



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Diklofenak

w leczeniu bólu nowotworowego

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadności finansowania ze
środków publicznych leków we wskazaniach innych
niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Opracowanie: AOTM-OT-434-15/2014

Warszawa, 13 listopad 2014 r.

Zastosowane skróty:

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów

COX - cyklooksygenaza

ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *European Society for Medical Oncology*)

GUS - Główny Urząd Statystyczny

HTA - ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

VAS - Wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku.....	4
2.	Problem decyzyjny	6
2.1.	Problem zdrowotny.....	6
2.1.1.	Leczenie bólu u chorych na nowotwory.....	6
2.2.	Interwencja wnioskowana i komparatory	10
2.2.1.	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	10
2.2.2.	Interwencja	11
2.2.2.1.	Diklofenak	11
2.2.2.2.	Zagadnienia rejestracyjne	11
2.2.2.3.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
2.3.	Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych.....	15
2.4.	Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów.....	15
2.5.	Komparatory.....	15
2.5.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	15
2.5.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję	16
2.5.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	16
2.5.4.	Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.6.	Opis świadczeń alternatywnych	17
2.7.	Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.	Opinie ekspertów	19
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	19
4.1.	Rekomendacje kliniczne.....	20
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
4.3.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	24
5.	Analiza kliniczna.....	26
5.1.	Metodologia analizy klinicznej	26
5.2.	Wyniki analizy klinicznej opracowania AOTM-RK-434-16/2013.	26
	Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową - diklofenak.....	26
5.3.	Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe.....	29
6.	Podsumowanie.....	31
6.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	31
6.2.	Kluczowe informacje i wnioski z opracowania	31
7.	Piśmiennictwo	34
8.	Załączniki	35
8.1.	Strategia wyszukiwania publikacji	35
8.2.	Diagram PRISMA.....	36

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RR) i znak pisma zlecającego 31-10-2014
MZ-PLA-4610-276/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki stosowane we wskazaniach odmiennych niż określone 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.):

diclofenacum we wskazaniu: leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Podstawa zlecenia:

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

diclofenacum we wskazaniu: leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: diklofenak, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją o której mowa w ustawie 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.) wraz z informacją o podmiocie odpowiedzialnym dla wnioskowanej technologii zestawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych dla ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	EAN
diclofenacum	Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75mg	Krka, d.d Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto, Słowenia	5909990487714
	Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25mg/ml		5909990241910
	Ofen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75mg	Mepha Lda Lagoas Park, Edificio 5-A Piso 2, 2740-298 Porto-Salvo, Portugalia	5909990974122
	Diclo Duo, kaps., 75mg	PharmaSwiss Česká Republika s.r.o., Praha 7, Holešovice, Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00, Republika Czeska	5909990752010
	Ofen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym	ratiopharm GmbH	5909990457113

Substancja czynna	Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	EAN
	uwalnianiu, 150mg (10 tabl. (blis.))	Graf-Arco-Straße 3 89079 Ulm, Niemcy	
	Ofen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150mg (30 tabl. (3 blis.po 10 szt.))		5909990457120
	Diclac 100, czopki doodbytnicze, 100mg	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl, Austria	5909990420018
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150mg (20 tabl. (2 blis.po 10 szt.))		5909990957811
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150mg (10 tabl. (blis.))		5909990957828
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150mg (20 tabl.)		5909997199627
	Diclac 50, czopki doodbytnicze, 50mg		5909990419913
	Diclac 50, tabl. dojel., 50mg		5909990716623
	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75mg (20 tabl. (2 blis.po 10 szt.))		5909990957712
	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75mg (10 tabl. (blis.))		5909990957729
	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75mg/3 ml (5 amp.a 3 ml)		5909990753017
	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75mg/3 ml (10 amp.a 3 ml)		5909990753024
	Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100mg		Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19 Starogard Gdański

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

leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.10.2014 r. znak MZ-PLA-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do przedmiotowego pisma, 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. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy *jednej z substancji czynnych* wymienionych w załączniku do przedmiotowego pisma: **diclofenacum we wskazaniu leczenia bólu w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL.**

Ponieważ 16.12.2013 roku Rada Przejrzystości na podstawie raportu AOTM-RK-434-16/2013 „Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” wypowiedziała się na temat finansowania przedmiotowej technologii medycznej (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) w niniejszym opracowaniu przeprowadzono aktualizację danych zawartych w ww. raporcie.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Leczenie bólu u chorych na nowotwory

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.

Rola leczenia wspomagającego w onkologii

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 dla chorego zbyt duże obciążenie organizmu, a wtedy rozwiązaniem może być próba optymalizacji stanu chorego przed planowaną terapią. Leczenie wspomagające może poprawić jakość życia i pozwolić chorym na nowotwory spokojnie i godnie funkcjonować w trakcie choroby nowotworowej. Może stanowić element „terapii naprawczej” u chorych, którzy zakończyli leczenie onkologiczne ale zmagają się z szeregiem powikłań. Leczenie wspomagające skraca w tym wypadku okres rekonwalescencji i pozwala chorym na szybszy powrót do swoich ról w rodzinie i społeczeństwie.

Metody stosowane do **oceny stopnia natężenia bólu** to skale wykorzystujące różne kryteria:

- słowa (skale słowne): brak bólu (0), ból łagodny (1-3), ból umiarkowany (4-6), ból silny (7-10)
- liczby (skale numeryczne):

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Brak bólu

Ból najsilniejszy, nie do wytrzymania

- linie (skale wzrokowo-analogowe, skala VAS);
 - skala VAS - skala ma postać linijki o długości 10 cm. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem nasilenie bólu od 0 - zupełny brak bólu do 10 - najsilniejszy wyobraźalny ból. Stosuje się również zmodyfikowane skale zawierające na skrajnych biegunach rysunki twarzy - uśmiechniętej (brak bólu) i wykrzywionej grymasem bólu (najsilniejszy ból) lub opatrzone dodatkowo słownymi określeniami bólu pod osią graficzną (graficzna skala opisowa).
- obrazki (skale określające wyraz twarzy, stosowane u dzieci):

skala „**TWARZE**” (Wong-Baker) do oceny nasilenia bólu: chory wskazuje twarz najlepiej odpowiadającą temu jak się w danej chwili czuje.

Oprócz skal oceniających natężenie bólu istnieje wiele kwestionariuszy pozwalających opisać charakter dolegliwości. Część z nich (mp. Kwestionariusz Melzacka) jest bardzo szczegółowa i możliwa do zastosowania tylko w warunkach szpitalnych. Inne – w wersji uproszczonej – mogą być stosowane przez chorych w domu. Aby przeprowadzić rzetelny pomiar natężenia bólu, należy wykorzystać więcej niż jedno narzędzie (np. skala numeryczna i skala opisowa). **Rodzaje bólu** u chorych na nowotwory:

- W zależności od mechanizmu powstawania: receptorowy (somatyczny, trzewny) i neuropatyczny
- W zależności od czynnika etiologicznego: spowodowany procesem nowotworowym, powstały w wyniku leczenia przeciwnowotworowego, spowodowany wyniszczeniem nowotworowym, niezwiązany z nowotworem.

Ostry ból w chorobie nowotworowej towarzyszy procedurom terapeutycznym:

- Diagnostycznym (pobieranie krwi, punkcja lędźwiowa, angiografia, biopsja, endoskopia)
- Chirurgicznym (ból pooperacyjny, niedrożność porażenna, retencja moczu).
- Chemioterapii (zapalenie śluzówek, *myalgia* – ból mięśniowy, *arthalgia* – ból stawów, dysfunkcja przewodu pokarmowego, kardiomiopatie, wynaczynienie chemioterapeutyku)
- Radioterapii (oparzenia skóry, zapalenie śluzówek, *pharyngitis* – zapalenie gardła, *esophagitis* – zapalenie przełyku, *proctitis* – zapalenie odbytnicy, świąd skóry)

Epidemiologia

Według danych raportu GUS „*Stan Zdrowia ludności w 2009 roku*” 56% osób odpowiedziało, że w ciągu ostatnich 4 tygodni odczuwało ból lub dyskomfort fizyczny. Zwykle był to ból niewielki (24,4%) lub umiarkowany (22,2%). Uczucie bólu lub dyskomfortu odczuwane jest najczęściej wśród osób powyżej 80 roku życia (91,8%), najrzadziej wśród grupy wiekowej 15-19 (24,6%), w grupie 20-29 było to 31,3%, w grupie 30-39 43,2%, 56,7% z grupy wiekowej 40-49. W grupie 50 – 59 lat było to 69,7% osób; 77,5% w grupie 60 – 69 lat oraz 87,9% w grupie 70 – 79 lat.

Według danych statystycznych GUS kobiety we wszystkich przedziałach wiekowych częściej niż mężczyźni odczuwały ból lub dyskomfort fizyczny (ok. 61% kobiet i 51% mężczyzn). Także kobiety częściej odczuwały ból o dużym nasileniu (odpowiednio 11,8% kobiet i 7,6% mężczyzn).

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. 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.

Przyczyny bólu w chorobie nowotworowej

Najczęstszą przyczyną są zmiany nowotworowe w kościach. Ma je około 70% umierających z powodu nowotworów złośliwych. Przede wszystkim są to zmiany przerzutowe. Najczęściej przerzuty do kości dają: szpiczak mnogi, rak piersi, gruczołu krokowego, nerki, żołądka, tarczycy i oskrzela. Ból u chorych na nowotwory może być też wynikiem zastosowanego leczenia. Zwykle następuje po operacjach, chemio- i radioterapii oraz przy stosowaniu innych leków.

Leczenie bólu nowotworowego

Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwory.

Zasady leczenia przeciwbólowego:

1. Ok. 90% bólów nowotworowych może być skutecznie kontrolowane farmakologicznie.
2. Wybór drogi podania leku najdogodniejszej dla chorego. Preferowana droga doustna (najbardziej fizjologiczna), o ile jest to możliwe.
3. Leki należy przyjmować w określonych odstępach czasu (właściwości farmakologiczne leku), nie „na żądanie”.
4. Leki silniejsze stosuje się, gdy słabsze przestają być skuteczne.
5. Należy monitorować, zapobiegać i leczyć skutki uboczne i działania niepożądane stosowanych leków p/bólowych.
6. Kojarzyć leki przeciwbólowe z lekami nasilającymi ich działanie albo zmniejszającymi ich uboczne efekty.
7. Łączenie leczenia farmakologicznego z leczeniem zabiegowym, rehabilitacją, terapią psychologiczną.

Zasady łączenia leków przeciwbólowych:

1. Dobierać dawkę leku indywidualnie dla danego pacjenta.
2. Stosować leki mające różne punkty uchwytu, różny mechanizm działania – pozwala to zmniejszyć dawki poszczególnych leków i powikłań związanych z ich przyjmowaniem.
3. Unikać łączenia leków o podobnym profilu toksyczności i podobnych działaniach ubocznych.
4. Pamiętać o innych lekach, które przyjmuje chory, a które mogą wpływać na metabolizm leków przeciwbólowych i odwrotnie.
5. Unikać łączenia leków o działaniu antagonistycznym.
6. Z lekami przeciwbólowymi podawać łącznie leki przeciwdziałające ubocznym skutkom działania tych pierwszych.

Drabina analgetyczna wg WHO (1986 r.)

W 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaproponowała i wprowadziła prosty schemat farmakologicznego leczenia bólu u chorych na nowotwory, którego zastosowanie jest skuteczne u ponad 85% leczonych.

Trójstopniowa drabina analgetyczna wg WHO 1986



Tabela 2. Leki stosowane na poszczególnych stopniach drabiny analgetycznej WHO

LEKI	Dawka i czas działania	Siła działania	Działanie p/gorączkowe	Działanie p/zapalne	Uwagi
I stopień drabiny analgetycznej WHO					
Paracetamol	500 mg co 4h, 1000 mg co 6-8h	+	+	-	Ból nieznaczny i umiarkowany, nie uszkadza bł.śl. żołądka, nerek, płytek krwi.
Ibuprofen	400-600 mg co 4h, 600 mg SR co 8-12h	++	++	++	W bólach umiarkowanych. Ostrożnie w chorobie wrzodowej, przy uszkodzonych nerkach, przy stosowaniu z ACE w nadciśnieniu tętniczym, w trombocytopenii, w krwawieniach/krwotokach
Diklofenak	50-100 mg co 6-8h, 100 mg SR co 12h	+++	++	+++	Skuteczny w bólach kostnych. Ostrożność jak przy ibuprofenie.
Naprosken	250-500 mg co 12h	+++	++	++	Silny efekt p/bólowy. Ostrożność jak przy ibuprofenie.
Metamizol (pyralginum)	Doraźnie/interwencyjnie 500-1000 mg	++	++	?	Lek doraźny, w bólu kolkowym, przebijającym. Nie nadaje się do leczenia przewlekłego.
LEKI - II stopień drabiny analgetycznej WHO – słabe opioidy					
Kodeina (metylomorfina)	30 - 60 mg co 4 godziny				Możliwość zaparc – leki przeczyszczające + odpowiednia dieta. Wykazuje również działanie przeciwkaszlowe, przeciwbiegunkowe.
Tramadol	50-100 mg co 4 godziny 100-200 mg co 12 godzin (postać o przedłużonym działaniu)				Złożony mechanizm działania. Możliwe działania niepożądane: męczliwość, nudności, wymioty, splątanie. Skuteczny w bólach niereceptorowych.
LEKI - III stopień drabiny analgetycznej WHO – silne opioidy					
MORFINA o szybkim uwalnianiu	10-100 mg co 4 godziny				Zaparcia!
MORFINA SR o długim uwalnianiu	30,60,100,200 mg co 12 godzin				Do bólów przebijających łączyć z roztworem wodnym lub tabletkami o szybkim uwalnianiu.
FENTANYL system transdermalny	25,50,75,100 uq/h, zmiana plastra co 72 godziny				Mniejsza częstość zaparc niż przy morfinie. Do bólów przebijających roztwór wodny morfiny lub tabletki o szybkim uwalnianiu.

LEKI	Dawka i czas działania	Siła działania	Działanie p/gorączkowe	Działanie p/zapalne	Uwagi
BUPRENORFINA system transdermalny	17.5;35;52.5;70 ug/ h; zmiana plastra co 96 godzin				Nadmierna senność. Mniejsza częstość zaparć niż przy morfinie.
BUPRENORFINA	tabl. podjęzykowe 0,2 i 0,4 mg				Do stosowania przy bólach przebijających.

Leki uzupełniające (ko-analgetyki) są to leki uzupełniające, wspomagające działanie przeciwbólowe leków analgetycznych. Mogą być stosowane na każdym stopniu drabiny analgetycznej, w połączeniu z analgetykami. Ich zadaniem jest zwiększenie efektu przeciwbólowego stosowanych analgetyków gdy działanie tych drugich jest niewystarczające lub/i występują nasilone działania niepożądane.

- Leki przeciwdepresyjne:** doksepina, amitryptylina, imipramina, mianseryna, klomipraminal.
- Leki przeciwdrgawkowe:** kwas walproinowy, karbamazepina, amizepin, klonazepam, gabapentyna.
- Leki znieczulające miejscowo (lignokaina).**
- Kortykosteroidy:** Deksametazon (przeważnie 4-12 mg/doba); działanie: przeciwzapalne, przeciwobrzękowe, zwiększenie łaknienia, poprawa nastroju.
- Antagoniści receptora NMDA (ketamina).**
- Bifosfoniany, kalcytonina.**

Należy podkreślić, że u ponad 80% pacjentów ból związany z chorobą nowotworową może być skutecznie uśmierzany i leczony za pomocą metod farmakologicznych. W przypadku braku skuteczności takiego postępowania należy rozważyć skierowanie pacjenta do Poradni Leczenia Bólu.

Rokowania

U ponad 80% pacjentów ból związany z chorobą nowotworową może być skutecznie uśmierzany i leczony za pomocą metod farmakologicznych.

Źródło: Raport AOTM-RK-434-16/2013

2.2. Interwencja wnioskowana i komparatory

2.2.1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ to grupa leków o różnorodnej budowie, ale mających trzy identyczne podstawowe cechy wspólne:

- Identyczne podstawowe właściwości farmakologiczne
- Podobny podstawowy mechanizm działania
- Jakościowo zbliżone działania niepożądane

Wszystkie NLPZ działają przeciwbólowo, przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo, ale w przypadku niektórych leków z tej grupy, działanie przeciwbólowe jest głównie oparte na silnym działaniu przeciwzapalnym. Tylko niektóre leki z tej grupy mogą być wykorzystywane jako leki przeciwbólowe w leczeniu bólu o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, w tym początkowych bólów towarzyszących stanom nowotworowym. Oprócz wymienionych wyżej działań leki te mogą również działać antyagregacyjnie, ale dotyczy to głównie kwasu acetylosalicylowego.

Mechanizm działania NLPZ polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX). COX jest enzymem uczestniczącym w jednym ze szlaków przemian kwasu arachidonowego, którego końcowymi produktami są prostaglandyny, tromboksany i prostacyklina. Prostaglandyny i ich cykliczne nadtlenki mogą być mediatorami procesów zapalnych i uczestniczyć w nocycepcji poprzez uwrażliwianie nocyceptorów.

Współcześnie istnieją 3 grupy NLPZ:

- klasyczne (I generacji) mające kilka do kilkudziesięciu razy (niektóre nawet ponad stokrotnie) większe powinowadztwo do COX-1 niż do COX-2 tj. np. ibuprofen, naproksen, diklofenak, kwas acetylosalicylowy, azapropazon, fenylbutazon, piroksikam, indometacyna,
- działające preferencyjnie na COX-2, mające nieco większe powinowadztwo do COX-2 niż do COX-1 (nazywane też lekami o względnej selektywności w stosunku do COX-2 lub lekami II generacji), tj. np. etodolak, meloksikam, nabumeton, nimesulid,

- leki o 200 i więcej razy większym powinowactwie do COX-2 niż do COX-1, określane jako selektywne lub III generacji, tj. np. celekoksib, rofekoksib, etorikoksib, waldekoksib, parekoksib, lumirakoksib.

Źródło: Kostowski 2013

2.2.2. Interwencja

2.2.2.1. Diklofenak

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje o diklofenaku.

Tabela 3. Oceniane interwencje

Substancja czynna	Diclofenacum
Kod ATC	M01AB05
Grupa farmakoterapeutyczna	niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne; pochodne kwasu octowego
Wnioskowane postacie i drogi podania diklofenaku	Kapsułki, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, roztwór do wstrzykiwań, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, tabletki dojelitowe, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
Mechanizm działania	Diklofenak sodowy jest inhibitorem syntetazy prostaglandynowej. Jest to pochodna kwasu fenyllooctowego o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Hamowanie biosyntezy prostaglandyn uważane jest za podstawę mechanizmu działania. Prostaglandyny odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie procesu zapalnego, bólu i gorączki. W chorobach reumatycznych właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe diklofenaku sodowego powodują istotne złagodzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna i obrzęk stawów, a także poprawę sprawności fizycznej. W pourazowych i pooperacyjnych stanach zapalnych diklofenak sodowy szybko łagodzi zarówno ból spoczynkowy, jak i ból podczas ruchu oraz zmniejsza stan zapalny i obrzęk. Badania kliniczne wykazały również, że diklofenak sodowy stosowany w bolesnym miesiączkowaniu łagodzi ból i zmniejsza intensywność krwawienia.

Źródło: ChPL: Diclac 100, Diclac 50, Dicloduo, Naklofen Duo, Naklofen, Diclac, Diclac 50, Majamil prolongatum, Olfen Uno, Dicloratio Uno, Olfen Uno, Dicloratio Uno, Olfen 75 SR

Zgodnie ze stanowiskiem [redacted] zaleca się na ogół 100-150 mg/d p.o. (w 2-3 dawkach podzielonych), czas leczenia 1- 6 miesięcy. U osób w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej unika się drogi i.m, więc postać leku - roztwór do wstrzyknięć domięśniowych będzie stosowany najrzadziej.

2.2.2.2. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych przedmiotowych technologii (zgodnie z załącznikiem do pisma z dnia 31.10.2014 r. znak: MZ-PLA-4610-276/ISU/14).

Tabela 4. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną diclofenacum na terenie Polski

	Nazwa Handlowa, postać, droga podania	Podmiot odpowied zialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
diclofenacum	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75mg/3 ml, 5 amp.a 3 ml	Sandoz GmbH	06.06.1997	Leczenie objawowe ostrego bólu w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) • zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) • zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych • zapalenia kości i stawów • zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa • dny moczanowej • Pourazowych bólów stawowych lub mięśniowych • bólów pooperacyjnych związanych ze stanem zapalnym i obrzękiem • stanów zapalnych mięśni, ścięgien i więzadeł • reumatyzmu pozastawowego • zapalenia okołostawowego Stosowanie roztworu do wstrzykiwań jest wskazane tylko wtedy, gdy konieczny jest bardzo szybki początek działania lub gdy przyjmowanie produktu leczniczego doustnie bądź w postaci czopka nie jest możliwe.	Diclac ChPL
	Diclac roztwór do wstrzykiwań domięśniowych 75mg/3 ml10 amp.a 3 ml	Sandoz GmbH	06.06.1997	Leczenie objawowe ostrego bólu w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) • zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) • zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych • zapalenia kości i stawów • zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa • dny moczanowej • Pourazowych bólów stawowych lub mięśniowych • bólów pooperacyjnych związanych ze stanem zapalnym i obrzękiem • stanów zapalnych mięśni, ścięgien i więzadeł • reumatyzmu pozastawowego • zapalenia okołostawowego Stosowanie roztworu do wstrzykiwań jest wskazane tylko wtedy, gdy konieczny jest bardzo szybki początek działania lub gdy przyjmowanie produktu leczniczego doustnie bądź w postaci czopka nie jest możliwe.	Diclac ChPL
	Diclac 100 czopki doodbytnicze 100mg10 czop.	Sandoz GmbH	06.06.1997	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalnego zapalenia stawów, • choroby zwyrodnieniowej stawów, • zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, • bólu (spowodowanego pourazowymi • lub • pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), • bolesnego miesiączkowania 	Diclac 100 ChPL
	Diclac 150 Duotabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu 150mg 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	Sandoz GmbH	06.06.1997	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalnego zapalenia stawów, • choroby zwyrodnieniowej stawów, • zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa • bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), • bolesnego miesiączkowania. 	Diclac 150 Duo ChPL
	Diclac 150 Duotabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu 150mg 10 tabl. (blist.)	Sandoz GmbH	13.09.2002	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalnego zapalenia stawów, • choroby zwyrodnieniowej stawów, • zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa • bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), • bolesnego miesiączkowania. 	Diclac 150 Duo ChPL

Nazwa Handlowa, postać, droga podania	Podmiot odpowied zialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
Diclac 150 Duotabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu 150mg 20 tabl.	Sandoz GmbH	13.09.2002	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania. 	Diclac 150 Duo ChPL
Diclac 50czopki doodbytnicze 50mg 10 czop. (blis.)	Sandoz GmbH	16.06.1999	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania. 	Diclac 50 ChPL
Diclac 50tabl. dojel. 50mg 50 tabl. (5 blis.po 10 szt.)	Sandoz GmbH	06.06.1997	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania. 	Diclac 50 ChPL
Diclac 75 Duotabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu 75mg 20 tabl. (2 blis.po 10 szt.)	Sandoz GmbH	13.09.2002	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania. 	Diclac 75 Duo ChPL
Diclac 75 Duotabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu 75mg 10 tabl. (blis.)	Sandoz GmbH	13.09.2002	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania. 	Diclac 75 Duo ChPL
Diclo Duo kaps.75mg 30 kaps. (3 blis.po 10 szt.)	Pharma Swiss	21.01.2005	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> zapalnych postaci chorób reumatycznych (np. reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowe stawów). reumatycznych i pourazowych stanów zapalnych ścięgien, więzadeł i tkanek miękkich okołostawowych. Przeciwbólowo: <ul style="list-style-type: none"> po zabiegach chirurgicznych, w bolesnym miesiączkowaniu. 	Diclo Duo ChPL
Majamil prolongatam tabl. o przedłużonym uwalnianiu 100mg 20 tabl. (2 blis.po 10 szt.)	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	10.09.1990	Diklofenak jest stosowany jako lek przeciwzapalny i przeciwbólowy w leczeniu następujących ostrych i przewlekłych stanów chorobowych: <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowe stawów zespoły bólowe tkanek miękkich (zapalenie mięśni, więzadeł, powięzi, kaletek maziowych, pochewek ścięgnistych) 	Majamil prolongatam ChPL
Naklofen roztwór do wstrzykiwań 25mg/ml 5 amp.a 3 ml	Krka	30.09.1991	Leczenie zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci choroby reumatycznej: <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów, ZZSK choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatyzm pozastawowy. 	Naklofen ChPL

Nazwa Handlowa, postać, droga podania	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
Naklofen Duo kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu 75mg 20 kaps.	Krka	06.04.2000	Leczenie <ul style="list-style-type: none"> zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci chorób reumatycznych: reumatoidalnego zapalenia stawów, ZZSK, choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatyzmu pozastawowego (między innymi zapalenia ścięgien, więzadeł, kaletek maziowych, tkanek miękkich okołostawowych) bólów spowodowanych pourazowymi i pooperacyjnymi stanami zapalnymi np.: po zabiegach chirurgicznych lub ortopedycznych stanów bólowych w pierwotnym bolesnym miesiączkowaniu 	Naklofen Duo ChPL
Olfen 75 SR tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu 75mg 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Mepha Lda	2.12.2004	Leczenie: Zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci choroby reumatycznej: reumatoidalnego zapalenia stawów, ZZSK, zapalenia kości i stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, zespołów bólowych związanych ze zmianami w kręgosłupie, reumatyzmu pozastawowego	Olfen 75 SR ChPL
Olfen Uno, Dicloratio Uno tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu 150mg 10 tabl. (blist.)	ratiopharm	18.11.1999	Objawowe leczenie: <ul style="list-style-type: none"> RZS ChZS ZZSK Zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa Reumatyzmu pozastawowego (zapalenie mięśni, więzadeł, powięzi, kaletek, ścięgien, pochewek ścięgnistych) 	Olfen Uno, Dicloratio Uno ChPL
Olfen Uno, Dicloratio Uno tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu 150mg 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	ratiopharm	18.11.1999	Objawowe leczenie: <ul style="list-style-type: none"> RZS ChZS ZZSK Zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa Reumatyzmu pozastawowego (zapalenie mięśni, więzadeł, powięzi, kaletek, ścięgien, pochewek ścięgnistych) Bólów po urazach i po zabiegach chirurgicznych Bólów stawowych lub bolesnego miesiączkowania 	Olfen Uno, Dicloratio Uno ChPL

Źródło: ChPL produktów leczniczych zawierających diklofenak, wymienione w tabeli

2.2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Agencji względem finansowania przedmiotowej technologii.

Tabela 5. Wcześniejsza opinia Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa AOTM.

Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości		Rekomendacja /opinia Prezesa AOTM
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. 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.	Prezes Agencji przychylił się do Opinii Rady Przejrzystości

Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2012 z dnia 15 lutego 2012 w sprawie objęcia refundacją leków onkologicznych i pediatrycznych, określonych w załącznikach do pisma, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada uważa za zasadne objęcie refundacją, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków w zastosowaniach onkologicznych i pediatrycznych, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych.	-
--	--	---

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=796>

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_40_620_131216_opinia_375_leczenie_bolu_nowotwory_dalsza_ref_off_label.pdf

opracowanie: AOTM-RK-434-16/2013

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/Opinia_RP_4_2_2012.pdf

2.3. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 4 ekspertów z prośbą o wydanie opinii w przedmiotowej sprawie. Do dnia 13 listopada 2014 r. otrzymano jedno stanowisko eksperckie [REDAKOWANE].

Tabela 6. Skutki następstw stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Stanowisko
[REDAKOWANE]	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba

2.4. Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów

Tabela 7. Istotność wnioskowanych technologii medycznych wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
[REDAKOWANE]	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

2.5. Komparatory

2.5.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 8. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
[REDAKOWANE]	<p>Zgodnie z zaleceniami WHO w bólu nowotworowym leki wybierane są zgodnie z natężeniem bólu. Lekami z wyboru w leczeniu łagodnego do umiarkowanego bólu związanego z nowotworem są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz paracetamol. (I stopień drabiny WHO).</p> <p>Ból o natężeniu umiarkowanym można leczyć słabym opioidem (tramadol, dihydrokodeina, kodeina) lub niską dawką silnego opioidu (II Stopień drabiny WHO) .</p> <p>W przypadku bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego stosujemy silne opioidy; jako lek pierwszego wyboru zaleca się morfinę, oksykodon podane doustnie, najlepiej w formie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu lub alternatywnie, w przypadku stabilnego bólu, można zastosować buprenorfinę lub fentanyl w plastrze (III stopień drabiny WHO).</p> <p>Do leków na II lub III stopniu drabiny analgetycznej również można dodać leki z grupy NLPZ, szczególnie gdy występuje ból kostny.</p>

	Ograniczeniem do stosowania diklofenaku i innych leków z grupy NLPZ są objawy niepożądane oraz ryzyko związane z wiekiem chorych (większość pacjentów z chorobą nowotworową to pacjenci > 65 r. ż. – ryzyko niewydolności krążenia lub nerek). Dlatego pomimo przewidywanej skuteczności leki te nie zawsze są stosowane przez specjalistów zajmujących się leczeniem bólu. Natomiast z powodu opioidofobii są nadużywane, szczególnie w bólu nienowotworowym.
--	--

2.5.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję

Tabela 9. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Wskazanie	
Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	Zamiennie inne leki z grupy NLPZ, w największym stopniu ibuprofenum ketoprofenum

2.5.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 10. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.

Wskazanie	
Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	ibuprofenum

2.5.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 11. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.

Wskazanie	
Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	Brak różnic pomiędzy skutecznością NLPZ w leczeniu bólu nowotworowego

2.6. Opis świadczeń alternatywnych

Jako kompratory dla zastosowania diklofenaku ekspert wskazał ibuprofen oraz ketoprofen. W poniższej tabeli zebrano informacje odnośnie produktów leczniczych zawierających te substancje czynne i refundowanych w Polsce.

Tabela 12. Finansowanie alternatywnych produktów leczniczych w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ.

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	
Ibuprofen	Ibuprofen AFL, tabl. drażowane, 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990673988	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	4,48	6,21	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Nie dotyczy	ryczałt	4,25	
	Ibuprofen Hasco, kaps. miękkie, 200 mg	60 kaps.	5909990853540		4,48	6,21	5,16			ryczałt	4,25	
	Ibuprofen Polfarmex, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990830732		4,48	6,21	5,16			ryczałt	4,25	
	Ibuprofen-Pabi, tabl. drażowane, 200 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990132928		5,21	6,97	5,16			ryczałt	5,01	
Ketoprofen	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112		9,5	12,74	10,31		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	7,59
	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317		13,93	18,14	13,75				50%	11,27
	Ketonal, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps.	5909990046492		4,86	6,61	5,16				50%	4,03
	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990064694		16,96	21,57	15,47				50%	13,84
	Ketonal forte, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	5909990046485		11,34	14,67	10,31				50%	9,52
	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps.	5909990794522		3,02	4,19	3,44				50%	2,47
	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 kaps.	5909990794553		6,05	8,36	6,87				50%	4,93
	Ketores, kaps., 100 mg	14 kaps.	5909990813315		7,34	9,12	4,81				50%	6,72
	Ketores, kaps., 100 mg	20 kaps.	5909990813322	10,58	13,12	6,87	50%	9,69				
	Ketores, kaps., 200 mg	20 kaps.	5909990813421	13,5	17,69	13,75	50%	10,82				

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Profenid, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760718		8,64	11,83	10,31			50%	6,68
	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 tabl. (1 blist.a 14 szt.)	5909990790418		9,72	12,83	9,62			50%	8,02
	Refastin, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990675593		11,01	14,32	10,31			50%	9,17
	Profenid, czopki, 100 mg	10 czop.	5909990098514	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	7,94	9,36	3,59			50%	7,57
	Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.a 2 ml	5909990659524	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	6,48	9,34	9,34			50%	4,67
	Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.a 2 ml	5909990794607	6,05	8,89	8,89	50%			4,45	

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>.

2.7. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono informacje dotyczące liczebności osób, u których występuje ból w przebiegu chorób nowotworowych i odsetka osób stosujących produkty lecznicze zawierające diklofenak.

Tabela 13. Oszacowania populacji wg [REDAKTOWANE]

Liczba osób u których występuje ból w przebiegu chorób nowotworowych	Liczba osób stosujących diklofenak
Liczba chorych na nowotwór w Polsce – 380 000. Przewlekły ból związany z nowotworem o 53% chorych na jakimkolwiek etapie choroby oraz u 64% w schyłkowym okresie choroby. (van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. <i>Ann Oncol</i> 2007;18:1437–49.)	10 000 (szacunek własny)

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 4 ekspertów z prośbą o wydanie opinii w przedmiotowej sprawie. Do dnia 13 listopada 2014 r. otrzymano jedno stanowisko eksperckie

Tabela 14. Opinie polskich ekspertów, własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Diclofenacum podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne 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. Dodatkowo mogą być zastosowane w leczeniu bólu neuropatycznego wynikającego z ucisku guza na nerw lub splot nerwowy. Nie ma różnic pomiędzy poszczególnymi lekami tej grupy. Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych, przeglądów systematycznych, badań pierwotnych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu bólu nowotworowego oraz zastosowania diklofenaku w przedmiotowym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed,
- EMBASE,
- Cochrane Collaboration,
- oraz na stronach towarzystw zajmujących się terapią onkologiczną oraz medycyna paliatywną.

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: poszukiwano wytycznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących leczenia bólu u pacjentów z chorobą nowotworową.

Interwencja: diklofenak (*diclofenac*).

Komparator: nie ograniczono,

Punkty końcowe: nie ograniczono,

Dodatkowe ograniczenia:

Zastosowano filtry dotyczące typu publikacji dostępne w ramach przeglądarek baz danych.

Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanie w ramach niniejszego opracowania wybierano jedynie publikacje, które ukazały się po czasie oceny przedmiotowej technologii medycznej w grudniu 2013 roku; rekomendacje kliniczne wyszukiwano w okresie 5 lat. Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim. Selekcję publikacji przeprowadziły dwie osoby (AGi i ACh). W przygotowywaniu tego rozdziału korzystano również z analizy weryfikacyjnej „Wniosek o objęcie refundacją leku Palexia retard (tapentadolium) we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania oraz nowotwory złośliwe”. AOTM-OT-4350-36/2014.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Odnajdzone rekomendacje dotyczące leczenia bólu w przebiegu choroby nowotworowej zalecają zastosowanie NLPZ w bólach o łagodnym i umiarkowanym natężeniu. Większość rekomendacji odnosi się do zaleceń WHO. W poniższej tabeli zebrano odnaleziona rekomendacje kliniczne związane z ocenianą technologią.

Tabela 15 Rekomendacje kliniczne dotyczące przedmiotowej technologii

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Rekomendacja wymienia diklofenak
Polska	<p>PTMP (Ciałkowska-Rysz), 2014 Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Rekomendacja odnosi się do farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby</p>	<p>Rekomendacja wydana na postawie aktualnych rekomendacji: EAPC 2012, ESMO 2012, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej 2009</p>	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia bólu u pacjentów chorych na nowotwory niezależnie od stadium choroby oraz osób wymagających opieki paliatywnej, niezależnie od choroby podstawowej.</p> <p>Leczenie bólu, zależy od natężenia bólu i sytuacji klinicznej pacjenta, należy wziąć pod uwagę jakie leki dotychczas były stosowane przez pacjenta, w jakich dawkach, w jakich odstępach czasowych, jaka była dobową dawka oraz jaka była skuteczność i tolerancja terapii.</p> <p>W przypadku bólu łagodnego zaleca się niesteroidowy lek przeciwpalny lub paracetamol (jeśli nie ma przeciwwskazań).</p> <p>Leki z grupy NLPZ są lekami z wyboru w bólach kostnych. Przed zastosowaniem leków z tej grupy należy rozważyć przeciwwskazania do przewlekłego ich stosowania, a w trakcie leczenia zwrócić uwagę na objawy niepożądane. Szczególną ostrożność należy zachować przy zastosowaniu NLPZ u pacjentów w wieku podeszłym (nasilenie niewydolności serca i niewydolności nerek). Przy wyborze drogi podania leków przeciwbólowych powinno się uwzględnić preferencję pacjenta, jego sprawność oraz konieczność i możliwość nadzoru opiekunów.</p>	<p>Rekomendacja odnosi się do całej grupy NLPZ. Nie wymienia diklofenaku</p>
	<p>PTOK, 2013 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Dotyczy postępowania w bólach nowotworowych</p>	<p>Rekomendacja wydana na postawie aktualnych rekomendacji: EAPC 2012</p>	<p>Zaleca się postępowanie zgodne z kolejnymi stopniami drabiny analgetycznej WHO.</p> <p>Leki NLPZ - I stopień drabiny analgetycznej</p> <p>Diklofenak jest przydatny w leczeniu bólów kostnych, charakteryzuje się umiarkowaną toksycznością.</p> <p>Zaleca się kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania (np. NLPZ z opioidami). Niecelowe jest podawanie jednocześnie ki ku środków o tym samym mechanizmie działania (np. dwóch leków niesteroidowych).</p> <p>Postać i dawka leku jest dobierana indywidualnie.</p>	<p>+</p>
USA	<p>NCCN, 2014 The National Comprehensive Cancer Network</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z bólem nowotworowym</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie: systematycznego przeglądu badań klinicznych</p>	<p>NCCN stwierdza, że leczenie bólu nowotworowego opiera się głównie na zastosowaniu opioidów. Zastosowanie NLPZ w skojarzeniu z opioidami może zapewnić optymalną terapię.</p> <p>NCCN zaleca rozważenie zastosowania leków z grupy NLPZ w leczeniu bólu o różnej intensywności, od bólu łagodnego do ostrego. Stosowanie NLPZ zalecane jest przy bólu związanym z zapaleniem i bólu kości.</p> <p>NCCN zaleca również stosowanie miejscowe NLPZ (w tym diklofenaku w żelu i plastrach) przy bólu neuropatycznym.</p> <p>Po wypróbowaniu dwóch różnych NLPZ i braku reakcji na leczenie, należy zrezygnować z tej grupy leków.</p>	<p>Rekomendacja wymienia diklofenak ale w postaci, która nie stanowi przedmiotu oceny.</p>
Europa	<p>EAU, 2013 European Association of Urology</p> <p>Źródło finansowania:</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie: systematycznego przeglądu badań</p>	<p>W zależności od natężenia bólu nowotworowego, zaleca się poniższe postępowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z bólem nowotworowym od łagodnego do umiarkowanego – analgetyki nieopiodowe, • pacjenci z bólem nowotworowym od umiarkowanego do silnego lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem analgetyków nieopiodowych – słaby opioid (np. kodeina, tramadol, propoxyfen), zwykle w 	<p>Rekomendacja odnosi się do całej grupy NLPZ. Nie wymienia diklofenaku</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Rekomendacja wymienia diklofenak
	<i>European Association of Urology</i> Dotyczy ogólnego postępowania w przypadku bólu nowotworowego	kluczowych	połączeniu z analgetykiem nieopiodowym (np. aspiryną lub paracetamolem), <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z silnym bólem nowotworowym lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem słabych opioidów – silny opioid (np. morfina, fentanyl, oksykodon, metadon, buprenorfina, hydromorfon). 	
	ESMO, 2012 European Society for Medical Oncology Źródło finansowania: Brak danych Dotyczy ogólnego postępowania w przypadku bólu nowotworowego	Nie podano informacji na podstawie jakich metod wydano rekomendacje	ESMO w leczeniu bólu nowotworowego: <ul style="list-style-type: none"> o łagodnym natężeniu, rekomenduje stosowanie nieopiodowych analgetyków: <ul style="list-style-type: none"> paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne. o umiarkowanym natężeniu, zaleca analgetyki nieopiodowe w połączeniu ze słabym opioidem, np. kodeiną, dihydrokodeiną lub tramadolem. o silnym bólu nowotworowym: lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. NLPZ są zalecane w leczeniu bólu pooperacyjnego (wydają się obniżać zapotrzebowanie na opioidy i nie mają działania depresyjnego na układ oddechowy).	Rekomendacja odnosi się do całej grupy NLPZ. Nie wymienia diklofenaku
	EAPC, 2012 European Palliative Care Research Collaborative Źródło finansowania: Brak danych Dotyczy stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego	Rekomendacja wydana na podstawie: systematycznego przeglądu badań klinicznych oraz konsensusu ekspertów,	EAPC zaleca stosowanie NLPZ w III stopniu drabiny analgetycznej WHO (dowody o słabej jakości).	Rekomendacja odnosi się do całej grupy NLPZ. Nie wymienia diklofenaku
Belgia	KCE, 2013 Belgian Health Care Knowledge Centre Źródło finansowania: Brak danych Dotyczy leczenia bólu nowotworowego	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	NLPZ są uznawane za opcję terapeutyczną w leczeniu bólu nowotworowego łagodnego i umiarkowanego. NLPZ mogą być preferowane w leczeniu bólu o podłożu zapalnym lub bólu kości (bardzo niski poziom dowodów naukowych w tym zaleceniu). Nie ma różnic w skuteczności między poszczególnymi lekami w grupie NLPZ i w leczeniu należy brać pod uwagę reakcję pacjenta. Dodawanie NLPZ do III stopnia drabiny analgetycznej ma bardzo słabe uzasadnienie w badaniach naukowych i nie powinno być stosowane jako standard leczenia.	Rekomendacja odnosi się do całej grupy NLPZ. Nie wymienia diklofenaku
Hiszpania	SEOM, 2012 Spanish Society of Medical Oncology Źródło finansowania: Brak danych Dotyczy postępowania w przewlekłych bólach nowotworowych	Nie podano informacji na podstawie jakich metod wydano rekomendacje	Leczenie bólu o nasileniu: <ul style="list-style-type: none"> łagodny ból nowotworowy – analgetyki nieopiodowe: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne. umiarkowany ból nowotworowy – analgetyki nieopiodowe w połączeniu z dihydrokodeiną lub tramadolem. silny ból nowotworowy – silne opioidy: standardem postępowania jest doustna morfina. Podobny efekt terapeutyczny mają doustny oksykodon i hydromorfon. Metadon stanowi potencjalną alternatywę, ale jest trudny w stosowaniu. 	Rekomendacja odnosi się do całej grupy NLPZ. Nie wymienia diklofenaku
Szkocja	GAIN 2011 Guidelines and audit implementation network	Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych rekomendacji wydanych przez	Oparte na drabinie analgetycznej WHO, niżej podano opcje terapeutyczne w leczeniu bólu o różnym stopniu nasileniu: <ul style="list-style-type: none"> leczenie bólu łagodnego: <ul style="list-style-type: none"> NLPZ paracetamol, leczenie bólu od łagodnego do umiarkowanego: 	Rekomendacja odnosi się do całej grupy NLPZ. Nie wymienia diklofenaku

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Rekomendacja wymienia diklofenak
	<p><i>Źródło finansowania: Brak danych</i></p> <p>Dotyczy leczenia bólu ogółem</p>	<p>SIGN (Scottish Intercollegiate National Guidelines) dotyczących leczenia bólu u pacjentów z nowotworem oraz na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ opioid ○ co-codamol ○ dihydrokodeina ○ tramadol • leczenie bólu od umiarkowanego do ostrego: <ul style="list-style-type: none"> ○ doustne lub podskórne opioidy I lub II linii 	
USA	<p>AHRQ, 2011 Agency for Health Care Research and Quality</p> <p><i>Źródło finansowania: Brak danych</i></p> <p>Wytyczne leczenie bólu</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych rekomendacji AHRQ i przeglądu baz danych PubMed i Cochrane.</p>	<p>Interwencje farmakologiczne:</p> <p>1. Nieopiodowe analgetyki, takie jak acetaminofenon, aspiryna, NLPZ, inhibitory 2-cyklooksygenazy (cox-2) oraz tramadol</p> <p>*jako opcja terapeutyczna ale niezalecane: indometacyna, piroksykam, tolmetin, meklofenamat</p> <p>2. Analgetyki opiodowe (oksykodon, morfina, przezskórny fentanyl; hydromorfon; metadon; połączenia preparatów opiodowych, jak kodeina, hydrokodon, oksykodon)</p> <p>*jako opcja terapeutyczna ale niezalecane: propoksyfen, meperydyna, pentazocyna, butorfanol</p> <p>Inne grupy leków (kortykosteroidy, leki przeciwdrgawkowe, klonazepam, karbamazepina, leki przeciwyrtmiczne, środki znieczulające miejscowo, leczniczy środek drażniący).</p>	<p>Rekomendacja odnosi się do całej grupy NLPZ. Nie wymienia diklofenaku</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 5 listopada 2014 przeszukano strony agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych przedmiotowych technologii medycznych we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: diclofenac, cancer.

Uwaga analityka: diklofenak jest refundowany w większości krajów europejskich oraz w krajach Ameryki Północnej. Wskazania refundacyjne są zgodne z ChPL:

Leczenie objawowe: zapalnych postaci chorób reumatycznych (np. reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowe stawów). reumatycznych i pourazowych stanów zapalnych ścięgien, więzadeł i tkanek miękkich okołostawowych.

Przeciwbólowo: po zabiegach chirurgicznych, w bolesnym miesiączkowaniu.

4.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania przedmiotowych świadczeń, dla których źródłem jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 6 listopada 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)

Dane te przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Finansowanie produktów leczniczych zawierających diclofenacum w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ.

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Diclofenacum	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957811	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postaci farmaceutyczne	12,96	17,37	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	dyskopatia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	9,64
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990957828		6,48	9	7,73			50%	5,14
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl.	5909997199627		12,04	16,4	15,47			50%	8,67
	Diclac 50, tabl. dojel., 50 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990716623		5,29	8,88	8,88			50%	4,44
	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957712		8,08	10,68	7,73			50%	6,82
	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 tabl. (blist.)	5909990957729		3,94	5,27	3,87			50%	3,34
	Diclo Duo, kaps., 75 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990752010		11,39	15,01	11,6			50%	9,21
	Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990033614		5,13	8,15	8,15			50%	4,08
	Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 kaps.	5909990487714		6,74	9,28	7,73			50%	5,42
	Olfen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990974122		11,45	15,07	11,6			50%	9,27
	Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990457113		6,37	8,89	7,73			50%	5,03
	Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990457120	17,17	22,93	22,93	50%			11,47	
Diclac 100, czopki	10 czop.	5909990420018	141.2,	3,67	5,38	5,38	Leczenie	50%	2,69		

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	
	doodbytnicze, 100 mg			Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego					przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową			
	Diclac 50, czopki doodbytnicze, 50 mg	10 czop. (blis.)	5909990419913		2,7	3,61	2,69			50%	2,27	
	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5 amp.a 3 ml	5909990753017	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	5,81	7,63	5,25			50%	5,01	
	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	10 amp.a 3 ml	5909990753024		11,61	14,98	10,51			50%	9,73	
	Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 amp.a 3 ml	5909990241910		5,83	7,65	5,25			50%	5,03	
	Dicloabak, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	10 ml (but.)	5909990074044	210.0, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	16,63	22,45	22,45				ryczałt	3,2
	Difadol 0,1%, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	5 ml (but.)	5909991026516		8,64	12,19	11,23				ryczałt	4,16
	Naclof, krople do oczu, 1 mg/ml	5 ml (but.)	5909990145317		7,99	11,51	11,23				ryczałt	3,48

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analicy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 5-6 listopada 2014 r. Celem wyszukiwania było uaktualnienie opracowania „Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” AOTM-RK-434-16/2013. W związku z tym wyszukiwanie zawężono do przeglądów systematycznych i badań RCT opublikowanych od listopada roku 2013.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących zastosowania substancji czynnej diklofenak w leczeniu bólu nowotworowego. W związku z powyższym zostaną przedstawione wyniki analizy klinicznej z opracowania AOTM-RK-434-16/2013.

5.2. Wyniki analizy klinicznej opracowania AOTM-RK-434-16/2013.

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.

Mercadante 2013

Celem przeglądu była ocena skuteczności NLPZ i paracetamolu w leczeniu bólu nowotworowego oraz aktualizacja poprzedniego przeglądu *Mercadante 2001*. Niniejsze wyszukiwanie obejmowało okres od stycznia 2001 do grudnia 2011. 13 randomizowanych badań spełniło kryteria włączenia ale żadne z nich nie dotyczyło oceny skuteczności diklofenaku (5 badań oceniało skuteczność paracetamolu, 4 metamizolu a pozostałe ketorolaku, deksketoprofenu oraz ketoprofenu (podanie podskórne) w leczeniu bólu nowotworowego, głównie jako leku dodatkowego w terapii opioidami).

Nabal 2011

Celem przeglądu była ocena skuteczności zastosowania NLPZ w monoterapii lub w politerapii z opioidami w leczeniu bólu nowotworowego. Nie odnaleziono dodatkowych badań odnoszących się do zastosowania ketoprofenu.

Do przeglądu Nabal 2011 włączono 1 badanie Bjorkamn 1993 oceniające zastosowanie diklofenaku dodanego do morfiny względem monoterapii morfiną. Wyniki tego badania opisano w przeglądzie Cochrane 2005 NLPZ.

Wnioski: Dowody z dostępnych badań klinicznych (ograniczona ilość i jakość), wskazują, iż dodanie leków z grupy NLPZ do opioidów może wzmocnić działanie przeciwbólowe lub zmniejszyć zapotrzebowanie na zwiększenie dawki opioidów. Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania paracetamolu w połączeniu z opioidami. Z powodu małej liczby pacjentów oraz krótkiego czasu trwania leczenia przedstawionego w badaniach, dane o toksyczności NLPZ są niewystarczające.

Cochrane 2005 NLPZ

Celem przeglądu była ocena skuteczności zastosowania NLPZ w monoterapii (w tym ketoprofenu i diklofenaku) lub w politerapii z opioidami w leczeniu bólu nowotworowego. W przeglądzie uwzględniono 42 badania (3084 pacjentów). Ocenie podlegała ocena natężenia bólu, co najmniej 50% redukcja bólu oraz nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych. Heterogeniczność badań uniemożliwiła wykonanie metaanalizy (różna metodyka oraz sposoby przedstawienia wyników). Do przeglądu włączono:

- 8 publikacji porównujących NLPZ vs placebo: ketorolak (2 badania), aspiryna (4 badania), acetaminofen (1 badanie) oraz ketoprofen (1 badanie) (Carlson 1990; Martino 1976; Moertel 1971; Moertel 1974; Stambaugh 1982b; Stambaugh 1988a; Staquet 1989; Ventafridda 1975).

Wyniki: 7 z 8 uwzględnionych publikacji wskazało na większą skuteczność NLPZ, przy czym nie odnotowano różnicy w częstości i nasileniu występowania działań niepożądanych. Nie odnaleziono publikacji odnoszących się bezpośrednio do diklofenaku.

- 13 publikacji porównujących NLPZ vs. inny NLPZ: naproksen (4 badania), nimesulid (2 badania), aspiryna (6 badań), diklofenak (7 badań), ketorolak (5 badań), ketoprofen (1 badanie), acetylosalicylan lizyny (1 badanie), piroksikam (1 badanie), indometacyna (1 badanie), ibuprofen, suprofen, sulindak, paracetamol, diflunizal (1 badanie), metamizol (2 badania).

Wyniki przeglądu: 4 różne badania wskazywały na zwiększoną skuteczność jednego NLPZ względem innych leków z tej grupy. Szczegółowe wyniki dla diklofenaku przedstawione poniżej:

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, 2 razy na dobę – nie refundowany w Polsce w chorobie nowotworowej) oraz diklofenaku (200 mg dziennie doodbytniczo) i nimesulidu (doodbytniczo 400 mg dziennie) w populacji 64 pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową. Czas trwania badania wynosił 7 dni. Średni wiek pacjentów wynosił 66 lata. 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 – postać w Polsce niedopuszczona do obrotu) w populacji 180 pacjentów w wieku ok. 59 lat, cierpiących na chorobę nowotworową. Czas trwania badania wynosił 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 – postać w Polsce niedopuszczona do obrotu) podawanego w pojedynczych dawkach, 3 razy na dobę w kontynuacji przez 1 tydzień. Pomiarów 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 mierzony 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 po podaniu pojedynczej dawki ketorolaku i diklofenaku. Pomiarów 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. – postać w Polsce niedopuszczona do obrotu) w populacji 100 pacjentów (wiek ok. 63 lata). Czas trwania badania wynosił 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 w 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 lat) z chorobą nowotworową. Czas trwania badania wynosił 2 tygodnie. Ocenie podlegały: łagodzenie 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 – nie refundowany w Polsce w chorobie nowotworowej), pirofen (400 mg 3 razy na dobę – nie dopuszczony w Polsce do obrotu), kwas acetylosalicylowy (600 mg 3 razy na dobę), sulindak (300 mg, 2 razy na dobę – nie dopuszczony w Polsce do obrotu), paracetamol 500 mg (3 razy na dobę) w populacji 65 pacjentów (wiek ok. 58 lat) z chorobą nowotworową. Czas trwania badania wynosił 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 zaślepienie, równoległe (2 pkt w skali Jadad) - odnaleziono jedynie abstrakt

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (100 mg doodbytniczo) i ketorolaku (30 mg doodbytniczo – postać w Polsce niedopuszczona do obrotu) 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 ketorolacu odnotowano istotną statystycznie (lecz nie klinicznie) 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.

- 23 publikacje porównujące między sobą NLPZ w monoterapii oraz w kombinacji z opioidami. – 3 badania bezpośrednio dla diklofenaku.

Bjorkman 1993 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, 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: łagodzeniu 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 zaślepienie (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące diklofenak (doustnie 50 mg) vs. aspiryna + 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 zaślepienie, równoległe (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące diklofenak (50mg doustnie, 4 razy dziennie) 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: Wszystkie oceniane schematy wykazały i.s. skuteczność w redukcji natężenia bólu. Nie odnotowano różnic i.s. między ocenianymi schematami. 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.

Wyniki przeglądu: w 13 z 14 badań nie stwierdzono różnic lub niewielkie różnice w skuteczności klinicznej na korzyść terapii NLPZ+opiod porównaniu z opioidami w monoterapii. 9 badań oceniało związek między dawką a skutecznością i bezpieczeństwem terapii. 4 publikacje wykazały zwiększoną skuteczność przy wzrastającej dawce oraz niezależne od dawki występowanie działań niepożądanych. Czas trwania badania wynosił od 6 godzin (badanie pojedynczych dawek) do badań 6 tygodniowych wykonanych w trybie naprzemiennym. Jednak większość badań została wykonana w okresie krótszym niż siedem dni.

Wnioski z przeglądu: terapia z zastosowaniem NLPZ wydaje się być bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu bólu nowotworowego, przy czym należy zwrócić uwagę na ograniczenia odnalezionych danych. Brak jest jednoznacznych dowodów na poparcie przewagi jednego z NLPZ nad innym. 4 z 14 badań oceniających skuteczność terapii złożonej opioid + NLPZ nie wykazały znamiennej różnicy, w 1 z 14 odnotowano nieistotny statystycznie trend w kierunku przewagi terapii złożonej względem monoterapii, w 9 pozostałych odnotowano niewielką lecz istotną statystycznie przewagę połączenia NLPZ + opioid w porównaniu do monoterapii. Krótki czas trwania badań stanowi poważnie ograniczenie w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NLPZ w bólu nowotworowym.

Mercadante 2001

W przeglądzie uwzględniono jedno dodatkowe badanie obserwacyjne *Mercadante 1997* dotyczące zastosowania diklofenaku.

Mercadante 1997 – badanie obserwacyjne, retrospektywne

Badanie porównujące diklofenak (75 mg domięśniowo, 2 razy na dobę) vs. metadon (3 – 5 mg, 3 razy na dobę, w zależności od wieku) w populacji 15 pacjentów (wiek 61 - 72 lat) cierpiących na zaawansowaną chorobę nowotworową. Na początku badania, wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie metadon, aż do momentu ustabilizowania się poziomu natężenia bólu (T1), następnie przez okres 3 dni metadon był stosowany w razie potrzeby (T2). Przez kolejne 3 dni podawany był diklofenak+metadon (T3). W badaniu oceniano: natężenie bólu i redukcję bólu (skala VAS) oraz ogólną ocenę skuteczności i tolerancji

Wyniki: Odnotowano i.s. zmniejszenie dawki metadonu koniecznej do ustabilizowania się poziomu bólu względem monoterapii metadonem ($p < 0,001$) oraz i.s. redukcję bólu w skali VAS w okresie T3. Nie zaobserwowano działań niepożądanych zwianych z zastosowaniem diklofenaku.

Źródło: Raport AOTM-RK-434-16/2013

5.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

Diklofenak

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco: często ($\geq 1/100 < 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko: Ropień w miejscu wstrzyknięcia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: Trombocytopenia, leukopenia, anemia (w tym anemia hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym hipotensja i wstrząs)

Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy, języka, obrzęk wewnątrzkraniowy ze zwężeniem dróg oddechowych).

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: Dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychotyczne, uczucie zmęczenia, podniecenie, irytacja, stany lękowe,

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, zawroty głowy

Rzadko: Senność, zaburzenia czucia, smaku, zaburzenia pamięci

Bardzo rzadko: Parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, drżenie mięśni, jałowe zapalenie opon mózgowych, udar naczyniowy mózgu, zaburzenia smaku

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: Zaburzenia widzenia, nieostre widzenie i podwójne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: Zawroty głowy

Bardzo rzadko: Szumy uszne, zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: Kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń, obniżenie ciśnienia krwi aż do zagrażającego życiu wstrząsu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Astma (w tym duszność)

Bardzo rzadko: Zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia, jadłowstręt

Rzadko: Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, skurcze brzuszne, krwawe wymioty, krwawe biegunki, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z krwawieniem lub bez i perforacją), zapalenie odbytnicy

Bardzo rzadko: Zapalenie okrężnicy (także krwotoczne oraz zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, schorzenia przełyku, błoniaste zwężenie jelit, zapalenie trzustki, zaostrzenie guzków krwawniczych,

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Rzadko: Zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby

Bardzo rzadko: Piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka

Rzadko: Pokrzywka, łysienie

Bardzo rzadko: wykwity pęcherzowe, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), złuszczone zapalenie skóry, wypadanie włosów, reakcje nadwrażliwości na światło, plamica, choroba Schönleina i Henocha, świąd

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: obrzęki

Bardzo rzadko: Ostra niewydolność nerek, krwiomocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Podrażnienie w miejscu podania, *w przypadku roztworów do wstrzykiwań domięśniowych*: podrażnienie oraz ból i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

Rzadko: Obrzęk, uczucie nadmiernego zmęczenia, *w przypadku roztworów do wstrzykiwań domięśniowych*: obrzęk, martwica w miejscu wstrzyknięcia

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: Impotencja

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

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

Źródło: ChPL: Diclac 100, Diclac 50, Dicloduo, Naklofen Duo, Naklofen, Diclac, Diclac 50, Majamil prolongatum, Olfen Uno, Dicloratio Uno, Olfen Uno, Dicloratio Uno, Olfen 75 SR

W czerwcu 2013 EMA wydała dokument w którym wskazuje na zwiększone ryzyko zakrzepów w obrębie tętnic u osób przyjmujących diklofenak, szczególnie u osób już cierpiących na choroby układu krążenia lub mających większą ilość czynników ryzyka tych chorób. W niektórych przypadkach dochodziło do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Szczególnie jeśli lek był stosowany w wysokich dawkach i przez długi okres czasu. Wśród osób z umiarkowanym ryzykiem zachorowania na choroby serca ryzyko wystąpienia zawału serca pojawia się u około 8 osób na 1000, jeśli osoby takie są leczone diklofenakiem, to ryzyko zawału wzrasta do 11/1000 osób.

Źródło: EMA 2013

6. Podsumowanie

6.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z uzyskanym stanowiskiem eksperckim [REDACTED] diklofenak powinien być finansowany ze środków publicznych.

6.2. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.10.2014 r. znak MZ-PLA-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) dla substancji czynnej **diclofenacum we wskazaniu leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL**. Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Ponieważ 16.12.2013 roku Rada Przejrzystości na podstawie raportu AOTM-RK-434-16/2013 „Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” wypowiedziała się na temat finansowania przedmiotowej technologii medycznej (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) w niniejszym opracowaniu przeprowadzono aktualizację danych zawartych w ww. raporcie.

Problem zdrowotny

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

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

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

Leczenie wspomagające to zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, a także komplikacji wywołanych stosowaną terapią przeciwnowotworową. 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).

Opis ocenianej technologii

Diklofenak (grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego, kod ATC: M01A B05). Jest to niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ), pochodna kwasu aminofenylooctowego 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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako kompratory dla zastosowania diklofenaku ekspert wskazał ibuprofen oraz ketoprofen.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących zastosowania substancji czynnej diklofenak w leczeniu bólu nowotworowego. W związku z powyższym w opracowaniu przypomniano wyniki analizy klinicznej z opracowania AOTM-RK-434-16/2013. Odnaleziono wówczas 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 wówczas przeglądów dotyczyły całej klasy NPLZ. Wyniki świadczą o porównywalnej skuteczności w całej klasie leków (brak jest jednoznacznych dowodów na poparcie przewagi jednego z NLPZ nad innymi).

Bezpieczeństwo

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

często: bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia, jadłowstręt, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka, podrażnienie w miejscu podania.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach i u osób z podwyższonym ryzykiem chorób naczyniowych, może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego odnaleziono 10 rekomendacji dotyczących postępowania z bólem u pacjentów z chorobą nowotworową. 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.

7. Piśmiennictwo

AHRQ 2011	Health Care Association of New Jersey (HCANJ). Pain management guideline. Hamilton (NJ): Health Association of New Jersey; 2006 Jul 18. 23 p.
AOTM-OT-4350-36/2014	Wniosek o objęcie refundacją leku Palexia retard (tapentadolium) we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania oraz nowotwory złośliwe
AOTM-RK-434-16/2013	Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych
Diclac 100 ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac100 http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac 150 Duo ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac150 http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac 150 Duo ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac150 http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac 150 Duo ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac150 http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac 50 ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac50 http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac 50 ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac50 http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac 75 Duo ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac75 Duo http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac 75 Duo ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac75 Duo http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Diclac ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Dicloduo ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dicloduo http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
EAPC 2012	Cacareni A, Hanks G, Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC, LANCET ONCOL, 13 (2), 58 - 68, 2012
EAU 2013	Guidelines on Pain Management & Palliative Care, http://www.uroweb.org/gls/pdf/24_Pain_Management_LR.pdf (23 września 2014 r.)
EMA 2013	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144854.pdf
ESMO 2012	Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii139.full (23 września 2014 r.)
GAIN 2011	General Palliative Care Guidelines for the Management of Pain at the End of Life in Adult Patients, http://www.gain-ni.org/images/Uploads/Guidelines/Gain%20pain%20final.pdf (23 września 2014 r.)
KCE 2013	Eyssen M, Benahmed N, Desomer A. Supportive treatment for cancer – Part 3: Treatment of pain: most common practices. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 211. D/2013/10.273/84.
Kostowski 2013	W. Kostowski, Z. S. Herman Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013
Majamil prolongatum ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Majamil prolongatum http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Naklofen ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Naklofen http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Naklofen Duo ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Naklofen Duo http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
NCCN 2014	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adult Cancer Pain Version 1.2014.
Olfen 75 SR ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olfen 75 SR http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Olfen Uno, Dicloratio Uno ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olfen Uno, Dicloratio Uno http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
Olfen Uno, Dicloratio Uno ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olfen Uno, Dicloratio Uno http://leki.urpl.gov.pl/ [dostęp: 4.11.2014]
PTMP 2014	Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Tomasz Dzierżanowski. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe zagrażające życiu choroby. Medycyna Paliatywna 2014; 6(1): 1–6.
PTOK	Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski D, et al. (PTOK 2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Postępowanie w bólach nowotworowych. Viamedica 2013; Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, tom 1:627-637. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_17_Postepowanie%20w%20bolach%20nowotworowych.pdf (dostęp 4.11.2014.)
SEOM 2012	SEOM 2012 (Virizueta JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. Clin Transl Oncol. 2012 Jul;14(7):499-504.)

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Strategie wyszukiwania publikacji dla substancji czynnej diclofenacum we wskazaniach: leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową. Kryteria wyszukiwania zawężono do przeglądów systematycznych i badań RCT, które zostały opublikowane w ciągu ostatniego roku.

PubMed 5.11.2014

#6	Add	Search (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))) AND ((diclofenac[MeSH Terms]) OR diclofenac) Filters: Publication date from 2013/11/01 to 2014/11/07	7	11:23:33
#5	Add	Search (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))) AND ((diclofenac[MeSH Terms]) OR diclofenac)	120	11:23:34
#4	Add	Search (diclofenac[MeSH Terms]) OR diclofenac	9465	11:21:08
#3	Add	Search (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])))	90575	11:20:01
#2	Add	Search ((Pain*[Title/Abstract]) OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))	608587	11:19:29
#1	Add	Search ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((((Tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR Neoplas*[Title/Abstract]) OR Cance*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Carcinom*[Title/Abstract])))	3134938	11:18:41

Cochrane 05.11.2014

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	52791
#2	"tumor":ti,ab,kw or "neoplasia":ti,ab,kw or "cancer" or "carcinoma" (Word variations have been searched)	96566
#3	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	33229
#4	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	1640
#5	"pain":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71039
#6	#1 or #2	103556
#7	#3 or #4 or #5	76988
#8	#6 and #7	6617
#9	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1382
#10	"diclofenac":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3035
#11	#9 or #10	3035
#12	#8 and #11	80
#13	#8 and #11 Online Publication Date in the last 12 months	1

EMBASE 5.11.2014

1	exp neoplasm/	2708250
2	exp carcinoma/	637692
3	tumor.ti,ab,kw.	884826
4	cancer.ti,ab,kw.	1304137
5	neoplasia.ti,ab,kw.	48582
6	2 or 3 or 4 or 5	2068104
7	exp pain/	766064

8	exp cancer pain/	14259
9	7 or 8	766064
10	6 and 9	94545
11	exp diclofenac/	27812
12	10 and 11	723
13	limit 12 to ("systematic review" and randomized controlled trial and yr="2013 -Current")	0
14	limit 13 to randomized controlled trial	0
15	limit 14 to "systematic review"	0
16	limit 15 to yr="2013 -Current"	0

8.2. Diagram PRISMA

Diagram włączenia publikacji do analizy dla technologii we wnioskowanym wskazaniu na podstawie abstraktów i pełnych tekstów.

