiral OR alonpin OR antalcalm OR arcanafenac OR arthriten OR artren OR artrenac OR artrites OR assaren OR athrofen))) OR ((berafen OR berifen OR betaren OR bolabomin OR calozan OR catanac OR catas OR cencenag OR clofec OR clofen OR clonac OR clonaren OR clonodifen OR cordralan OR curinfram))) OR ((declophen OR decrol OR deflam* OR delphinac OR denaclof OR depain OR diceus OR dicipan OR diclac OR diclax OR diclo OR diclobasan OR diclobene OR diclod OR diclodent OR diclodoc OR diclodolor OR diclofen OR dicloflam OR diclohexal OR dicloin OR diclomax OR diclomol OR diclon OR diclopax OR diclophenac OR diclopuren OR dicloral OR diclorecep OR dicloren OR dicloreum OR diclosan OR diclosian OR diclotec OR diclowal OR dicsnal OR difen OR difena OR difenac OR difenol OR difnal OR dioxaflex OR divoltar OR dixol OR doflastad OR doflex OR dolaren OR dolflam OR doloflam OR dolotren OR doragon OR dosanac OR duravoltan OR dycon OR dyloject))) OR ((ecofenac OR econac OR efekton OR eflagen OR epifenac OR eslofen OR evadol OR evinopon OR feloran OR fenac OR fenadium OR fenaspec OR flameril OR flexagen OR flogofenac OR flogosin OR flogozan OR fortfen OR freejex))) OR ((glimbax OR gp 45840 OR grofenac OR hizemin OR imflac OR indicam OR inflamac OR inflanac OR isv205 OR jonac OR kadiflam OR kinespir OR klofen OR klotaren OR kripalex))) OR ((lesflam OR leviogel OR lifenac OR lofenac OR lotirac OR magluphen OR merflam OR modifenac OR monoflam OR motifene OR naboal OR naclof OR nacoflar OR nadifen OR novapirina OR novoltan))) OR ((ofenac OR olfen OR optanac OR orthophen OR osteoflam OR panamor OR pennsaid OR profenac OR relaxyl OR remethan OR renvol OR rewodina OR rheufenac OR rheumafen OR rheumatac OR rhewlin OR rhumalgan OR rolectin))) OR ((sailib OR savismine OR sefnac OR slofenac OR solaraze OR sopenoderm OR soproxen OR spraymik OR sr 318t OR staren OR tabiflex OR toraren OR traulen OR tsudohmin OR uniclona OR uniren))) OR ((valentac OR vartelon OR veral OR voldal OR voldic OR volero OR volfenac OR volsaid OR volta OR voltadex OR voltadvance OR voltalen OR voltaflan OR voltaren OR voltarenspe OR voltarol OR voltine OR voltral OR voltrix OR voren OR votalen OR voveran OR vurdon OR wergyl OR xenid OR yuren OR zolterol OR zorvolex)))</p> <p>Filters: Publication date from 2016/08/01; Humans</p>	28
#29	<p>Search (((("Cancer Pain"[Mesh]) OR (((("Pain"[Mesh]) OR ((pain or sore or ache or soreness or suffering)))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((neoplasm or neoplast* or tumor or tumour or cancer)))))) AND (((((((((((("Diclofenac"[Mesh]) OR ((diclofenac) OR diclofen*)) OR ((abdiflam or abitren or acufam or akis or algipatch or algistick or algopain or algoplast or allvoran or almiral or alonpin or antalcalm or arcanafenac or arthriten or artren or artrenac or artrites or assaren or athrofen))) OR ((berafen or berifen or betaren or bolabomin or calozan or catanac or catas or cencenag or clofec or clofen or clonac or clonaren or clonodifen or cordralan or curinfram))) OR ((declophen or decrol or deflam* or delphinac or denaclof or depain or diceus or dicipan or diclac or diclax or diclo or diclobasan or diclobene or diclod or diclodoc or diclodolor or diclofen or dicloflam or diclohexal or dicloin or diclomax or diclomol or diclon or diclopax or diclophenac or diclopuren or dicloral or diclorecep or dicloren or dicloreum or diclosan or diclosian or diclotec or diclowal or dicsnal or difen or difena or difenac or difenol or difnal or dioxaflex or divoltar or dixol or doflastad or doflex or dolaren or dolflam or doloflam or dolotren or doragon or dosanac or duravoltan or dycon or dyloject))) OR ((ecofenac or econac or efekton or eflagen or epifenac or eslofen or evadol or evinopon or feloran or fenac or fenadium or fenaspec or flameril or flexagen or flogofenac or flogosin or flogozan or fortfen or freejex))) OR ((glimbax or gp 45840 or grofenac or hizemin or imflac or indicam or inflamac or inflanac or isv205 or jonac or kadiflam or kinespir or klofen or klotaren or kripalex))) OR ((lesflam or leviogel or lifenac or lofenac or lotirac or magluphen or merflam or modifenac or monoflam or motifene or naboal or naclof or nacoflar or nadifen or novapirina or novoltan))) OR ((ofenac or olfen or optanac or orthophen or osteoflam or panamor or pennsaid or profenac or relaxyl or remethan or renvol or rewodina or rheufenac or rheumafen or rheumatac or rhewlin or rhumalgan or rolectin))) OR ((sailib or savismine or sefnac or slofenac or solaraze or sopenoderm or soproxen or spraymik or sr 318t or staren or tabiflex or toraren or traulen or tsudohmin or uniclona or uniren))) OR ((valentac or vartelon or veral or voldal or voldic or volero or volfenac or volsaid or volta or voltadex or voltadvance or voltalen or voltaflan or voltaren or voltarenspe or voltarol or voltine or voltral or voltrix or voren or votalen or voveran or vurdon or wergyl or xenid or yuren or zolterol or zorvolex)))</p>	261
#28	<p>Search ("Cancer Pain"[Mesh]) OR (((("Pain"[Mesh]) OR ((pain or sore or ache or soreness or suffering)))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((neoplasm or neoplast* or tumor or tumour or cancer)))))</p>	145790
#27	<p>Search "Cancer Pain"[Mesh]</p>	968
#25	<p>Search (((("Pain"[Mesh]) OR ((pain or sore or ache or soreness or suffering)))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((neoplasm or neoplast* or tumor or tumour or cancer))))</p>	145790
#24	<p>Search ("Neoplasms"[Mesh]) OR ((neoplasm or neoplast* or tumor or tumour or cancer))</p>	4368699
#23	<p>Search (neoplasm or neoplast* or tumor or tumour or cancer)</p>	4368699

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#22	Search "Neoplasms"[Mesh]	3221783
#19	Search ("Pain"[Mesh]) OR ((pain or sore or ache or soreness or suffering))	1074781
#18	Search "Pain"[Mesh]	381157
#15	Search (pain or sore or ache or soreness or suffering)	1074781
#14	Search (((((((("Diclofenac"[Mesh]) OR ((diclofenac) OR diclofen*)) OR ((abdiflam or abitren or acufam or akis or algipatch or algistick or algopain or algoplast or allvoran or almiral or alonpin or antacalm or arcanafenac or arthriphen or artren or artrenac or artrites or assaren or athrofen))) OR ((berafen or berifen or betaren or bolabomin or calozan or catanac or catas or cencenag or clofec or clofen or clonac or clonaren or clonodifen or cordralan or curinfram))) OR ((declophen or decrol or deflam* or delphinac or denaclof or depain or diceus or dicipan or diclac or diclax or diclo or diclobasan or diclobene or diclod or diclodent or diclodoc or diclodolor or diclofen or dicloflam or diclohexal or dicloin or diclomax or diclomol or diclon or diclopax or diclophenac or diclopuren or dicloral or diclorecep or dicloren or dicloreum or diclosan or diclosian or diclotec or diclowal or dicsnal or difen or difena or difenac or difenol or difnal or dioxaflex or divoltar or dixol or doflastad or doflex or dolaren or dolflam or doloflam or dolotren or doragon or dosanac or duravolten or dycon or dyloject))) OR ((ecofenac or econac or efekton or eflagen or epifenac or eslofen or evadol or evinopon or feloran or fenac or fenadium or fenaspec or flameril or flexagen or flogofenac or flogosin or flogozan or fortfen or freejex))) OR ((glimbax or gp 45840 or grofenac or hizemin or imflac or indicam or inflamac or inflanac or isv205 or jonac or kadiflam or kinespir or klofen or klotaren or kripdex))) OR ((lesflam or leviogel or lifenac or lofenac or lotirac or magluphen or merflam or modifenac or monoflam or motifene or naboal or naclof or nacoflar or nadifen or novapirina or novolten))) OR ((ofenac or oflen or optanac or orthophen or osteoflam or panamor or pennsaid or profenac or relaxyl or remethan or renvol or rewodina or rheufenac or rheumafen or rheumatac or rhewlin or rhumalgan or rolactin))) OR ((sailib or savismisn or sefnac or slofenac or solaraze or sophenoderm or soproxen or spraymik or sr 318t or staren or tabiflex or toraren or traulen or tsudohmin or uniconax or uniren))) OR ((valentac or vartelon or veral or voldal or voldic or volero or volfenac or volsaid or volta or voltadex or voltadvance or voltalen or voltagan or voltaren or voltarenspe or voltarol or voltine or voltral or voltrix or voren or votalen or voveran or vurdon or wergyl or xenid or yuren or zolterol or zorvolex))	23397
#13	Search (valentac or vartelon or veral or voldal or voldic or volero or volfenac or volsaid or volta or voltadex or voltadvance or voltalen or voltagan or voltaren or voltarenspe or voltarol or voltine or voltral or voltrix or voren or votalen or voveran or vurdon or wergyl or xenid or yuren or zolterol or zorvolex)	14972
#12	Search (sailib or savismisn or sefnac or slofenac or solaraze or sophenoderm or soproxen or spraymik or sr 318t or staren or tabiflex or toraren or traulen or tsudohmin or uniconax or uniren)	141
#11	Search (ofenac or oflen or optanac or orthophen or osteoflam or panamor or pennsaid or profenac or relaxyl or remethan or renvol or rewodina or rheufenac or rheumafen or rheumatac or rhewlin or rhumalgan or rolactin)	12635
#10	Search (lesflam or leviogel or lifenac or lofenac or lotirac or magluphen or merflam or modifenac or monoflam or motifene or naboal or naclof or nacoflar or nadifen or novapirina or novolten)	12628
#9	Search (glimbax or gp 45840 or grofenac or hizemin or imflac or indicam or inflamac or inflanac or isv205 or jonac or kadiflam or kinespir or klofen or klotaren or kripdex)	11
#8	Search (ecofenac or econac or efekton or eflagen or epifenac or eslofen or evadol or evinopon or feloran or fenac or fenadium or fenaspec or flameril or flexagen or flogofenac or flogosin or flogozan or fortfen or freejex)	12637
#7	Search (declophen or decrol or deflam* or delphinac or denaclof or depain or diceus or dicipan or diclac or diclax or diclo or diclobasan or diclobene or diclod or diclodent or diclodoc or diclodolor or diclofen or dicloflam or diclohexal or dicloin or diclomax or diclomol or diclon or diclopax or diclophenac or diclopuren or dicloral or diclorecep or dicloren or dicloreum or diclosan or diclosian or diclotec or diclowal or dicsnal or difen or difena or difenac or difenol or difnal or dioxaflex or divoltar or dixol or doflastad or doflex or dolaren or dolflam or doloflam or dolotren or doragon or dosanac or duravolten or dycon or dyloject)	12692
#6	Search (berafen or berifen or betaren or bolabomin or calozan or catanac or catas or cencenag or clofec or clofen or clonac or clonaren or clonodifen or cordralan or curinfram)	8026
#5	Search (abdiflam or abitren or acufam or akis or algipatch or algistick or algopain or algoplast or allvoran or almiral or alonpin or antacalm or arcanafenac or arthriphen or artren or artrenac or artrites or assaren or athrofen)	136
#4	Search (diclofenac) OR diclofen*	12692
#3	Search "Diclofenac"[Mesh]	7612



**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 30.09.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp diclofenac/	36820
2	diclofenac.ab,kw,ti.	16058
3	"diclofen*".ab,kw,ti.	16151
4	(abdiflam or abitren or acufam or akis or algipatch or algistick or algopain or algoplast or allvoran or almiral or alonpin or antalcalm or arcanafenac or arthrifen or artren or artrenac or artrites or assaren or athrofen).ab,kw,ti.	101
5	(berafen or berifen or betaren or bolabomin or calozan or catanac or catas or cencenag or clofec or clofen or clonac or clonaren or clonodifen or cordralan or curinflam).ab,kw,ti.	14
6	(declophen or decrol or deflam* or delphinac or denaclof or depain or diceus or dicipan or diclac or diclax or diclo or diclobasan or diclobene or diclod or diclodent or diclodoc or diclodolor or diclofen or dicloflam or diclohexal or dicloin or diclomax or diclomol or diclon or diclopax or diclophenac or diclopuren or dicloral or diclorecep or dicloren or diclorem or diclosan or diclosian or diclotec or diclowal or dicsnal or difen or difena or difenac or difenol or difnal or dioxaflex or divoltar or dixol or doflastad or doflex or dolaren or dolflam or doloflam or dolotren or doragon or dosanac or duravolten or dycon or dyloject).ab,kw,ti.	233
7	(ecofenac or econac or efekton or eflagen or epifenac or eslofen or evadol or evinopon or feloran or fenac or fenadium or fenaspec or flameril or flexagen or flogofenac or flogosin or flogozan or fortfen or freejex).ab,kw,ti.	20
8	(glimbax or gp 45840 or grofenac or hizemin or imflac or indicam or inflamac or inflanac or isv205 or jonac or kadiflam or kinespir or klofen or klotaren or kriplex).ab,kw,ti.	20
9	(lesflam or leviogel or lifenac or lofenac or lotirac or magluphen or merflam or modifenac or monoflam or motifene or naboal or naclof or nacoflar or nadifen or novapirina or novolten).ab,kw,ti.	14
10	(ofenac or ofen or optanac or orthophen or osteoflam or panamor or pennsaid or profenac or relaxyl or remethan or renvol or rewodina or rheufenac or rheumafen or rheumatac or rhewlin or rhumalgan or rolectin).ab,kw,ti.	38
11	(sailib or savismin or sefnac or slofenac or solaraze or sophenoderm or soproxen or spraym k or sr 318t or staren or tabiflex or toraren or traulen or tsudohmin or uniclona or uniren).ab,kw,ti.	34
12	(valentac or vartelon or veral or voldal or voldic or volero or volfenac or volsaid or volta or voltadex or voltadvance or voltalen or voltalga or voltaren or voltarenspe or voltarol or voltine or voltral or voltrix or voren or votalen or voveran or vurdon or wergyl or xenid or yuren or zolterol or zorvolex).ab,kw,ti.	907
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	38932
14	(pain or sore or ache or soreness or suffering).ab,kw,ti.	1007260
15	exp pain/	1195217
16	14 or 15	1581732
17	exp neoplasm/	3801222
18	(neoplasm or neoplast* or tumor or tumour or cancer).ab,kw,ti.	3175342
19	17 or 18	4517015
20	16 and 19	317505
21	exp cancer pain/	19317
22	20 or 21	320361
23	13 and 22	1812
24	23 and "human" [Subjects]	1691
25	24 and 2016:2020.(sa_year).	<b>260</b>

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 30.09.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1841
#2	(diclofenac):ti,ab,kw OR (diclofen*):ti,ab,kw	4934

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	(abdiflam or abitren or acufam or akis or algipatch or algistick or algopain or algoplast or allvoran or almiral or alonpin or antalcalm or arcanafenac or arthriften or artren or artrenac or artrites or assaren or athrofen):ti,ab,kw	7
#4	(berafen or berifen or betaren or bolabomin or calozan or catanac or catas or cencenag or clofec or clofen or clonac or clonaren or clonodifen or cordralan or curinflam):ti,ab,kw	5
#5	(declophen or decrol or deflam* or delphinac or denaclof or depain or diceus or dicipan or diclac or diclax or diclo or diclobasan or diclobene or diclod or diclodent or diclodoc or diclodolor or diclofen or dicloflam or diclohexal or dicloin or diclomax or diclomol or diclon or diclopax or diclophenac or diclopuren or dicloral or diclorecip or dicloren or dicloreum or diclosan or diclosian or diclotec or diclowal or dicsnal or difen or difena or difenac or difenol or difnal or dioxaflex or divoltar or dixol or doflastad or doflex or dolaren or dolflam or doloflam or dolotren or doragon or dosanac or duravolten or dycon or dyloject):ti,ab,kw	89
#6	(ecofenac or econac or efekton or eflagen or epifenac or eslofen or evadol or evinopon or feloran or fenac or fenadium or fenaspec or flameril or flexagen or flogofenac or flogosin or flogozan or fortfen or freejex):ti,ab,kw	8
#7	(glimbax or gp 45840 or grofenac or hizemin or imflac or indicam or inflamac or inflanac or isv205 or jonac or kadiflam or kinespir or klofen or klotaren or kripdex):ti,ab,kw	76
#8	(lesflam or leviogel or lifenac or lofenac or lotirac or magluphen or merflam or modifenac or monoflam or motifene or naboal or naclof or nacoflar or nadifen or novapirina or novolten):ti,ab,kw	6
#9	(ofenac or ofen or optanac or orthophen or osteoflam or panamor or pennsaid or profenac or relaxyl or remethan or renvol or rewodina or rheufenac or rheumafen or rheumatac or rhewlin or rhumalgan or rolactin):ti,ab,kw	19
#10	(sailib or savismin or sefnac or slofenac or solaraze or sopenoderm or soproxen or spraym k or sr 318t or staren or tabiflex or toraren or traulen or tsudohmin or uniclona or uniren):ti,ab,kw	23
#11	(valentac or vartelon or veral or voldal or voldic or volero or volfenac or volsaid or volta or voltadex or voltadvance or voltalen or voltalga or voltaren or voltarenspe or voltarol or voltine or voltral or voltrix or voren or votalen or voveran or vurdon or wergyl or xenid or yuren or zolterol or zorvolex):ti,ab,kw	412
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	5149
#13	(pain or sore or ache or soreness or suffering):ti,ab,kw	176525
#14	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	45260
#15	#13 or #14	182151
#16	(neoplasm or neoplast* or tumor or tumour or cancer):ti,ab,kw	176811
#17	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	71734
#18	#16 or #17	195518
#19	#15 and #18	18709
#20	MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees	101
#21	#19 or #20	18709
#22	#12 and #21	146 <sup>A</sup>
#23	#22 and Filters: Publication date from 2016	49 <sup>B</sup>

<sup>A</sup> Cochrane Reviews: 9, Trials: 137

<sup>B</sup> Cochrane Reviews: 2, Trials: 47