



Opinia Rady Przejrzystości

nr 375/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu wspomagającym w leczeniu bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu.*

**Uzasadnienie**

*Leczenie bólu pojawiającego się w przebiegu choroby nowotworowej zależy od jego intensywności i rodzaju. Wymienione w zleceniu diklofenak i ketoprofen należą do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stanowiących według aktualnie obowiązujących światowych wytycznych, podstawę leczenia bólu nowotworowego o słabym nasileniu a w przypadku bólów o umiarkowanym lub dużym nasileniu są stosowane jako leczenie uzupełniające. W leczeniu bólu nowotworowego o charakterze neuropatycznym wykorzystuje się z kolei leki o działaniu przeciwdrgawkowym. Wśród leków z tej grupy gabapentyna jest środkiem, którego skuteczność została zweryfikowana pozytywnie w populacji pacjentów z nowotworami. W przypadku karbamazepiny brak jest bezpośrednich dowodów płynących z badań klinicznych wysokiej jakości w tej populacji pacjentów jednakże biorąc pod uwagę jej skuteczność w bólach neuropatycznych jej zastosowanie jako leczenia wspomagającego w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów nie budzi wątpliwości.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych – tj. wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o



refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.**

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejest. objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
232	Carbamazepinum	Amizepin, tabl. , 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu
233		Finlepsin, tabl. , 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014117		
234		Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991030315		
235		Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991014216		
236		Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014223		
237		Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244515		
238		Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244614		
239		Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 100 ml, 5909990341917		
240		Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 250 ml, 5909990341924		
241		Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl., 5909990120215	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	
242		Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl., 5909990120116		
243		Timonil 150 retard, tabl. , 150 mg, 50 tabl., 5909990751013		
244		Timonil 300 retard, tabl. , 300 mg, 50 tabl., 5909990751211		
245		Timonil 600 retard, tabl. , 600 mg, 50 tabl., 5909990751310		
331	Diclofenacum	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3ml, 5 amp.a 3 ml, 5909990753017	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową
332		Diclac, roztwór do wstrzykiwań, domięśniowych, 75 mg/3ml 10 amp.a 3 ml, 5909990753024		
333		Diclac 100, czopki doodbytnicze , 100 mg, 10 czop., 5909990420018	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	
334		DICLAC 150 DUO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 20 tabl., 5909997199627	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	
335		Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990957811		
336		Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990957828		
337		Diclac 50, czopki doodbytnicze , 50 mg, 10 czop. (blist.), 5909990419913	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	
338		Diclac 50, tabl. dojel., 50 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990716623	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej -	

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestr. objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
			stałe postacie postacie farmaceutyczne	
339		Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990957712	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej -	
340		Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990957729	stałe postacie postacie farmaceutyczne	
341		Dicloduo, kaps., 75 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990752010		
342		Diclofenac GSK, czopki, 50 mg, 10 czop. (2 blist.po 5 szt.), 5909990148110	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	
343		Diclofenac GSK, czopki, 100 mg, 10 czop. (2 blist.po 5 szt.), 5909990148219		
344		Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990033614	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej -	
			stałe postacie postacie farmaceutyczne	
345		Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 5 amp.a 3 ml, 5909990241910	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	
346		Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 kaps., 5909990487714	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej -	
347		Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990974122	stałe postacie postacie farmaceutyczne	
348		Olfen Uno, Dicloratio UNO, tabl. o, zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990457113		
349		Olfen Uno, Dicloratio UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990457120		
494	Gabapentium	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg 100 kaps. , 5909990714322	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;
495		Gabagamma 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990714452		
496		Gabagamma 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990714605		
497		Gabapentin Teva, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909990338542		
498		Gabapentin Teva, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl., 5909990338658		
499		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. , 5909990339495		
500		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990339600		
501		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. , 5909990339709		
502		Gabatem, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. , 5909990676088		
503		Gabatem, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. ,5909990676170		
504		Gabatem, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps, 5909990676248		
505		Gabatem, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909990768035		
506		Gabatem, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl., 5909990768059		
507		Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. , 5909990651535		
508		Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. , 5909990651566		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestr. objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia	
509		Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990651603			
510		Neuran 600, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909990055081			
511		Neuran 800, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl. (blis.), 5909990651696			
512		Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. , 5909990769216			
513		Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. , 5909990769315			
514		Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990769414			
515		Neurontin 600, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909991017422			
516		Neurontin 800, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl., 5909991017521			
517		Symleptic, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909990678747			
518		Symleptic, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl., 5909990678792			
519		Symleptic, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.), 5909990685554			
520		Symleptic, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.), 5909990685561			
521		Symleptic, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.), 5909990685660			
551		Ketoprofenum			Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 20 tabl. (2 blis.po 10 szt.), 5909990412112
552	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 20 kaps. (2 blis.po 10 szt.), 5909990413317				
553	Ketonal, kaps. twarde, 50 mg, 30 kaps., 5909990046492				
554	Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 10 amp.a 2 ml, 5909990659524		141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego		
555	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 30 kaps. (3 blis.po 10 szt.), 5909990064694		141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne		
556	Ketonal forte, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl., 5909990046485				
557	Ketores, kaps., 100 mg, 14 kaps., 5909990813315				
558	Ketores, kaps., 100 mg, 20 kaps., 5909990813322				
559	Ketores, kaps., 200 mg, 20 kaps., 5909990813421				
560	Profenid, czopki, 100 mg, 10 czop., 5909990098514		141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego		
561	Profenid, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl. (2 blis.po 15 szt.), 5909990760718		141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne		
562	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg 14 tabl. (1 blis.a 14 szt.), 5909990790418				
563	Refastin, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl. (3 blis.po 10 szt.), 5909990675593				

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

### Problem zdrowotny

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

Ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą czuciowego układu nerwowego. W chorobie nowotworowej dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego poprzez ucisk lub naciekanie przez guz, w przebiegu zespołów paranowotworowych, po leczeniu onkologicznym oraz w przebiegu chorób towarzyszących. Częstość występowania nowotworowego bólu neuropatycznego jest trudna do oszacowania ze względu na trudności diagnostyczne. Ocenia się, że tego typu ból występuje, w zależności od przyjętych metod oceny klinicznej, u 19-39,1% pacjentów z bólem nowotworowym (może to być jednak wartość zaniżona). Ból neuropatyczny wiąże się ponadto z wyższym natężeniem bólu.

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

Leczenie wspomagające to zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, a także komplikacji wywołanych stosowaną terapią przeciwnowotworową. Niektóre formy leczenia nowotworów, zwłaszcza te o charakterze radykalnym, a więc stosowanym z zamiarem wyleczenia chorego, mogą stanowić tak duże obciążenie dla organizmu chorego, że może on wtedy doświadczyć wielu niepożądanych powikłań stosowanej terapii. Leczenie wspomagające może poprawić jakość życia i pozwolić chorym na nowotwory spokojnie i godnie funkcjonować w trakcie choroby nowotworowej, może również stanowić element „terapii naprawczej” u chorych, którzy zakończyli leczenie onkologiczne, ale zmagają się z szeregiem powikłań. W tym wypadku leczenie wspomagające skraca okres rekonwalescencji i pozwala chorym na szybszy powrót do swoich ról w rodzinie i społeczeństwie.

Podstawą obowiązującej obecnie strategii leczenia bólu nowotworowego jest drabina analgetyczna WHO, czyli ogólne zasady leczenia bólu związanego z nowotworem opublikowane przez Światową Organizację Zdrowia w 1986 r. Zgodnie z nimi, rodzaj i dawki analgetyku należy dobrać w zależności od natężenia bólu. w przypadku bólu łagodnego jest to niesteroidowy lek przeciwzapalny lub paracetamol, bólu umiarkowanego słaby opioid lub niska dawka silnego opiodu, a gdy natężenie bólu jest znaczne – silny opioid. Możliwe jest kojarzenie różnych leków przeciwbólowych oraz przeciwbólowych i uzupełniających. Jako alternatywa słabych opioidów powinno zostać rozpatrzone stosowanie małych dawek mocnych opioidów w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi (np. NLPZ). Dodatkowo w wypadku bólu neuropatycznego na każdym szczeblu drabiny analgetycznej do analgetyku podstawowego należy dołączyć adiuwant: trójcykliczny lek przeciwdepresyjny lub lek przeciwdrgawkowy (leki z wyboru: pregabalina, gabapentyna).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ocenie podlegały 4 substancje czynne: gabapentyna, karbamazepina, diklofenak oraz ketoprofen.

Gabapentyna (GBP) (grupa farmakoterapeutyczna, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX12). Lek przeciwdrgawkowy strukturalnie podobny do kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA); jest to cząsteczka GABA związana kowalencyjnie z lipofilnym pierścieniem cykloheksanowym. Uważana jest za ośrodkowo działający analog GABA, jednak mechanizm działania jest inny niż leków wpływających na przekąźnictwo GABA-ergiczne. Związkiem aktywnym jest gabapentyna, która prawie nie ulega biotransformacji i nie wykazuje wpływu na układy enzymatyczne odpowiedzialne za biotransformację leków.

Uwagi: Gabapentyna wskazana jest w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych (wskazanie rejestracyjne) – wskazanie to częściowo zawiera się w wskazaniu wnioskowanym: postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, gdyż tego typu ból występuje również u pacjentów z bólem nowotworowym.

Karbamazepina (CBZ) (grupa farmakoterapeutyczna: środki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym, kod ATC: N03A F01). Karbamazepina jest pochodną iminostylbenu. Wykazuje pewne chemiczne podobieństwo do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i farmakologiczne do fenytoiny. Dokładny mechanizm działania karbamazepiny nie jest znany. Efekt terapeutyczny jest przede wszystkim przypisywany blokowaniu przewodzenia synaptycznego i w ten sposób zmniejszeniu przewodzenia wyładowań drgawkowych. W większych stężeniach karbamazepina zmniejsza poskruczowe nasilenie reakcji na bodziec. Ograniczenie bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego jest prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem przewodzenia impulsów nerwowych w jądrach rdzeniowych nerwu trójdzielnego.

Diklofenak (DIC) (grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwrheumatyczne, pochodne kwasu octowego, kod ATC: M01A B05) Niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Pochodna kwasu aminofenyllooctowego o silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie leku polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz: w większym stopniu konstytutywnej (COX-1), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne, niż indukowalnej (COX-2), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia. W chorobach reumatycznych zmniejsza nasilenie objawów klinicznych i subiektywnych (ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna, obrzęk stawów), poprawia ogólną sprawność fizyczną. Hamuje agregację płytek krwi.

Ketoprofen (KET) (grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwrheumatyczne, pochodne kwasu propionowego, kod ATC: M01A E03). Niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Pochodna kwasu propionowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie leku polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz: konstytutywnej (COX-1) odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne; indukowalnej (COX-2) odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia. Hamuje agregację płytek krwi.

Uwagi: Ketoprofen wskazany m.in. jest w leczeniu bólu różnego pochodzenia o umiarkowanym natężeniu (wskazanie rejestracyjne) – wskazanie to częściowo zawiera się we wskazaniu wnioskowanym: postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, gdyż tego typu ból może występować również w przebiegu choroby nowotworowej.

## **Alternatywne technologie medyczne**

### Wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu/Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory.

Lekiem z wyboru w leczeniu wspomagającym ból nowotworowy jest pregabalina. W początkowej fazie bólu neuropatycznego skuteczne są także steroidy (deksametazon).

### Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową.

Lekami z wyboru w leczeniu łagodnego do umiarkowanego bólu związanego z nowotworem są inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (jak ibuprofen) oraz paracetamol.

## **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

### Wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu – karbamazepina

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania leków przeciwpadaczkowych w terapii wspomagającej leczenia bólu z rozpoznaniem nowotworu:

- Cochrane 2013 - uzupełnienie i podsumowanie przeglądów Cochrane opublikowanych do sierpnia 2013 r. oceniających indywidualnie: gabapentynę, karbamazepinę, klonazepam, kwas walproinowy, fenytoinę, lakoamid, pregabalinę, okskarbazepinę, topiramamat oraz lamotryginę w leczeniu bólu i bólu neuropatycznego. Celem przeglądu było usystematyzowanie danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych w leczeniu bólu.

- Benett 2011 – leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe w terapii złożonej z opioidami w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową – w przeglądzie nie uwzględniono badań dotyczących karbamazepiny.

- Cochrane 2011 - karbamazepina w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu neuropatycznego (przegląd Cochrane 2011 stanowi aktualizację przeglądu z 2005 r.). Nie wyszczególniono badań odnoszących się ściśle do bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu.

*Cochrane 2013* - leczenie (terapia złożona) bólu neuropatycznego u dorosłych

Dla karbamazepiny uwzględniono 4 badania (828 uczestników) porównujące karbamazepinę vs. placebo.

Wyniki: W grupie karbamazepiny (w dawce od 600 do 3600 mg, pacjenci z neuropatią cukrzycową) odnotowano 40% poprawę nasileniu bólu w porównaniu do placebo (23%) (RR=1,8 [95%CI 1.4 - 2.2]). 2 pozostałe badania potwierdziły skuteczność i przewagę karbamazepiny względem placebo w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (RR = 6.0 [95% CI 2.8 - 13]. Występowanie działań niepożądanych odnotowano u 66 pacjentów z grupy karbamazepiny i 27 z grupy placebo (RR=2,4 [1,9 – 3,1]). W grupie karbamazepiny odnotowano 5 zgonów (bez bezpośredniego związku przyczynowego z zastosowaną interwencją). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zawroty głowy, senność, zaburzenia chodu i równowagi, drżenie.

*Cochrane 2011* - karbamazepina w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu

Do przeglądu włączono 15 badań (12 – typ naprzemienny, 3 – grupy równoległe) o łącznej populacji 629 pacjentów. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia ostrego bólu pooperacyjnego za pomocą karbamazepiny. 14 badań dotyczyło przewlekłego bólu neuropatycznego (dwa - 8 tygodniowe, pozostałe – maksymalnie 4 tygodniowe, średnio: 3 tygodniowe). 5 charakteryzowało się niską jakością przedstawienia wyników, 10 obejmowało mniej niż 50 uczestników (średnia liczba uczestników 34). Wyniki włączonych badań nie były zgodne.

Wyniki badań porównujących karbamazepinę vs. placebo:

- istotna statystycznie poprawa wyników leczenia bólu u 70% leczonych karbamazepiną vs. 12% leczonych placebo (niezależenie od dawki, typu pomiaru wyników skuteczności, 5 badań - 298 uczestników)

- 4 badania (188 uczestników) raportowały przynajmniej 50% ekwiwalent redukcji bólu

- u 66% pacjentów leczonych karbamazepiną wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, w porównaniu do 27% grupie placebo (wynik i.s. na korzyść placebo). 12 z 323 uczestników stosujących karbamazepinę wykluczono z badania w skutek wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego. W grupie placebo nie odnotowywano wykluczeń. Poważne działania niepożądane nie były zgłaszane konsekwentnie; odnotowano jedynie występowanie wysypki związanej z zastosowaniem karbamazepiny. Zarejestrowano 5 zgonów wśród pacjentów w grupie karbamazepiny - bez jednoznacznego związku z jej zastosowaniem.

Dodatkowo karbamazepina wykazała mniejszą skuteczność niż prednizolon w zapobieganiu neuralgii w ostrym przebiegu półpaśca (1 badanie, 40 uczestników).

Podsumowując, przegląd wskazuje na skuteczność karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego z zastrzeżeniem, iż nie odnaleziono badań wysokiej jakości trwających dłużej niż cztery tygodnie. W związku z tym, należy zachować ostrożność w ich interpretacji oraz umiarkowane podejście w ocenie korzyści klinicznych wynikających z zastosowania karbamazepiny wobec innych możliwych interwencji.

Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory – gabapentyna

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania gabapentyny w terapii bólu nowotworowego: Cochrane 2013, Benett 2011, Cochrane 2012, Cochrane 2011 gabapentyna. Wnioski z przeglądów dotyczą skuteczności gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego.

Ponadto, odnaleziono 1 dodatkowe badanie RCT, nieuwzględnione w przeglądach: Mishra 2012

*Mishra 2012* – randomizowane, podwójnie zaślepienie, grupy równoległe (4 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność gabapnetyny, pregabaliny i amitryptyliny oraz placebo. W populacji 120 pacjentów (63 ukończyło badanie) z bólem neuropatycznym towarzyszącym chorobie nowotworowej. Badanie trwało 4 tygodnie. W badaniu oceniano: natężenie bólu, intensywność krótkiego, palącego oraz przeszywającego bólu, dyzestezje (w numerycznej skali od 0 do 10), działania niepożądane.

Wyniki: Wszystkie aktywne schematy leczenia wykazały i.s. skuteczność w redukcji bólu oraz pozostałych punktów końcowych w stosunku do wyników wyjściowych. Niemniej jednak, po 4 tygodniu trwania badania odnotowano i.s. przewagę pregabaliny w zmniejszeniu nasilenia bólu w porównaniu do pozostałych grup: amitryptyliny, gabapentyny oraz placebo. Odsetek pacjentów, u których odnotowano ból przeszywający po 4 tygodniach obserwacji był i.s. niższy w grupie otrzymującej pregabalinę (3,3%) w porównaniu do grupy leczonej gabapentyną (26,7%). Po 4 tygodniach obserwacji, w obu grupach odnotowano znaczący spadek liczby pacjentów z bólem palącym. Wszyscy pacjenci w grupie placebo wymagali dodatkowego podania morfiny. W pozostałych grupach odnotowano następujący procentowy rozkład ilości pacjentów wymagających dodatkowego podania morfiny: 56.7% amitryptylina, 33.3% gabapentyna, 16.7% pregabalina (i.s.). W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów z allodynią po 4 wizycie. Nieznacznie większy spadek odnotowano w grupie gabapentyny (0,97%). Ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG: po zakończeniu leczenia (wizyta 4) największą poprawę odnotowano w grupie leczonej pregabaliny (i.s. vs. gabapentyna). Ocena satysfakcji z leczenia wg skali GSS: poziom satysfakcji z leczenia był porównywalny pomiędzy grupami terapeutycznymi po 1 tygodniu leczenia. Po 4 wizycie największą poprawę w skali GSS zarejestrowano w grupie pregabaliny. Szansa wystąpienia upośledzenia czucia (dyzestezja) w grupie pregabaliny stanowi 14% tej szansy w grupie gabapentyny (wynik istotny statystycznie). Najczęściej odnotowywano występowanie: senności, zawrotów głowy i suchości w ustach, nudności i zaparc.

*Cochrane 2013* (szczegółowy opis w przy analizie skuteczności karbamazepiny)

Wyniki przeglądu: odnotowano i.s. przewagę gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy, nerwobólu wywołanego półpaścem oraz bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego. Pozostałe wyniki dla gabapentyny przedstawione zostały w przeglądzie Cochrane 2012 opisanym poniżej.

*Cochrane 2012* – leczenie (terapia złożona) bólu neuropatycznego u dorosłych

Przełgądem objęto m.in. 21 badań randomizowanych (578 pacjentów) oceniających skuteczność leku opioidowego w kombinacji z gabapentyną lub pregabalina. Przeprowadzenie metaanalizy możliwe było w przypadku porównania tylko jednej kombinacji, tj. gabapentyny + opioid vs. gabapentyna w monoterapii (Girilon 2005, Hanna 2008). Metaanaliza (385 uczestników) wykazała niewielką, ale istotną statystycznie przewagę gabapentyny w połączeniu lekiem opioidowym względem monoterapii gabapentyną. Niemniej jednak, w tym schemacie odnotowano i.s. częstsze występowanie działań niepożądanych prowadzących do wykluczenia pacjentów z badania.

*Benett 2011*

Do przeglądu włączono 8 badań (5 badań z randomizacją) o łącznej populacji 465 pacjentów. Badania (ukończyło 370 uczestników (79,5%)), porównujących skuteczność leków przeciwdepresyjnych i przeciwpadaczkowych w terapii z opioidem względem samych opioidów w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową. Oceniano: poziom natężenia bólu, poziom uśmierzenia bólu, występowanie działań niepożądanych. Z powodu heterogeniczności badań nie przeprowadzono metaanalizy wyników. Badania oceniały skuteczność: gabapentyny (2 badania RTC – Caraceni 2004 oraz Keskinbora 2007), amitryptyliny, imipraminy oraz kwasu walproinowego. Dawka gabapentyny wynosiła od 1004 do 1395 mg. Średnia czasu trwania badania wynosiła 14 dni.

Wyniki przeglądu: Redukcja natężenia bólu po dodaniu leku adiuwantowego do analgetyku opioidowego była mniejsza w nowotworowym bólu neuropatycznym niż w bólu nowotworowym. Dodanie leku adiuwantowego i.s. wpłynęło na poprawę kontroli natężenia bólu w ciągu 4-8 dni. Najlepsze dowody uzyskano dla gabapentyny, ale ulga w bólu nie przekraczała 1 punktu w skali NRS 0-100, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wzrastało. Zalecane są dalsze badania oceniające skuteczność leków adiuwantowych.



- *Cochrane 2011* - gabapentyna w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii

Przeglądem objęto 29 badań randomizowanych (3571 pacjentów) oceniających skuteczność gabapentyny w dawce co najmniej 1200 mg/dobę. 2 dotyczyły bezpośrednio bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową – Caraceni 2004, Rao 2007, trzy stanowiły ocenę gabapentyny w terapii z opioidem - Gilron 2005, Gilron 2009, Serpell 2002.

Wyniki: Gabapentyna wykazała i.s. przewagę kliniczną nad placebo w 14 badaniach tj. 2831 uczestników, Znamienne statystycznie ulgę w bólu (o 50% względem wartości wyjściowej) stwierdzono u 31% chorych vs. 17% leczonych placebo (NNT 6,8). Gabapentyna okazała się lekiem dobrze tolerowanym. Działania niepożądane występowały i.s. częściej po gabapentynie niż placebo – przynajmniej jedno odnotowano u 66% leczonych. Najczęściej były one łagodne i umiarkowane: zawroty głowy (21%), senność (16%), obrzęki obwodowe (8%) i zaburzenia chodu (9%). Ciężkie działania niepożądane występowały rzadko, z częstością porównywalną z placebo (4%), zaś odsetek chorych, którzy wycofali się z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wyniósł 12%.

#### Leczenie przeciwbólowe u chorych ma nowotwory – ketoprofen

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania NLPZ (w tym ketoprofenu) w leczeniu bólu nowotworowego: Mercadante 2013, Nabal 2011, Cochrane 2004 NLPZ, Mercadante 2001.

Wyniki uwzględnionych przeglądów dotyczą całej klasy NLPZ. Wyniki świadczą o porównywalnej skuteczności w całej klasie leków (brak jest jednoznacznych dowodów na poparcie przewagi jednego z NLPZ nad innymi).

Przeglądy uwzględniały 4 badania oceniające skuteczność ketoprofenu w leczeniu bólu nowotworowego: Moselli 2010, Stambaugh 1988a, Sunshine 1998 oraz Sacchetti 1984.

*Moselli 2010* – badanie prospektywne, otwarte, ketoprofen + opioid vs. opioid

Celem badania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu (KET) w połączeniu z opioidami w długotrwałym, ciągłym wlewie podskórnym (CSI) w leczeniu poważnego bólu nowotworowego. Ketoprofen i morfinę we wlewie ciągłym podano 172 pacjentom. Jednocześnie u 48 pacjentów, u których stwierdzono przeciwwskazania do ketoprofenu zastosowano wlew jedynie morfiny (grupa kontrolna). Bezpieczeństwo oceniano się według liczby oraz nasilenia występujących działań niepożądanych. Skuteczność oceniana była wg stopnia redukcji bólu (w skali numerycznej), odsetka pacjentów, u których konieczne było zwiększenie dawki morfiny oraz mediany dawki morfiny stosowanej między 2 i 4 tygodnia trwania badania.

Wyniki: u 80% pacjentów w grupie KET osiągnięto stabilizację poziomu bólu (0-2 w skali numerycznej tj. brak bólu/ból łagodny) po 4 tygodniu terapii, w porównaniu z 46% wynikiem w grupie kontrolnej (wyniki istotne statystycznie,  $p < 0,01$ ). Procent pacjentów potrzebujących zwiększenia dawki morfiny w grupie ketoprofenu wynosił w 40,5% (68/168) w porównaniu z 68,7% (33/48) w grupie kontrolnej ( $p < 0,01$ ). Względne zwiększenie dawki morfiny było istotnie statystycznie niższe w grupie ketoprofenu (12% vs 25%,  $p < 0,005$ ).

Bezpieczeństwo: u 4 pacjentów z grupy badanej KET został wycofany po 2 tygodniach trwania badania, występowanie toksyczności właściwej dla grupy NLPZ odnotowano u 4,1% pacjentów po 3 miesiącach terapii. Nie odnotowano różnic między dwoma grupami w występowaniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

W ciągu pierwszych 3 miesięcy trwania badania u 12 pacjentów wstrzymano podanie ketoprofenu: u 5 z powodu występowania działań niepożądanych związanych bezpośrednio z zastosowaniem leku (3 - ból w nadbrzuszu, 1 erytrodermia, 1 wymioty fusowate), u 2 z powodu występowania niekorzystnych skutków ubocznych (tj. ciężkie objawy dyspeptyczne), których nie można było jednoznacznie przypisać do leku, a 5 z powodu przeciwwskazań związanych z chemioterapią.

Częstość działań niepożądanych bezpośrednio związanych z terapią ketoprofenem wyniosła 2,9% (5/172) oraz skorelowanych z jego zastosowaniem 1,2% (2/172). Najczęściej odnotowywano występowanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego.

*Stambaugh 1988* – podwójnie zaślepienie, randomizowane, ketoprofen vs. kwas acetylosalicylowy (ASA) + kodeina (3 pkt w skali Jadad)

Ocenie podlegał analgetyczny efekt stosowania ketoprofenu (w dawkach 100 mg, 300 mg, jednorazowe podanie doustne) w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego (650 mg) w połączeniu z kodeiną (60 mg) oraz do placebo, w grupie 160 pacjentów (wiek ok. 61,7 lat). Pomiar natężenia oraz redukcji bólu wykonano przed podaniem leków, 30 min. po podaniu oraz co godzinę w okresie 6 godzin trwania badania.

Wyniki: terapia z zastosowaniem ketoprofenu w dawce 100mg i 300mg oraz terapia złożona aspiryna + kodeina wykazały istotną statystycznie przewagę w redukcji natężenia bólu w porównaniu do placebo ( $p < 0,05$ ). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu skuteczności oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie dla ketoprofenu w dwóch dawkach w porównaniu do grupy ASA. Procent pozytywnych odpowiedzi na leczenie w grupie KET w dawce 100 mg wynosił 55%, w grupie KET w dawce 300 mg – 30% oraz w grupie terapii ASA – 37,5%. Liczba pacjentów, u których zaistniała konieczność podania dodatkowych leków przeciwbólowych była i.s. niższa w grupach ketoprofenu niż w grupie ASA (nie zanotowano znamiennej różnicy w porównaniu ASA vs. placebo). U 23 z 160 pacjentów odnotowano występowanie działań niepożądanych (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ocenianymi grupami). U dwóch pacjentów odnotowano występowanie poważnych działań niepożądanych – 1 w grupie ASA – wymioty oraz 1 w grupie placebo – nudności. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: somnolencja (21 pacjentów), nudności (7 pacjentów), dyspepsja (5 pacjentów). Wyniki badania wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu acetylosalicylowego i ketoprofenu w leczeniu przeciwbólowym u pacjentów z chorobą nowotworową.

*Sacchetti 1984* - podwójnie zaślepienie, randomizowane, tryb naprzemienny (3 pkt w skali Jadad)

W badaniu porównywano skuteczność ketoprofenu w dawce 400 mg wobec dawki 100 mg (dzienna maksymalna dawka ketoprofenu wynosi 300 mg) oraz względem kwasu acetylosalicylowego w dawce 1000 mg w grupie 36 pacjentów (wiek ok. 61,5 lat) z ciężkim bólem kości wynikającym z zaawansowanej choroby nowotworowej. Badanie trwało 6 godzin po każdym podaniu.

Wyniki: istotna statystycznie przewaga ketoprofenu w dawce 400 mg nad dawką 100 mg (7,4 vs. 4,6) oraz kwasem acetylosalicylowym (7,4 vs. 4,3) w skuteczności redukcji bólu (ocena w skali analogowej VAS). We wszystkich trzech schematach odnotowano zmniejszenie intensywności bólu o co najmniej 50% przez 2 godziny. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych podczas 6-godzinnej obserwacji.

*Sunshine 1988* – podwójnie zaślepienie, równoległe (1 pkt w skali Jadad)

Badanie stanowi podsumowanie 5 badań, w których oceniano skuteczność ketoprofenu na podstawie jednodawkowego podania w leczeniu bólu porodowego, pooperacyjnego i przewlekłego bólu związanego z chorobą nowotworową. W ocenie bólu nowotworowego, ketoprofen (22 - 225 mg) porównywany był z morfiną podawaną parenteralnie (5 - 10mg) oraz placebo. W badaniu uczestniczyło łącznie 123 pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową. Ocenie podlegało: natężenie bólu, ocena ogólna pacjenta, działania niepożądane. Badanie trwało 6 godzin po każdym podaniu.

Wyniki: Ketoprofen (we wszystkich ocenianych dawkach) wykazał i.s. przewagę nad placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy morfiną i ketoprofenem (niezależnie od dawki). Działania niepożądane po terapii ketoprofenem występowały rzadziej i miały mniejsze nasilenie.

Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową - diklofenak

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne odnoszące się ogólnie do zastosowania NLPZ (w tym diklofenaku) w leczeniu bólu nowotworowego: Mercadante 2013, Nabal 2011, Cochrane 2005 NLPZ, Mercadante 2001.

Wyniki uwzględnionych przeglądów dotyczą całej klasy NPLZ. Wyniki świadczą o porównywalnej skuteczności w całej klasie leków (brak jest jednoznacznych dowodów na poparcie przewagi jednego z NLPZ nad innymi).

Przeglądy uwzględniały 7 badań oceniających skuteczność diklofenaku względem innego NLPZ oraz 3 względem kombinacji z opioidami.

*Corli 1993* – badanie otwarte, randomizowane, równoległe (1 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (doustnie 150 mg, dwa razy na dobę) i nimesulidu (doustnie 200 mg, dwa razy na dobę) oraz diklofenaku (200 mg dziennie, doodbytniczo) i nimesulidu (doodbytniczo 400 mg) w populacji 64 pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową. Czas trwania badania wyniósł 7 dni. Średni wiek pacjentów wyniósł 66 lat. Ocenie podlegały: zintegrowana ocena intensywności bólu, czas trwania snu, działania niepożądane.

Wyniki: Nie zaobserwowano i.s różnic w skuteczności między lekami i drogami podawania, podczas pierwszoetapowego leczenia bólu nowotworowego. Nimesulid był lepiej tolerowany (mniej działań niepożądanych związanych z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego).

*Minotii 1998a* – randomizowane, podwójnie zaślepienie (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (75 mg) i ketorolaku (10 mg lub 30 mg domięśniowo) w populacji 180 pacjentów w wieku ok. 59 lat, cierpiących na chorobę nowotworową. Czas trwania badania wyniósł 6 godzin. Ocenie podlegało: natężenie bólu, oraz potrzeba podania leku doraźnego w ciągu 1 godziny po podaniu ocenianego leku.

Wyniki: Nie stwierdzono różnic w wynikach między poszczególnymi schematami leczenia, z wyjątkiem czasu do uzyskania uczucia redukcji bólu - dwa razy dłuższy dla diklofenaku.

*Panutti 1999* - randomizowane, podwójnie zaślepienie (4 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (50 mg) i ketorolaku (10 mg doustnie) podawanego w pojedynczych dawkach, 3 razy na dobę w kontynuacji przez 1 tydzień. Pomiary wykonywano co godzinę przez okres 8 godz. Leczenie trwało przez okres 7 dni (ten sam lek i dawka). Po tygodniu terapii następowała zmiana leku. W badaniu oceniano: nasilenie ból mierzonego co godzinę przez 8 godzin oraz zmienne: AUC (powierzchnia pod krzywą trwania bólu), ME (maksymalna skuteczność leku), DE (czas trwania skuteczności).

Wyniki: Nie zaobserwowano istotnej różnicy w efektywności działania przeciwbólowego o podaniu pojedynczej dawki ketorolaku i diklofenaku. Pomiary AUC, ME oraz DE wskazują na biorównoważność ocenianych leków. Odnotowano zadowalające uśmierzanie bólu podczas 7-dniowego leczenia (brak istotnej różnicy między dwoma terapiami). Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

*Toscani 1994* – randomizowane, pojedynczo zaślepienie, równoległe (2 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (50 mg doustnie co 8 godzin) i ketorolaku (10 mg doustnie co 6 godz.) w populacji 100 pacjentów (wiek ok. 63 lata). Czas trwania badania wyniósł 2 tygodnie. Ocenie podlegały: natężenie bólu, działania niepożądane, ilość godzin snu, ilość godzin wolnych od bólu.

Wyniki: Odnotowano porównywalne zmniejszenie natężenia bólu w obu badanych grupach okresie 7-14 dni (ocena według wykresu). Odpowiednio 21 i 24 pacjentów w grupie ketorolaku i diklofenaku po 14 dniu badania przeszło na II poziom leczenia analgetycznego wg WHO. Senność występowała i.s. częściej w grupie diklofenaku.

*Ventafriidda 1990a* - pojedynczo zaślepienie, równoległe (2 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (100 mg doustnie, 2 razy na dobę) i naproksenu (550 mg doustnie, 2 razy na dobę) w populacji 100 pacjentów (wiek ok. 60 lata) z chorobą nowotworową. Czas trwania badania wyniósł 2 tygodnie. Ocenie podlegały: stopień redukcji bólu oraz działania niepożądane.

Wyniki: Skuteczność dla obu leków była podobna: zarówno w grupie naproksenu i diklofenaku odnotowano co najmniej 50% poprawę w ocenie natężenia bólu w ciągu 2 tygodni. 55 pacjentów włączono do leczenia wg schematu z kolejnego stopnia leczenia analgetycznego wg WHO (50 z powodu nieskutecznego leczenia przeciwbólowego, 9 z powodu występowania działań niepożądanych, 6 z obu powodów).

*Ventafriidda 1990b* - randomizowane, podwójnie zaślepienie, tryb naprzemienny (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (100 mg doustnie, 2 razy na dobę), naproksenu (250 mg doustnie, 3 razy na dobę), indometacyny (50 mg, 3 razy na dobę), piroprofenu (400 mg 3 razy na dobę), kwasu acetylosalicylowego (600 mg 3 razy na dobę), sulindak (300 mg, 2 razy na dobę), paracetamol 500 mg (3 razy na dobę) w populacji 65 pacjentów (wiek ok. 58 lat) z chorobą nowotworową. Czas trwania badania wyniósł 2 tygodnie na każde ramię, oddzielone 2-dniowym

okresem wolnym od podania leków. W badaniu oceniano: ulgę w bólu, czas snu, preferencje pacjenta, tolerancję na lek oraz występowanie działań niepożądanych.

Wyniki: w przypadku naproksenu (70,9%), diklofenaku (67,3%) i indometacyny (63,6%) odnotowano największy procentowy spadek nasilenia bólu (wyniki i.s.). Niemniej jednak średnie wyniki oceny natężenia bólu dla wszystkich badanych leków wynosiły <40/100. Nie stwierdzono innych istotnych różnic.

*Wool 1991* – badanie randomizowane, pojedynczo zaślepione, równoległe (2 pkt w skali Jadad) - odnaleziono jedynie abstrakt

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (100 mg doodbytniczo) i ketorolaku (30 mg doodbytniczo) w populacji 60 pacjentów (wiek ok. 70 lat) z chorobą nowotworową. Czas trwania badania wynosił 12 godzin. Ocenie podlegały: nasilenie bólu, uśmierzenie bólu, ogólna ocena lekarza i pacjenta; wymaganie wprowadzenia dodatkowego leku przeciwbólowego, w przypadku nieskuteczności prowadzonej terapii.

Wyniki: Oba oceniane schematy okazały się skuteczne w redukcji bólu w okresie 12 godzin. W grupie ketorolaku odnotowano i.s. wyższą skuteczność w uśmierzaniu bólu w okresie 8 godzin. Lekarze i pacjenci byli bardziej skłonni do przyznania wyższej oceny w zakresie działania przeciwbólowego dla ketorolaku niż diklofenaku.

*Bjorkman 1993* – randomizowane, podwójnie zaślepione, tryb naprzemienny (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące diklofenak (50 mg doodbytniczo, 3 razy na dobę) z placebo, dodany do terapii z zastosowaniem morfiny podawanej dożylnie w populacji 16 pacjentów (wiek ok. 63 lata). Czas trwania badania wynosił 5 dni (po 2 dni na oceniane schematy, 1 dzień – okres eliminacji leku). Oceniano: łagodzenie bólu, zużycie morfiny, działania niepożądane.

Wyniki: Średnia odpowiedź na leczenie po zastosowaniu diklofenaku była większa u pacjentów bez przerzutów (4 chorych), niż u 11 chorych z przerzutami do kości (41,4% vs. 18,6%). Odnotowano i.s. redukcję dawki morfiny (o 10%) w grupie diklofenaku względem placebo (82,8 mg vs 95,0 mg na dobę) oraz 26% zmniejszenie natężenia bólu (wynik statystycznie nieistotny). Nie obserwowano występowania działań niepożądanych wśród 15 pacjentów, którzy ukończyli badanie.

*Minotti 1989* – randomizowane, podwójnie zaślepione (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące diklofenak (doustnie 50 mg) vs. kwas acetetylsalicylowy + kodeina (640 mg + 60 mg) w populacji 99 chorych na raka (tylko 26 pacjentów ukończyło badanie). Czas trwania badania wynosił 10 dni. W badaniu oceniano: nasilenie bólu (w skali VAS), skutki uboczne, ogólną ocenę badacza, wyniki morfologii, liczbę płytek krwi, stężenie kreatyniny w surowicy, czas trwania udziału pacjenta w badaniu

Wyniki: Ostatecznie, średni czas trwania badania wyniósł 4,65 z planowanych 10 dni ze względu na nieskuteczność leczenia i występowanie działań niepożądanych. Wszystkie porównywane schematy wykazały podobną skuteczność, ale wyniki analizy występowania działań niepożądanych wskazują na nieco lepszy profil bezpieczeństwa diklofenaku.

*Minotti 1998b* - randomizowane, podwójnie zaślepione, równoległe (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące diklofenak (50mg doustnie, 4 razy na dobę) vs. diklofenak + kodeina (50 + 40 mg, cztery razy na dobę) oraz vs. diklofenak + imipramina (10 mg, wiek > 65 lat i 25 mg, wiek <65, trzy razy dziennie) populacji 184 pacjentów (wiek ok. 61 lat) cierpiących na chorobę nowotworową. Czas trwania badania - 7 dni. W badaniu oceniano: natężenie bólu i redukcję bólu (skala VAS), nasilenie depresji oraz ogólną ocenę skuteczności i tolerancji w opinii badacza.

Wyniki: Nie odnotowano różnic i.s. między ocenianymi schematami. Wszystkie wykazały i.s. skuteczność w redukcji natężenia bólu. Krótkotrwałe leczenie z zastosowaniem diklofenaku wraz imipraminą lub kodeiną zapewnia działanie przeciwbólowe równoważne stosowaniu diklofenaku w monoterapii. Brak różnic w nasileniu depresji w obu grupach.

#### Bezpieczeństwo – inf. dodatkowe

Według ChPL stosowanie karbamazepiny może wiązać się z występowaniem następujących działań niepożądanych:

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

- często występują: bóle głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (nieostre widzenie), suchość błon śluzowych ust, brak apetytu, podniesienie poziomu fosfatazy zasadowej, trombocytopenia, eozynofilia, hiponatremia, która powoduje zatrzymanie płynów, obrzęki, zwiększenie masy ciała i zmniejszoną osmolarność osocza.

Według ChPL stosowanie gabapentyny może wiązać się z występowaniem następujących działań niepożądanych:

- bardzo często: senność, uczucie zmęczenia, zawroty i bóle głowy, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, drażliwość, bezsenność, zaburzenia chodu, oczopląs, mrowienie w kończynach, utrata łaknienia, gorączka, zakażenie wirusowe.

- często: zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego, zakażenie dróg moczowych, układu oddechowego, leukopenia, zaburzenia łaknienia, zaburzenia widzenia, oczopląs, zaburzenia koordynacji, zaburzenia czucia, drgawki, drżenie rąk, drżenie drobnofalowe, bóle stawów, mięśni, pleców, ból o innej lokalizacji, wzmożenie, osłabienie lub zniesienie odruchów, biegunka, niewyraźna mowa, zaburzenia myślenia, depresja, lęk, nerwowość, wrogość, niepamięć, suchość błon śluzowych jamy ustnej, splątanie, chwiejność emocjonalna, duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, zapalenie dziąseł, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, plamica, osutka, świąd, trądzik, niemoc płciowa, zaburzenia chodu, złe samopoczucie, zespół grypowy.

Według ChPL stosowanie ketoprofenu może wiązać się z występowaniem następujących działań niepożądanych:

- często (stosowanie doustne): niestrawność, ból brzucha, nudności, wymioty; niezbyt często: ból i zawroty głowy, senność, zaparcie, biegunka, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, wysypka, zaczerwienienie, świąd, obrzęk, zmęczenie;

- często (stosowanie dożylnie, domięśniowe): bóle głowy, astenia, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, osłabieniem zawroty głowy, depresja, nerwowość, koszmary senne, senność, szumy uszne, zaburzenia widzenia, obrzęki

Według ChPL stosowanie diklofenaku może wiązać się z występowaniem następujących działań niepożądanych:

- często: bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia, anoreksja, wysypka, podrażnienie w miejscu podania.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ocenianych substancji czynnych (karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych). Szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą: karbamazepina – ok. 127 tys. zł; gabapentyna – ok. 636 tys.; ketoprofen – ok. 2,482 mln oraz diklofenaku ok. 470 tys.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Ponadto, z uwagi na brak precyzyjnych danych epidemiologicznych oszacowanie koszty mogą być obarczone błędem.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Ketoprofen, diklofenak

Wszystkie rekomendacje pozytywnie odnoszą się do zastosowania NLPZ w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym ketoprofen i diklofenak) stosowane są jako leki z wyboru w leczeniu bólu nowotworowego łagodnego (I stopień drabiny WHO) oraz w połączeniu z opioidami w bólach o większym natężeniu. Niesteroidowe leki zapalne mogą zwiększać działanie przeciwbólowe opioidów, a także hamować rozwój hiperalgezji opioidowej. Dodatkowo, wskazane jest ich zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego wynikającego z ucisku guza na nerw lub splot nerwowy.

Gabapentyna, karbamazepina

Wszystkie rekomendacje pozytywnie odnoszą się do zastosowania leków przeciwdrgawkowych jako terapii wspomagającej leczenie bólu. Strategią leczenia jest politerapia opioidem z dodaniem leku przeciwdrgawkowego lub przeciwdepresyjnego. Rekomendowane jest stosowanie pregabaliny oraz gabapentyny. Karbamazepina nie jest ujęta w najnowszych wytycznych leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-16/2013, Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Warszawa, grudzień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.