



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Diklofenak
we wskazaniu: leczenie bólu nowotworowego

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr OT.434.46.2016

Warszawa, 21.10.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny	8
2.2. Liczebność populacji	10
3. Technologia oceniana i komparatory	12
3.1.1. Technologia oceniana – opis	12
3.1.2. Technologia oceniana – wcześniejsze oceny	12
3.1.3. Alternatywne technologie medyczne	12
3.2. Rekomendacje kliniczne	13
3.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	14
4. Opinie ekspertów	15
5. Analiza kliniczna	17
5.1. Metodologia analizy klinicznej	17
5.2. Wyniki analizy klinicznej	17
5.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	19
6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	22
6.1. Wydatki płatnika publicznego	22
7. Podsumowanie	25
8. Piśmiennictwo	26
9. Załączniki	28
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-01
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1526, z późn. zm.):

Diklofenak we wskazaniu: leczenie bólu nowotworowego.

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną diklofenak 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. z 2016 r., poz. 1526). Produkty te znajdują się w grupie limitowej „141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego”. Wskazaniami on-label objęte są wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji. Wskazania off-label objęte refundacją obejmują: „dyskopatie; ból w przebiegu chorób nowotworowych”.

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających diklofenak refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5 amp.po 3 ml	5909990753017
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	10 amp.po 3 ml	5909990753024
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957811
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990957828
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl.	5909997199627
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957712
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990957729
DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990752010
Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 szt.	5909990033614
Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 amp.po 3 ml	5909990241910
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	5909990487714
Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990974122
Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990457120
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990457113

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

Diklofenak we wskazaniu: leczenie bólu nowotworowego

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

- Diclac; Diclac 75 Duo; Diclac 150 Duo - Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl, Austria
- DicloDuo - PharmaSwiss Česká Republika s.r.o. Praha 7, Holešovice, Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00 Republika Czeska
- Majamil prolongatum - Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
- Olfen 75 SR - Mepha Lda. Lagoas Park Edificio 5–A, Piso 2 2740-298 Porto Salvo Portugalia
- Olfen Uno - ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Niemcy
- Naklofen; Naklofen Duo - KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU z dnia 01.04.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Jednocześnie Minister Zdrowia poinformował, że zgodnie z dotychczasową praktyką zlecenia na podstawie art. 40 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) na kolejne okresy dla poszczególnych leków (określonych kodami EAN) będą wysyłane do Agencji w miesiącu poprzedzającym miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu A.1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne we wskazaniu ujętym w zleceniu MZ były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-15/2014, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – w porównaniu do ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- zaktualizowano informacje dotyczące wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

Tabela 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-15/2014.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono bardziej aktualne wersje rekomendacji klinicznych NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) oraz EAU (European Association of Urology) dotyczące leczenia bólu nowotworowego. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.2. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i przedstawiono pierwotne badania kliniczne z randomizacją, gdzie diklofenak porównywano z innymi lekami przeciwbólowymi – wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 5 niniejszego opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6.1 niniejszego opracowania zaktualizowano informacje dotyczące wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją.

2.1. Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek (IASP). „Ból nowotworowy” jest określeniem zwyczajowym i odnosi się do wszystkich rodzajów nowotworowych bólów. Ból jest doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, które jest subiektywnie odbierane jako nieprzyjemne i wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Podkreśla się złożoność i integrację na poziomie kory mózgowej. Obecnie silny nacisk kładzie się na odczucia i opis chorych — w praktyce bólem jest to, co pacjent tak nazywa (PTOK 2013). Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegająco-ochronne działanie (Wordliczek 2007).

Ból można podzielić ze względu na:

1. mechanizm powstawania (ból fizjologiczny, ból patologiczny),
2. miejsce powstawania (ból receptorowy, ból przewodzeniowy, ból ośrodkowy).

Szczególne rodzaje bólu:

1. Ból przebijający – nagłe nasilenie dolegliwości bólowych, pojawiające się pomimo właściwego leczenia bólu podstawowego. Ma charakter napadowy, szybko narasta, zazwyczaj trwa krótko i najczęściej jest silny. Warunkiem rozpoznania jest upewnienie się, że leczenie bólu stałego jest optymalne i że nie mamy do czynienia z „bólem końca dawki” czyli nasileniem bólu pod koniec czasu działania opioidów lub gdy stosowane dawki opioidu są zbyt małe. Ból przebijający może mieć charakter incydentalny i wstępować w związku z ruchami, zabiegami pielęgnacyjnymi i rehabilitacją.
2. Ból neuropatyczny – związany z uszkodzeniem lub podrażnieniem układu nerwowego, opisywany przez chorych jako palący, piekący, strzelający, rwący itp. Ma często charakter stały i nie nasila się podczas ruchu, mogą występować napadowe, samoistne nasilenia bólu w spoczynku.
3. Ból kostny – występuje przede wszystkim w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości, najczęściej raka piersi, gruczołu krokowego, tarczycy, płuca lub jelita grubego. Zazwyczaj ból kostny jest stały, ale nasila się przy ruchu i przenoszeniu ciężaru ciała. Początkowo ból może być przemijający ale zwykle nasila się i występuje już na stałe.
4. Ból mięśniowo-powięziowy – występuje często u chorych na nowotwory złośliwe w stadium zaawansowanym, szczególnie wyniszczonych i unieruchomionych. (Szczeklik 2014)

Epidemiologia

Według danych raportu GUS „Stan Zdrowia ludności w 2014 roku” ponad połowa osób w ciągu ostatnich 4 tygodni odczuwała ból lub dyskomfort fizyczny. Zwykle był to ból średni (19%), a także silny lub wyjątkowo silny (12%) oraz łagodny (11%). Wśród osób najstarszych blisko 90% deklarowało odczuwanie bólu, Występowanie bólu o jakimkolwiek natężeniu deklarowała więcej niż połowa osób w grupie 40-49 lat. 61% pięćdziesięciolatek, nieco więcej niż 2/3 sześćdziesięciolatek oraz ponad 3/4 osób w grupie 70-79 lat.

Według danych statystycznych GUS Kobiety znacznie częściej niż mężczyźni odczuwały ból fizyczny – 57% kobiet w stosunku do 45% mężczyzn i jest to wyraźnie widoczne we wszystkich grupach wieku. Również kobiety częściej cierpiały z powodu silnego i wyjątkowo silnego bólu. Na taki stopień dolegliwości uskarżało się 14% kobiet i blisko 9% mężczyzn (GUS 2014)

Ból w chorobie nowotworowej dotyczy 3% spośród wszystkich chorych odczuwających bóle. 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, z czego u 74% pacjentów w fazie zaawansowanej i aż do 100% w terminalnej fazie nowotworu (w przypadku raka trzustki i piersi). Wielokrotnie ból występuje już we wczesnych stadiach choroby nowotworowej. W chwili rozpoznania odczuwa go 40-50% chorych na nowotwory piersi, gruczołu krokowego, okrężnicy, odbytnicy, jajnika oraz 20% pacjentek cierpiących na nowotwory macicy i szyjki macicy. (Wordliczek 2007)

Etiologia

Proces powstawania odczucia bólowego nosi nazwę nocycepcji i obejmuje 4 etapy: transdukcję (zamiana energii działającego bodźca uszkadzającego na impuls elektryczny), transmisję (przewodzenie impulsu do rogów tylnych i dalej do ośrodkowego układu nerwowego), modulację (pobudzanie, hamowanie, sumowanie bodźców), percepcję (uświadomienie istnienia bólu, poddanie go ocenie oraz reakcje afektywne i emocjonalne) (Wordliczek 2007)

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

1. Bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury albo przez jego powikłania (np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego)
2. Przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego)
3. Przez leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, zespoły bólowe po mastektomii, neuropatie po chemioterapii)
4. Przez choroby współistniejące (np. ból wieńcowy) (Szczeklik 2014)

Skale oceny bólu

Do najczęściej stosowanych skal oceny bólu należą:

1. Skala słowna (VRS, ang. Verbal rating scale) - oceniająca ból w sposób opisowy, zawiera szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu, wyróżniamy m.in. skalę czterostopniową i pięciostopniową
2. Skala numeryczna (NRS, ang. Numerical rating scale) - oceniająca ból w skali liczbowej od 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić). Silnym bólem w przebiegu choroby nowotworowej nazywa się ból o natężeniu >6.
3. Skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. Visual analogue scale) – ma charakter graficzny, pacjent zaznacza stopień natężenia bólu na odcinku 10cm. (Wordliczek 2007)

Leczenie

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:

- Dobierać dawkę leku indywidualnie dla danego pacjenta.
- Stosować leki mające różne punkty uchwytu, różny mechanizm działania – pozwala to zmniejszyć dawki poszczególnych leków i powikłań związanych z ich przyjmowaniem.
- Unikać łączenia leków o podobnym profilu toksyczności i podobnych działaniach ubocznych.
- Pamiętać o innych lekach, które przyjmuje chory, a które mogą wpływać na metabolizm leków przeciwbólowych i odwrotnie.

- Unikać łączenia leków o działaniu antagonistycznym.
- Z lekami przeciwbólowymi podawać łącznie leki przeciwdziałające ubocznym skutkom działania tych pierwszych.


Tabela 3. 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 ibuprofenu.
Naprosken	250-500 mg co 12h	+++	++	++	Silny efekt p/bólowy. Ostrożność jak przy ibuprofenu.
Metamizol (pyralginum)	Doraźnie/interwencyjne 500-1000 mg	++	++	?	Lek doraźny, w bólu kołowym, przebijającym. Nie nadaje się do leczenia przewlekłego.
LEKI - II stopień drabiny analgetycznej WHO – słabe opioidy					
Kodeina (metylomorfina)	30 - 60 mg co 4 godziny				Możliwość zapać – 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 ug/h, zmiana plastra co 72 godziny				Mniejsza częstość zapać niż przy morfinie. Do bólów przebijających roztwór wodny morfiny lub tabletki o szybkim uwalnianiu.
BUPRENORFINA system transdermalny	17.5;35;52.5;70 ug/ h; zmiana plastra co 96 godzin				Nadmierna senność. Mniejsza częstość zapać niż przy morfinie.
BUPRENORFINA	tabl. podjęzykowe 0,2 i 0,4 mg				Do stosowania przy bólach przebijających.

źródło: (AOTM-OT-434-15/2014)

2.2. Liczebność populacji

Tabela 4. Wielkość populacji w ocenianym wskazaniu oszacowana przez eksperta

Ekspert	Stanowisko
	„10 000 osób (szacunek własny)”. „W opiece paliatywnej we wszystkich jej formach obejmowanych opieką rocznie jest ok. 90-95 tys. pacjentów. Zakładając, że opieką paliatywną domową oraz opieką w poradni medycyny paliatywnej rocznie obejmowanych jest ok 60 tys. pacjentów, a od 20-60% pacjentów stosuje leki z grupy NLPZ,
Lek. Wiesława Pokropska Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny	

paliatywnej	<p>w tym również Diclofenac. Liczba tych pacjentów mogłaby wynosić od 12 tys. do 40 tys. w skali roku. Jest to tylko założenie dotyczące pacjentów w opiece paliatywnej. Leki z grupy NLPZ dla pacjentów z chorobą nowotworową wypisują również lekarze rodzinni jak i lekarze z AOS. Myślę, że na początkowym etapie choroby więcej tych leków wypisują właśnie lekarze jak wyżej. W opiece paliatywnej w stadium zaawansowania choroby więcej jest stosowanych leków opioidowych niż NLPZ.</p> <p>Diclofenac jest obecnie stosowany poza ChPL u pacjentów z bólem nowotworowym. Nie uważam, żeby zużycie leku się zwiększyło, powinno być na poziomie jak dotychczas. Powyższe szacunki są szacunkami własnymi”.</p>
--------------------	--

3. Technologia oceniana i komparatory

3.1.1. Technologia oceniana – opis

Diclofenacum

Grupa terapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne; pochodne kwasu octowego, kod ATC: M01AB05

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.

3.1.2. Technologia oceniana – wcześniejsze oceny

Diklofenak we wskazaniu: leczenie bólu nowotworowego był przedmiotem oceny Agencji w 2013 oraz 2014 roku.

W opinii Rady Przejrzystości nr 375/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w dalsze 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 **jest zasadne**. W opinii Rady „Leczenie bólu pojawiającego się w przebiegu choroby nowotworowej zależy od jego intensywności i rodzaju. Wymienione w zleceniu diklofenak i ketoprofen należą do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stanowiących według aktualnie obowiązujących światowych wytycznych, podstawę leczenia bólu nowotworowego o słabym nasileniu a w przypadku bólów o umiarkowanym lub dużym nasileniu są stosowane jako leczenie uzupełniające”.

W opinii Rady Przejrzystości nr 326/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. **zasadne** jest objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną diclofenacum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL.

3.1.3. Alternatywne technologie medyczne

Diklofenak zgodnie z drabiną analogiczną WHO¹ znajduje się na I jej stopniu, w skład którego wchodzi nieopioidy stosowane w bólach umiarkowanych, tj. paracetamol oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen, diklofenak, naproksen, metamizol).

Odnalezione i opisane niżej rekomendacje kliniczne są zgodne z drabiną analogiczną przedstawioną przez WHO. Wśród NLPZ oprócz diklofenaku znajdują się: paracetamol, ibuprofen, naproksen i metamizol.

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych.

¹ <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> (data dostępu: 19.10.2016)

Tabela 5. Alternatywne technologie medyczne według ekspertów

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	„Zamiennie inne leki z grupy NLPZ, w największym stopniu buprofenum i ketoprofenum”.
Lek. Wiesława Pokropska Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej	„Alternatywną technologią medyczną jest stosowanie innych leków z I szczebla drabiny analgetycznej do których należy również paracetamol. Jednak paracetamol ma jedynie działanie p-bólowe, nie ma działania p-zapalnego jak diclofenac, co w przypadku leczenia bólu nowotworowego ma znaczenie a bowiem ból kostny czy mięśniowy wiąże się często z obecnością stanu zapalnego w ogniku bólu. Alternatywą mogą być również prawoskrętne izomery ketoprofenu, które mają większą siłę działania analgetycznego co pozwala obniżyć dawkę leku i zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych”.

3.2. Rekomendacje kliniczne

Tabela 6. Interwencje rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie bólu nowotworowego

Kraj	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2016	<p>NCCN zaleca w leczeniu bólu nowotworowego zastosowanie opioidów. Zastosowanie NLPZ w skojarzeniu z opioidami może zapewnić optymalną terapię. 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. NCCN zaleca również stosowanie miejscowe NLPZ (w tym diklofenaku w żelu i plastrach) przy bólu neuropatycznym. NLPZ należy stosować z ostrożnością, ze względu na ryzyko niewydolności nerek, kardi toksyczności, trombocytopenii, zaburzeń krwawienia.</p>
Europa	ESMO 2012	<p>ESMO w leczeniu bólu umiarkowanego rekomenduje stosowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • paracetamolu, • niesteroidowych leków przeciwzapalnych <p>W sytuacji wystąpienia bólu umiarkowanego do silnego zalecane są słabe opioidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodeina, • tramadol, • dihydrokodeina <p>w połączeniu z nieopiodowymi analgetykami. Jako alternatywa słabych opioidów powinno zostać rozpatrzone stosowanie małych dawek mocnych opioidów w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi.</p>
Europa	EAPC 2012	<p>Spośród leków z II stopnia drabiny analgetycznej do zwalczania bólu nowotworowego zaleca się następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodeina i tramadol, oraz alternatywnie w małych dawkach oksykodon, morfinę i hydromorfon. <p>Dla pacjentów cierpiących na ból umiarkowany do silnego nie dający kontrolować się paracetamolem lub innymi NLPZ rekomendowane jest przyjmowanie drogą doustną słabych opioidów lub alternatywnie stosowanie małych dawek silnych opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej.</p>
Polska	PTOK 2013	<p>Większość leków przeciwbólowych (analgetycznych) można zaliczyć do jednej z następujących grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analgetyki nieopiodowe (paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, metamizol); • słabe opioidy, czyli opioidy wykazujące efekt pułapowy (dihydrokodeina, kodeina, tramadol); • silne opioidy (morfinę, fentanyl, metadon, oksykodon, buprenorfina). <p>Oprócz wymienionych wyżej, w leczeniu bólów nowotworowych stosowane są także inne leki, które wzmagają efekt przeciwbólowy analgetyków, wykazują działanie przeciwbólowe w niektórych rodzajach bólu lub redukują objawy nasilające odczuwanie bólu. Leki przeciwbólowe nieopiodowe oraz słabe i silne opioidy stanowią kolejne etapy leczenia (tzw. drabina analgetyczna). Obecnie przeważa pogląd, że nie jest konieczne wykorzystywanie leków kolejnych stopni drabiny. Słabe opioidy mogą być zastępowane małymi dawkami silnych opioidów. Leki przeciwbólowe i ich dawkowanie powinno się dobierać odpowiednio do natężenia bólu i ich skuteczności.</p>
Europa	EAU 2014	<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.

		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z bólem nowotworowym od umiarkowanego do silnego lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem analgetyków nieopiodowych – słaby opioid (np. kodeina, tramadol), zwykle w połączeniu z analgetykiem nieopiodowym (np. aspiryną lub paracetamolem), • pacjenci z silnym bólem nowotworowym lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem słabych opioidów – silny opioid (np. morfina, fentanyl, oksykodon, metadon, buprenorfina, hydromorfon).
Szkocja	SIGN 2008	<p>W leczeniu nowotworowego bólu łagodnego do umiarkowanego rekomenduje się stosowanie słabych opioidów takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodeina, • dihydrokodeina, <p>które w celu ograniczenia zdarzeń niepożądanych mogą być stosowane w połączeniu z paracetamolem lub innym NLPZ,</p> <ul style="list-style-type: none"> • tramadol <p>Jednak istnieją ograniczone dowody pochodzące z małych badań wskazujące, że tramadol powinien być stosowany na II stopniu drabiny analgetycznej.</p> <p>W leczeniu bólu umiarkowanego do silnego (III stopień drabiny analgetycznej WHO) stosowane są silne opioidy morfina, alfentanyl, bupremorfina, diamorfina, fentanyl, hydromorfon, metadon i oksykodon.</p>

3.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 22 września 2016 r. przeszukano strony agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. 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.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii medycznej we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

4. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 4 ekspertów z prośbą o wydanie opinii w przedmiotowej sprawie. Otrzymano dwa stanowiska eksperckie:

Tabela 7. Opinie ekspertów dotyczące leku diklofenak

Ekspert	Stanowisko
	<p>Stanowisko własne</p> <p>“Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.</p> <p>Diclofenak analogicznie do innych leki z grupy NLPZ stosowany jest w leczeniu bólu nowotworowego o natężeniu łagodnym (I stopień drabiny WHO) oraz w połączeniu z opioidami w bólach o większym natężeniu (II i III stopień drabiny WHO). Dodatkowo znajduje zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego wynikającego z ucisku guza na nerw lub splot nerwowy, jeśli nie doszło do uszkodzenia nerwów.</p> <p>Diclofenak oraz inne leki z grupy NLPZ są lekami z wyboru w bólach kostnych związanych z przerzutami nowotworowymi do kości.</p> <p>Żadne z zaleceń dotyczących leczenia bólu nowotworowego nie precyzują wyboru leków spośród różnych grup NLPZ, dlatego najbardziej właściwy wydaje się dostępność do wszystkich najważniejszych grup NLPZ w tym do d kolfenaku”.</p> <p>Proszę określić skuteczność kliniczną i praktyczną ocenianej technologii</p> <p>“D kolfenak jest lekiem dostępnymi stosowanym do wielu lat, jego skuteczność jest dobrze poznana. Od wielu lat znane są także wytyczne dotyczące leczenia bólu nowotworowego, w których 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>Proszę określić bezpieczeństwo ocenianej technologii</p> <p>“Ograniczeniem do stosowania diklofenaku i innych leków z grupy NLPZ są objawy niepożądane oraz ryzyko związane z wiekiem chorych. Większość pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową to pacjenci > 65 r. ż. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko niewydolności krążenie lub nerek.</p> <p>Objawy niepożądane diklofenaku i innych leków z NLPZ są dobrze poznane i opisane w wielu podręcznikach”.</p> <p>Proszę określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii</p> <p>“Ta grupa leków, jest dobrze poznana, korzyści przewyższają ryzyko (opinia własna)”.</p>
<p>Lek. Wiesława Pokropska</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej</p>	<p>Stanowisko własne</p> <p>“Leki zawierające diclofenac są jednymi z najczęściej stosowanych leków z grupy NLPZ w leczeniu bólu nowotworowego ze względu na korzystny profil terapeutyczny. Mają zastosowanie głównie w leczeniu bólu nowotworowego ze względu na korzystny kosztowy, mięśniowy i trzewnych. Stosowane są również jako leki wspomagające łącznie z opioidami, co pozwala na zmniejszenie dawki stosowanych leków opioidowych”.</p> <p>Proszę określić skuteczność kliniczną i praktyczną ocenianej technologii</p> <p>“Według drabiny analgetycznej NLPZ znajdują się na I stopniu tej drabiny, jako leki podstawowe do leczenia bólu o mniejszym nasileniu. Na II i III szczeblu drabiny, jako leki wspomagające łącznie ze słabymi i silnymi opioidami.</p> <p>Wśród NLPZ diclofenac jest wymieniany, jako jeden z głównych leków. Jego skuteczność jest oceniana dobrze, zakładając, że przed zastosowaniem są uwzględnione wszystkie możliwe działania uboczne i przeciwwskazania”.</p> <p>Proszę określić bezpieczeństwo ocenianej technologii</p> <p>“Pamiętając o możliwych działaniach niepożądanych i przeciwwskazaniach przed zastosowaniem leku jak i w trakcie stosowania ocenianej technologii jest bezpieczna.</p> <p>Najbardziej wyrażone objawy niepożądane mogą występować ze strony przewodu pokarmowego, dlatego teżaczynając terapię należy ocenić ryzyko i rozważyć profilaktykę poprzez zastosowanie inhibitora pompy protonowej”.</p> <p>Proszę określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii</p>

	<p>“Skuteczność leczenia bólu u pacjentów z chorobą nowotworową opiera się podstawach farmakoterapii, zaleceniach WHO, rekomendacjach międzynarodowych towarzystw naukowych jak EAPC, PTMP, PTBB, ESMO. Wg tych zaleceń opierając się na drabinie analgetycznej są to podstawowe metody leczenia bólu: jak najdłużej droga doustną, wg zegara z zastosowaniem leków wspomagających, z uwzględnieniem działań niepożądanych wszystkich leków stosowanych w terapii”.</p>
--	---

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Przeszukano bazy Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania baz wykonano 02.08.2016 r. Zostały zastosowane słowa kluczowe dotyczące ocenianych technologii oraz wskazań, a także typu badań.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Diclofenak

Populacja: pacjenci z bólem nowotworowym;

Interwencja: diklofenak (podawany w postaci doustnej lub dożyłnej);

Komparator: inne leki przeciwbólowe (dostępne w PL);

Punkty końcowe: brak;

Typ badań: badania kliniczne z randomizacją, bez crossover

Inne: publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono 3 badania, które spełniły predefiniowane kryteria selekcji:

- Minotti 1989
- Ventafridda 1990a
- Corli 1993

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka odnalezionych badań

Badanie	Metodyka	Populacja
Ventafridda 1990 <u>Źródło finansowania</u> : bd	Badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, cross-over <u>Leczenie i liczba pacjentów</u> : <ul style="list-style-type: none"> • diklofenak (100 mg 2x dziennie, PLC 1 x dziennie) • kwas acetylosalicylowy (600mg 3x dziennie) • paracetamol (500mg 3x dziennie) • ibuprofen (600mg 3x dziennie) • naproksen (250mg 3x dziennie) • indometacyna (50mg 3x dziennie) • pirofen (400mg 3x dziennie) • sulindak (300 mg 2x dziennie, PLC 1 x dziennie) • suprofen (200mg 3x dziennie) <u>Okres leczenia</u> : 2 tyg. (w trakcie 1 tyg. przyjmowano jeden z leków, w trakcie drugiego inny lek) <u>Punkty końcowe</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Ocena bólu w skali VAS • Długość snu (godz.) • Profil bezpieczeństwa 	<u>Kryteria włączenia</u> : <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z bólem nowotworowym <u>Kryteria wykluczenia</u> : <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na NLPZ; • stężenie transaminazy glutaminowo-pirogronowej (SGPT/ALT), transaminazy glutaminowo-szczawianowej (SGOT/AST) 100 IU/ml lub więcej; • poziom bilirubiny i kreatyny w surowicy powyżej 3 mg/dl; • poziom mocznika w surowicy krwi powyżej 100 mg/dl; <u>Liczba pacjentów</u> : Do każdej grupy włączono po 8 pacjentów.

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Minotti 1989</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> diklofenak 50 mg + PLC, 4x dziennie nefopam 60 mg + PLC, 4x dziennie; kwas acetylosalicylowy 640 mg + kodeina 40 mg, 4x dziennie. <p><u>Okres leczenia:</u> 10 dni.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena bólu w skali VAS 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nowotworem bólem od umiarkowanego do ciężkiego (co najmniej 40mm w skali VAS w dwóch oddzielnych pomiarach w przeciągu co najmniej 10 dni) wiek 16 – 80 lat brak kontroli bólu (VAS>40 mm) u pacjentów stosujących nienarkotyczne schematy leczenia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie kreatyniny i bilirubiny > 2,0 mg/100 ml, klirens kreatyniny < 30 ml/min), Liczba płytek krwi < 50,000/μl; zaburzenia czynności mózgu; przebyta choroba wrzodowa lub krwawienie żołądkowo-jelitowe; przebyta chemio- lub radioterapia; stosowanie leków przeciwdepresyjnych, przeciwzapalnych lub innych, mających wpływ znieczulający; pacjenci obłożnie chorzy. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Diklofenak: 33 Nefopam: 33 Kwas acetylosalicylowy: 33
<p>Corli 1993</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie z randomizacją, jednośrodkowe</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nimesulid 100 mg (p.o.), 3x dziennie diklofenak 50 mg (p.o.), 3x dziennie nimesulid 200 mg (p.r.), 2x dziennie diklofenak 100 mg (p.r.), 2x dziennie <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena bólu w skali IPS (Integrated Pain Score) Długość snu Profil bezpieczeństwa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z bólem nowotworowym, wcześniej nie leczeni przeciwbólowo <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami krzepnięcia, pozytywną historią przewlekłej gastropatii i nietolerancji NLPZ <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nimesulide: 32 Diklofenak: 32

Ventafridda 1990a

Po odrzuceniu pacjentów spełniających kryteria wykluczenia do badania przystąpiło 65 pacjentów, z których 51 ukończyło 1 tydzień leczenia i 41 drugi tydzień leczenia. Tylko 37 pacjentów ukończyło 2 tygodniowe leczenie. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania średnich poziomów bólu w skali VAS wśród pacjentów, którzy ukończyli przynajmniej 1 tygodniowy okres leczenia. Przedstawiono wyniki dla wybranych leków.

Tabela 9. Poziom bólu w skali VAS przed i po leczeniu

Lek	Liczba pacjentów	średnia VAS (sd)		Spadek (%)
		przed leczeniem	po leczeniu	
diklofenak	8	68 (27)	22 (18)	67
naproksen	8	65 (27)	19 (14)	71
ibuprofen	13	61 (42)	25 (34)	59
kwas acetylosalicylowy	11	42 (28)	25 (25)	40
paracetamol	13	54 (22)	39 (24)	27
indometacyna	15	46 (29)	17 (13)	63

Największy procentowy spadek w średnim poziomie bólu odnotowano dla naproksenu (70,9%), diklofenaku (67,3%) i indometacyny (63,6%).

Minotti 1989

Z 99 włączonych pacjentów tylko 26 osób ukończyło badanie. Ze względu na nieskuteczność leczenia i występowanie działań niepowodzenia średni czas leczenia trwał 4,65 dni. Największy spadek poziomu bólu ocenianego w skali VAS odnotowano dla osób przyjmujących diklofenak (-20,3 mm), w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego + kodeiny (-18,6 mm) i nefopamu (-18,3 mm). Osiągnięte różnice nie są istotne statystycznie.

Tabela 10. Poziom bólu w skali VAS przed i po leczeniem

Lek	Liczba pacjentów	średnia VAS (sd)		Spadek
		przed leczeniem	po 1. dniu leczenia	
diklofenak	33	59,9 (13,4)	39,6 (17,2)	-20,3
kwas acetylosalicylowy + kodeina	32	61,7 (17,5)	43,0 (23,5)	-18,6
nefopam	31	31,7 (17,5)	43,0 (23,5)	-18,3

Jednocześnie wyniki analizy występowania zdarzeń niepożądanych wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa diklofenaku. Wśród osób przyjmujących diklofenak odnotowano 4 zdarzenia niepożądane, natomiast u pacjentów przyjmujących nefopam i kwas acetylosalicylowy + kodeina odnotowano po 19 ZN.

Corli 1993

64 pacjentów z bólem wynikającym z zaawansowanego nowotworu poddano leczeniu nimesulidem lub diklofenakiem. W badaniu uwzględniono pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwbólowo. Zgodnie z wynikami badania stosowanie zarówno diklofenaku jak i nimesulidu wiąże się obniżeniem oceny bólu o około 50% podczas pierwszego dnia leczenia. Przy podaniu doustnym uzyskiwano lepszą redukcję bólu, niż przy podaniu *per rectum*, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Oba leki miały pozytywny wpływ na wydłużenie długości snu, ale istotną statystycznie różnicę w długości snu odnotowano tylko w grupie diklofenaku. Między nimesulidem i diklofenakiem nie wystąpiły istotne statystycznie różnice, zarówno dla oceny redukcji bólu, jak i długości snu. Częstość występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie nimesulidu, niż diklofenaku. Najczęściej w grupie diklofenaku w formie tabletek występowała: suchość w ustach, ból w nadbrzuszu, niestrawność, natomiast dla diklofenaku w formie czopków: senność. W grupie nimesulidu w obu formach leczenia najczęściej występowała senność.

5.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco: często ($\geq 1/100 < 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000 < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000 < 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), 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 oddzielenie 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, krwimocz, 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, DicloDuo, Naklofen Duo, Naklofen, Majamil prolongatum, Olfen Uno, Olfen Uno, Olfen 75 SR

EMA

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 czas.

PRAC (Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii), uznał, że działanie ogólnoustrojowe diklofenaku na serce i układ krążenia jest podobne do tego jakie mają na nie selektywne inhibitory COX-2, inna grupa leków przeciwbólowych. Ma to zastosowanie przede wszystkim wtedy, gdy diklofenak jest stosowany w wysokich dawkach i przez dłuższy czas. Dlatego też PRAC zalecił, aby środki ostrożności, jakie już obowiązują dla minimalizacji ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych w tętnicach przy stosowaniu selektywnych inhibitorów COX-2, przyjąć również dla diklofenaku. Korzyści ze stosowania ogólnoustrojowego diklofenaku nadal przeważają nad ryzykiem, zagrożenia te są podobne do tych dla inhibitorów COX-2, w związku z czym należy stosować podobne środki ostrożności.

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.

URPL

URPL przytacza dokument wydany przez EMA z 2013 roku dotyczący nowych zaleceń bezpieczeństwa dla diklofenaku.

6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 11. Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających ocenianą substancję czynną: diklofenak na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDS
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5 amp.po 3 ml	5,78	6,07	7,6	5,25	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,98
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	10 amp.po 3 ml	11,61	12,19	14,98	10,51		50%	9,73
Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 amp.po 3 ml	5,81	6,1	7,63	5,25		50%	5,01
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	12,74	13,38	17,13	15,38	dyskopatia; ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,44
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	6,37	6,69	8,87	7,69		50%	5,03
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl.	12,04	12,64	16,39	15,38		50%	8,7
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	7,99	8,39	10,57	7,69		50%	6,73
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	3,94	4,14	5,26	3,84		50%	3,34
DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,07	11,62	14,65	11,53		50%	8,89
Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 szt.	5,13	5,39	8,14	8,14		50%	4,07
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	6,74	7,08	9,26	7,69		50%	5,42
Olfen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,45	12,02	15,05	11,53		50%	9,29
Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,96	17,81	22,68	22,68		50%	11,34
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	6,37	6,69	8,87	7,69	50%	5,03	

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

6.1. Wydatki płatnika publicznego

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach (komunikaty DGL).

Wartość refundacji ceny preparatów zawierających diklofenak wyniosła ok. 20,0 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty 21,1 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń-czerwiec 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 11 mln zł.

Uwaga: Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, czyli „leczenie bólu nowotworowego” stanowi jedynie nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

Tabela 12. Aktualny stan finansowania diklofenaku wg komunikatów DGL

Produkt leczniczy	EAN	2014		2015		2016 (styczeń – czerwiec)	
		Ilość wydanego leku	Kwota refundacji	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5909990753017	116 791	313 034	102 374	273 721	154 157	649 451
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5909990753024	45 127	242 095	59 132	316 156	139 386	372 453
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	5909990957811	183 941	1 466 315	194 061	1 547 133	97 856	384 584
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	5909990957828	82 851	327 479	73 730	290 933	279 920	3 269 523,
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	5909997199627	18 427	146 749	27 063	214 094	68 853	271 428
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	5909990957712	202 844	805 652	205 800	814 656	358 442	2 118 546
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	5909990957729	91 579	180 403	78 070	153 438	53 227	142 288
DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	5909990752010	660 867	3 933 401	704 916	4 191 630	31 851	170 382
Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990033614	362 460	1 528 345	330 571	1 391 551	110 998	437 029
Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5909990241910	300 413	803 312	285 978	763 714	38 622	75 488
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	5909990487714	147 584	586 150	138 959	551 274	107 401	851 465
Olfen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	5909990974122	619 333	3 686 373	607 55	3 612 849	36 871	144 867
Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	5909990457120	443 277	5 245 802	512 177	6 044 044	302 622	1 789 201
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	5909990457113	191 673	756 721	236 341	936 416,14	14 896	119 297
Suma		3 467 165	20 021 830	3 556 727	21 101 608	1 795 099	10 796 003

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek (IASP). W praktyce bólem jest to co chory tak nazywa. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegająco-ochronne działanie.

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

1. Bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury albo przez jego powikłania
2. Przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego)
3. Przez leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, zespoły bólowe po mastektomii)
4. Przez choroby współistniejące (np. ból wieńcowy)

Technologia oceniana i komparatory

Diklofenak sodowy jest inhibitorem syntetazy prostaglandynowej. Jest to pochodna kwasu fenyllooctowego o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną diklofenak, refundowane w ocenianych wskazaniach znajdują się w grupie limitowej „141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego”. Wskazaniami on-label objęte są wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji. Wskazania off-label objęte refundacją obejmują: „dyskopatie; ból w przebiegu chorób nowotworowych”.

Wśród alternatywnych technologii wymienionych przez ekspertów znalazły się inne leki z grupy NLPZ oraz paracetamol.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii medycznej we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Analiza kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono 4 badania, które spełniły predefiniowane kryteria selekcji: Minotti 1989, Ventafridda 1990a, Corli 1993.

W badaniu Ventafridda 1990a porównywano średnie poziomy ból w skali VAS wśród pacjentów, którzy ukończyli przynajmniej 1 tygodniowy okres leczenia, min. Diklofenakiem. Zgodnie z wynikami największy procentowy spadek w średnim poziomie bólu odnotowano dla naproksenu (70,9%), diklofenaku (67,3%) i indometacyny (63,6%).

W badaniu Minotti 1989 największy spadek poziomu bólu ocenianego w skali VAS odnotowano dla osób przyjmujących diklofenak (-20,3 mm), w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego + kodeiny (-18,6 mm) i nefopamu (-18,3 mm). Osiągnięte różnice nie są istotne statystycznie. Jednocześnie wskazano na lepszy profil bezpieczeństwa diklofenaku (odnotowano 4 zdarzenia niepożądane, u pacjentów przyjmujących nefopam i kwas acetylosalicylowy + kodeina odnotowano po 19 ZN).

Zgodnie z wynikami badania Corli 1993 stosowanie zarówno diklofenaku jak i nimesulidu wiąże się obniżeniem oceny bólu o około 50% podczas pierwszego dnia leczenia. Przy podaniu doustnym uzyskiwano lepszą redukcję bólu, niż przy podaniu per rectum, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Oba leki miały pozytywny wpływ na wydłużenie długości snu, ale istotną statystycznie różnicę w długości snu odnotowano tylko w grupie diklofenaku. Między nimesulidem i diklofenakiem nie wystąpiły istotne statystycznie różnice, zarówno dla oceny redukcji bólu, jak i długości snu.

Aktualny stan finansowania

Wartość refundacji ceny preparatów zawierających diklofenak wyniosła ok. 20,0 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty 21,1 mln zł. Dla okresu styczeń-czerwiec 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 11 mln zł. Należy zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestacyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, czyli „leczenie bólu nowotworowego” stanowi jedynie nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

8. Piśmiennictwo

- AOTM-OT-434-15/2014** Diklofenak w leczeniu bólu nowotworowego. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Warszawa, 13 listopada 2014 r.
- ChPL Diclac** http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Diclac150Duo_tabl_150.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- ChPL DicloDuo** http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Dicloduo_kap_o_zmo_uwal.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- ChPL Majamil prolongatum** http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Majamil_tab_o_prze_uwal.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- ChPL Naklofen Duo** http://leki.urpl.gov.pl/files/25_NaklofenDuo_kaps_o_zmodyf_uwal.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- ChPL Olfen 75 SR** http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Olfen_75SR_prt.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- ChPL Olfen Uno** http://leki.urpl.gov.pl/files/25_OlfenUno_tabl_o_zmod_uwaln.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- Corli 1993** Corli O. et al. Nimesulide and Diclofenac in the Control of Cancer-Related Pain, *Drugs* 46 (Suppl. 1): 152-155, 1993
- DGL 2014** Komun kat DGL 26-06-2015. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2014)
- DGL 2015** Komun kat DGL 23-03-2016. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2015)
- DGL 2016** Komun kat DGL 24-08-2016. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - maj 2016)
- 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 2014** Guidelines on Pain Management & Palliative Care http://uroweb.org/wp-content/uploads/25-Pain-Management_LR.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- EMA** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/European_Commission_final_decision/WC500155819.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- 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 (dostęp na dzień 4.10.2016)
- GUS 2014** Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia ludności w 2014 roku, Warszawa 2016
- Minotti 1989** Minotti V. et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain, *Pain*, 36 (1989) 177-183
- MZ 2016** Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79)
- NCCN 2016** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- PTOK 2013** Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski D, et al. (PTOK 2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Postępowanie w bólach nowotworowych. *Wiamedica* 2013; Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, tom 1:627-637. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_17_Postepowanie%20w%20bolach%20nowotworowych.pdf (dostęp na dzień 4.10.2016)
- PUO 2011** http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011_16_Postepowanie_przeciwbolowe.pdf
- SIGN 2008** <http://sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf> (dostęp na dzień 4.10.2016)
- Szczeklika 2014** Gajewski P. *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
- URPL** <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-1-lipca-2013-r-w-sprawie-rekomendacji-komitetu-ds-oceny-ryzyka-w>
- URPL** <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-1-lipca-2013-r-w-sprawie-rekomendacji-komitetu-ds-oceny-ryzyka-w> (dostęp na dzień 4.10.2016)
- Ventafridda 1990a** Ventafridda V. et al. Non-steroidal Antiinflammatory Drugs as the First Step in Cancer Pain Therapy: Double-blind, Within-patient Study Comparing Nine Drugs, *The Journal of International Medical Research* 1990; 18: 21- 29

Wordliczek 2007

Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Wyd. PZWL. Warszawa 2007. 339-340;13-18; 172-174; 29-30

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) na dzień 2.08.2016 r.

#5	Search (((("Neoplasms"[Mesh] OR (((((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND (((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))) AND (((("Neoplasms"[Mesh] OR (((((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])))))))) AND ((diclofenac[MeSH Terms] OR diclofenac)	140
#4	Search (diclofenac[MeSH Terms] OR diclofenac	10578
#3	Search (((("Neoplasms"[Mesh] OR (((((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract]))) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))	101159
#2	Search ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))	674764
#1	("Neoplasms"[Mesh] OR (((((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract]	3444630

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) na dzień 2.08.2016 r.

1	tumor.ab,ti.kw	1072728
2	cancer. ab,ti.kw	1616611
3	neoplasia. ab,ti.kw	56035
4	1 or 2 or 3	2251910
5	pain ab,ti.kw	626116
6	cancer pain ab,ti.kw	10610
7	5 or 6	626116
8	4 and 7	75139
9	diclofenac ab,ti.kw	13039
10	8 and 9	140

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library na dzień 2.08.2016 r.

#1	"tumor":ti,ab,kw or "neoplasia":ti,ab,kw or "cancer" or "carcinoma" (Word variations have been searched)	109457
#2	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	35574
#3	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	2139
#4	"pain":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89933
#5	#2 or #3 or #4	95209
#6	#1 and #5	8297
#7	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1462
#8	"diclofenac":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3649
#9	#7 or #8	3649
#10	#6 or #9	96