



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
Leku DicloDuo Combi (diclofenacum
natricum/omeprazolom)

we wskazaniu:

*objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów,
choroby zwyrodnieniowej stawów i zesztywniającego
zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy
podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i
(lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z
grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)*

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.3.2018

Data ukończenia: 20 lipiec 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (PharmaSwiss Česká Republika s.r.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem PharmaSwiss Česká Republika s.r.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: PharmaSwiss Česká Republika s.r.o.

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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 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

ACG	American College of Gastroenterology
ACPA	przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi
ACR	American College of Rheumatology
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASA	kwas acetylosalicylowy
ASAS	Ankylosing Spondylitis International Society
AUC_{%extra}	odsetek ekstrapolowanego obszaru pod krzywą stężenia substancji i czasu
AUC_{0-inf}	obszar pod krzywą stężenia substancji i czasu od podania leku do nieskończoności
AUC_{0-t}	obszar pod krzywą stężenia substancji i czasu od podania leku do ostatniego punktu pomiarowego danych
AUC_{0-tou}	obszar pod krzywą stężenia substancji i czasu w czasie leczenia
AUMC_{inf}	obszar pod krzywą momentu
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMD	mineralna gęstość kości (ang. bone mineral density)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChZS	choroba zwyrodnieniowa stawów
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
C_{max}	maksymalne stężenie substancji w osoczu
COX-1	cyklooksygenaza typu 1
COX-2	cyklooksygenaza typu 2
CRP	białko C-reaktywne
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICSR	sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa indywidualnych przypadków (ang. individual case safety reports)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPP	inhibitory pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor)
k_{el}	stała szybkości wchłaniania leku
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MRT	średni czas przebywania substancji w osoczu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OR	iloraz szans (odds ratio)
p.p.	punkty procentowe
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAA	Spondylitis Association of America
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
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
Ustawa o refundacji	ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy biorównoważności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	44
5.4.	Komentarz Agencji	44
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14.	Źródła.....	64
15.	Załączniki.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.12.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.87.2018.2.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **DicloDuo Combi** (diclofenacum natricum + omeprazolium), 75 mg + 20 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 kaps., w blistrach, EAN: 5909991220600.
 - Wnioskowane wskazanie:
objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

Wnioskodawca

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.12.2018 r., znak PLR.4600.87.2018.2.PB (data wpływu do AOTMiT 23.12.2017r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **DicloDuo Combi** (diclofenacum natricum + omeprazolom), 75 mg + 20 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 kaps., w blistrach, EAN: 5909991220600.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.02.2018 r., znak OT.4330.3.2018.ET.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.02.2018 pismem znak VP/MA-2017-12-02(02) z dnia 22.02.2018.

Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 14.03.2018 zawiesiło postępowanie w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego DicloDuo Combi. Wnioskodawca pismem do Ministerstwa Zdrowia z dnia 28.06.2018 przekazał wniosek o podjęcie zawieszono postępowania administracyjnego dotyczącego objęcia refundacją produktu leczniczego DicloDuo Combi. W odpowiedzi Ministerstwo Zdrowia pismem znak: PLR.4600.87.2018.4.SG z dnia 12.07.2018, przekazało do AOTMiT decyzję o podjęciu zawieszono postępowania.

Dodatkowo wnioskodawca pismem z dnia 28.06.2018 przekazał opracowanie dotyczące kosztów bezpośrednich i pośrednich związanych z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED] Warszawa, 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Analiza ekonomiczna dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Wnioskodawcy znak VP/MA-2017-12-02(02).
- Choroba wrzodowa (wrzód żołądka ICD-10: K25, wrzód dwunastnicy ICD-10: K26) – obciążenie chorobą, [REDACTED] Warszawa, 2018.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	DicloDuo Combi (diclofenacum natricum + omeprazolium), 75 mg + 20 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 kaps., w blisterach, EAN: 5909991220600.
Kod ATC	M01AB55 (pochodne kwasu octowego i substancje pokrewne).
Substancja czynna	Kapsułka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 75 mg soli sodowej diklofenaku (25 mg w postaci peletek dojelitowych i 50 mg w postaci peletek o przedłużonym uwalnianiu) oraz 20 mg omeprazolu (w postaci peletek dojelitowych).
Wnioskowane wskazanie	Objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
Dawkowanie	<p><u>Osoby dorosłe</u></p> <p>Dawka wynosi jedną kapsułkę na dobę (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg).</p> <p>Jeżeli przyjmowanie produktu leczniczego raz na dobę nie zapewnia wyrównania objawów, schemat leczenia należy zmienić na jeden lub więcej produktów alternatywnych. Pacjenci nie powinni przyjmować więcej niż jednej kapsułki produktu leczniczego DicloDuo Combi na dobę, ponieważ może to prowadzić do nadmiernej ekspozycji na omeprazol.</p> <p>Działania niepożądane można ograniczyć, stosując produkt leczniczy przez możliwie jak najkrótszy okres zapewniający wyrównanie objawów.</p> <p>Leczenie należy kontynuować do osiągnięcia indywidualnych celów leczenia, oceniać w regularnych odstępach czasu i przerwać w przypadku braku korzyści.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>DicloDuo Combi, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg / 20 mg należy połykać w całości, popijając płynem.</p> <p>DicloDuo Combi najlepiej przyjmować podczas posiłku.</p>
Droga podania	Doustna
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Występujące w przeszłości reakcje nadwrażliwości (np. astma, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy lub nieżyt nosa) po zastosowaniu ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ.</p> <p>Ciężka niewydolność wątroby, nerek i serca.</p> <p>Ostatni trymestr ciąży.</p> <p>Aktywne lub występujące w wywiadzie nawrotowe owrzodzenie trawienne/krwawienie z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej osobnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).</p> <p>Występujące w wywiadzie krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego związane z wcześniejszym stosowaniem NLPZ.</p> <p>Omeprazol, podobnie jak innych produktów leczniczych z grupy inhibitorów pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI), nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem.</p> <p>Stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) zaburzenia krążenia mózgowego.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><u>Diklofenak</u></p> <p>Diklofenak jest związkiem niesteroidowym o wyraźnym działaniu przeciwbólowym/przeciwzapalnym. Jest to inhibitor syntetazy prostaglandynowej (cyklooksygenazy).</p> <p><u>Omeprazol</u></p> <p>Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest to swoisty inhibitor pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia zahamowanie objawów przez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego przy podawaniu raz na dobę.</p>

Źródło: ChPL DicloDuo Combi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Produkt dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia nr. 22439 przez Prezesa URPL z dn. 18.05.2015 ¹ .
Zarejestrowane wskazania do stosowania	DicloDuo Combi jest wskazany do objawowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL DicloDuo Combi, <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/>.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Złożona terapia diklofenaku oraz omeprazolu nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	■ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Założono, że produkt leczniczy DicloDuo Combi będzie refundowany w ramach grupy limitowej 141.1, „ <i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne</i> ”.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
---	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania refundacyjnego jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym.

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną (lek dostępny z odpłatnością 50%).

¹ <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/22439.pdf> [data dostępu: 08.02.2018].

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu DicloDuo Combi obejmują finansowanie w ramach grupy limitowej 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Tabela 5. Charakterystyka jednostek chorobowych/stanów klinicznych [Szczeklik 2014, Zimmermann-Górska, EULAR 2010]

Charakterystyka	Choroba zwyrodnieniowa stawów	Reumatoidalne zapalenie stawów	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Definicja choroby	ChZS rozwija się wskutek działania czynników biologicznych i mechanicznych, które destabilizują powiązane ze sobą procesy degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości i ostatecznie obejmują wszystkie tkanki stawu.	RZS to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.	ZZSK to przewlekłe, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowobiodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.
Epidemiologia	U >50% osób po 40 rż. można rozpoznać tę chorobę, a u 10-20% powoduje ona istotne ograniczenie sprawności. Najczęściej ujawnia się w wieku 40-60 lat; z podobną częstością u obu płci, jednak cięższe postacie choroby występują częściej u kobiet.	Częstość występowania wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej, w Europie 0,8% populacji dorosłej. Kobiety chorują 3x częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia.	Częstość występowania ocenia się na 0,3-1,5% populacji, w Europie Środkowej na 0,3-0,5%. Zapadalność roczna wynosi 0,5-14/100 tys. U mężczyzn występuje 2-3x częściej niż u kobiet. Rozpoczyna się najczęściej po koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych; u ok 80% chorych pierwsze objawy pojawiają się przed 30 r.ż., a u <5% po 45 r.ż.
Etiologia i patogenezę	Przyczyna pierwotnej ChZS jest nieznaną. Wtórna ChZS wywołana jest miejscowymi uszkodzeniami struktur i nieprawidłowościami budowy stawu lub chorobami ogólnoustrojowymi.	Przyczyna nie jest znana. Patogeneza jest wieloczynnikowa i należy w niej wyróżnić: czynniki środowiskowe, genetyczne i zaburzenia immunologiczne. Uważa się, że inicjatywa i podtrzymywanie choroby związane jest z odpowiedzią limfocytów T CD45RO+ (komórki pamięci) na nieznany antygen/y u osób genetycznie predysponowanych.	Etiologia choroby nie jest poznana. Bardzo częsta obecność antygeny HLA-B27 jest podstawą hipotezy, że ZZSK jest uwarunkowane genetycznie (zaprogramowana odpowiedź immunologiczna na czynniki środowiskowe).
Klasyfikacja	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotna (częstsza): miejscowa (ręce, stopy, stawy biodrowe, stawy kolanowe, kręgosłup, inne pojedyncze stawy), uogólniona (≥3 ww. miejsca); wtórna wg czynników etiologicznych (wg ACR): urazy, wrodzone i rozwojowe, metaboliczne, endokrynologiczne, choroby z odkładania soli wapnia, inne choroby kości i stawów, rozsiane, neurodystrofia kości i stawów, choroby endemiczne, różne. 	<p>W zależności od obecności lub nieobecności w surowicy autoanticiał (czynnika reumatoidalnego w klasie IgM i/lub ACPA) odróżnia się postać:</p> <ul style="list-style-type: none"> serologicznie dodatnią, serologicznie ujemną. 	-
Obraz kliniczny	Ból stawowy, ograniczenie ruchomości w stawie, trzeszczenia, wtórne zmiany zapalne (wysięk w stawie) o różnym nasileniu, brak objawów ogólnoustrojowych.	Ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, rzadziej innych (kolanowych lub barkowych), sztywność poranna (ok. >1 h); objawy ogólnoustrojowe: stan podgorączkowy, zmęczenie, brak łaknienia, niewielka utrata masy ciała; u "seropozytywnych": guzki reumatoidalne, zmiany pozastawowe, np. w układzie	Ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych; objawy zapalne stawów skokowych lub kolanowych; objawy ogólne: stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia; ograniczenie ruchomości kręgosłupa i innych zajętych stawów, objawy ze strony

		krążenia, płucach, nerkach, narządzie wzroku.	narządu wzroku i układów np.: krążenia, oddechowego, pokarmowego
Diagnostyka	Badania obrazowe, płynu stawowego, laboratoryjne.	Badania laboratoryjne, płynu stawowego, obrazowe.	Badania laboratoryjne, płynu stawowego, obrazowe.
Leczenie i cele leczenia	<p>Cel: zwalczanie bólu i utrzymanie jak najlepszej sprawności.</p> <p>Leczenie niefarmakologiczne: dieta w przypadku nadwagi lub otyłości, fizjoterapia, zaopatrzenie ortopedyczne, odpowiednie obuwie.</p> <p>Leczenie farmakologiczne: paracetamol, NLPZ, opioidy, glikokortykosteroidy, wolno działające leki objawowe stosowane w ChZS (SYSADOA), inhibitory wchłaniania zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.</p> <p>Leczenie operacyjne: płukanie stawu 0,9% roztworem NaCl bądź oczyszczanie stawu podczas artroskopii, aloplastyka, usztywnienie stawu.</p> <p>Rehabilitacja.</p>	<p>Cel: Długotrwała poprawa jakości życia poprzez kontrolę objawów choroby, zapobieganie zmianom destrukcyjnym, przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie.</p> <p>Edukacja pacjenta.</p> <p>Leczenie farmakologiczne: leki modyfikujące przebieg choroby z/bez glikokortykosteroidów, wspomagająco NLPZ, inne leki przeciwbólowe.</p> <p>Rehabilitacja.</p> <p>Leczenie ortopedyczne.</p>	<p>Cel: Długotrwała poprawa jakości życia poprzez kontrolę objawów i zapalenia choroby, zapobieganie zmianom destrukcyjnym, przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie.</p> <p>Leczenie niefarmakologiczne: edukacja, fizjoterapia.</p> <p>Leczenie farmakologiczne: NLPZ, leki przeciwbólowe, glikokortykosteroidy, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, inhibitory TNF.</p> <p>Leczenie operacyjne.</p>
Rokowanie	Choroba postępuje niezależnie od stosowanego leczenia i prowadzi do znacznego ograniczenia sprawności i jakości życia, nie ma natomiast bezpośredniego wpływu na długość życia.	Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok. 50% chorych, a po 10 latach – blisko 100%. Chorzy żyją ok. 7 lat krócej niż populacji ogólna z powodu wcześniejszego i częstszego występowania chorób sercowo-naczyniowych.	W 1. dekadzie choroby często dochodzi do upośledzenia sprawności chorego, zmian w stawach obwodowych i radiologicznych w obrębie kręgosłupa. Czas przeżycia jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami (skrobiawicą, złamaniami kręgosłupa). 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

[Źródło: AWA nr. AOTM-OT-4350-46/2014]

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Choroba wrzodowa (wrzód żołądka ICD-10: K25, wrzód dwunastnicy ICD-10: K26) to cykliczne pojawianie się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Wrzód trawienny jest ograniczonym ubytkiem sięgającym w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Powstają one tylko w tych odcinkach przewodu pokarmowego, których błona śluzowa ma kontakt z kwasem solnym i pepsyną. Najczęściej umiejscawiają się w opuszcze dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej części przełyku lub pętli dwunastnicy. [Szczekli 2016]

Etiologia i patogenez

Do częstych przyczyn powstawania choroby wrzodowej zalicza się zakażenie *Helicobacter pylori* (odpowiadające za 75–90% wrzodów dwunastnicy i ok. 70% wrzodów żołądka) oraz stosowanie NLPZ. Rzadkie przyczyny jej powstawania to: stres fizjologiczny w warunkach oddziały intensywnej terapii, zespół Zollingera i Ellisona, choroba Leśniowskiego i Crohna, kortykosteroidy (w skojarzeniu z NLPZ), mastocytoza układowa, zespół rakowiaka, bazofilia w nowotworach mieloproliferacyjnych, przerost komórek G w części odźwiernikowej żołądka, idiopatyczny (*H. pylori* — ujemny) hipersekrecyjny wrzód dwunastnicy, zakażenie wirusami opryszczki zwykłej i cytomegalii, zakażenie *H. helimanni*, leki (chlorek potasu, bisfosfoniany, mykofenolan mofetylu), zwężenie dwunastnicy (np. przez trzustkę obrączkową), napromienianie, chemioterapia (np. fluorouracyl), sarkoidoza, idiopatyczne.

Uwarunkowanie genetyczne choroby wrzodowej może dotyczyć liczby (masy) komórek okładzinowych żołądka wytwarzających kwas solny oraz ich wrażliwości na działanie gastryny. Grupa krwi 0 sprzyja rozwojowi choroby wrzodowej dwunastnicy w taki sposób, że jedna z determinant antygenowych tej grupy (antygen Lewis b) jest receptorem na komórkach na-błonkowych żołądka, sprzyjającym przyleganiu do nich *H. pylori* i warunkującym patogenne działanie bakterii. [Szczekli 2016]

Epidemiologia

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy należy do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Chorobowość szacuje się na 5–10% dorosłej populacji. W Polsce w latach 80. XX w. mężczyźni chorowali

dwukrotnie częściej niż kobiety, a 64% wrzodów było zlokalizowanych w dwunastnicy, Obecnie obserwuje się mniej wrzodów trawiennych.

NLPZ wywołują liczne objawy niepożądane, najczęściej z przewodu pokarmowego, są częstym powodem hospitalizacji, a nawet zgonów. Badania endoskopowe wykazały, że NLPZ już po 2 tygodniach wywołują u 60–100% osób wybroczyny i nadżerki w żołądku i/lub dwunastnicy. Zmiany te występują u 5–30% chorych stosujących te leki długotrwale. U ok. 60% osób przewlekłe przyjmujących NLPZ występują nudności i dyspepsja, u 30–50% — nadżerki w żołądku, u 25% — wrzody trawienne żołądka lub dwunastnicy albo też jelit.

Około 30–40% owrzodzeń trawiennych przebiega zupełnie bezobjawowo, a 60% krwawień wrzodowych nie jest poprzedzone objawami przepowiadającymi. Ryzyko powikłań wrzodowych — krwawienia i perforacji — w czasie stosowania NLPZ ocenia się na 2% rocznie. Według danych farmakoepidemiologicznych powikłania ogółem ze strony przewodu pokarmowego występują aż u 30% pacjentów przyjmujących NLPZ. [Woroń 2011, KLRP/ESPCG 2016, Szczeklik 2016]

Oddziaływanie NLPZ na przewód pokarmowy

NLPZ to w większości słabe kwasy i mogą bezpośrednio uszkadzać błonę śluzową żołądka. Poprzez zahamowanie produkcji prostaglandyn uszkadzają naturalną barierę ochronną oraz upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi, powodując powstanie nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Proces ten jest nasilany przez zmniejszone wydzielanie śluzu i wodorowęglanów. NLPZ w kwaśnym pH żołądka są niezdisocjowane i dobrze penetrują do komórek przez błony komórkowe. W komórkach pH wynosi około 7,4. Przy tej wartości NLPZ ulegają dysocjacji, co uniemożliwia imopuszczenie komórki, w której zaburzają procesy energetyczne i czynią ją bardziej podatną na uszkodzenie. Jest to tzw. efekt pułapki jonowej. Odgrywa on również istotną rolę w uszkodzeniu błony śluzowej przewodu pokarmowego. NLPZ zmniejszają ilość wydzielanego kwasu w żołądku, jednak ponieważ nie towarzyszy temu zmniejszenie stężenia jonów wodorowych, ma on większą aktywność erozyjną.

Leki z tej grupy mogą również powodować enteropatię i krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, a także być przyczyną dyspepsji, nudności i biegunek. Najniebezpieczniejszymi, związanymi z wysoką umieralnością powikłaniem jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Największe ryzyko jego wystąpienia wynika ze stosowania NLPZ, które silnie hamują aktywność COX-1. Należą do nich ketoprofen, indometacyna, acemetacyna, kwas acetylosalicylowy i piroksykam. Na powikłanie to narażeni są zwłaszcza pacjenci >65. r.ż., z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy lub epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Nie należy także lekceważyć objawów dyspeptycznych, jakie występują przed stosowaniem NLPZ lub pojawiają się w trakcie ich przyjmowania. Według danych farmakoepidemiologicznych powikłania ze strony przewodu pokarmowego występują aż u 30% pacjentów przyjmujących NLPZ. Największe ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego istnieje podczas pierwszych 30 dni stosowania leku. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia gastropatii na skutek stosowania NLPZ, leki z tej grupy podaje się w połączeniu z cząsteczką tlenu azotu (NO). W najbliższym czasie wejdą do terapii leki z grupy CINOD (Cyclooxygenase Inhibiting Nitric Oxide Donor), a pierwszym z nich będzie naproksycynod.

W celu redukcji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych NLPZ należy przyjmować łącznie z pokarmami, ale takie postępowanie istotnie spowalnia absorpcję leku i jego działanie przeciwbólowe. Leki z tej grupy należy popijać dużą ilością płynów, co zmniejsza ich działanie drażniące. U pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego zaleca się stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI [*proton pump inhibitor*]: omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol, lansoprazol), a także wybieranie NLPZ o niewielkim ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego, takich jak wybiórcze lub preferencyjne inhibitory COX-2 oraz izomery klasycznych NLPZ, np. deksketoprofen lub deksibuprofen. Podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i PPI co prawda osiągamy protekcję błony śluzowej przewodu pokarmowego, lecz z uwagi na zwiększenie wartości pH wchłanianie NLPZ może się zmniejszać, co w konsekwencji może wpływać na redukcję działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego. U pacjentów przyjmujących NLPZ niewskazane jest stosowanie jako czynnika protekcyjnego antagonistów receptorów H₂ (ranitydyna, famotydyna), gdyż nie zapobiegają tworzeniu się owrzodzeń w przewodzie pokarmowym, natomiast maskują objawy jego uszkodzenia.

Istnieją połączenia NLPZ (np. diklofenaku) z analogiem prostaglandyny, jakim jest mizoprostol. Zapobiega on tworzeniu się owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy, jednak często powoduje biegunki. [Woroń 2011]

Ogólnoustrojowy wpływ NLPZ ma większe znaczenie niż działanie miejscowe, o czym świadczy fakt, że preparaty dojelitowe i proleki o organicznym działaniu miejscowym w żołądku i dwunastnicy powodują niewiele mniejsze skutki niepożądane.

Ryzyko uszkodzeń błony śluzowej przez NLPZ zwiększają:

- wiek >60 lat,
- przebyty wrzód trawienny lub krwawienie wrzodowe, inne ciężkie choroby,

- równoczesne przyjmowanie kilku NLPZ lub w dużej dawce,
- leczenie glikokortykosteroidami,
- zakażenie *H. pylori*.

Częstość poważnych działań niepożądanych po NLPZ wzrasta z wiekiem. Bezpieczeństwo stosowania tych leków zależy od rodzaju preparatu.

Najmniejsze ryzyko szkodliwego wpływu na błonę śluzową wykazują: ibuprofen, meloksykam, koksyby. Największe ryzyko szkodliwego wpływu na błonę śluzową wykazują: piroksykam, fenylobutazon, diklofenak, naproksen, ketoprofen. [Szczekiel k 2016, KLRP/ESPCG 2016]

Rozpoznawanie

Wrzód trawienny najczęściej wywołuje objawy ze strony przewodu pokarmowego, ale może przebiegać bezobjawowo, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i wówczas jest zwykle związany z NLPZ. Kardynalnym objawem wrzodu trawiennego jest ból w nadbrzuszu o tępy charakterze (gniotący lub piekący) występujący zwykle w 2-3 godziny od spożytego posiłku. Im bardziej dystalna jest lokalizacja wrzodu w górnym odcinku przewodu pokarmowego, tym później od spożytego posiłku rozpoczyna się ból, który występuje przy pustym żołądku. Dla wrzodu dwunastnicy typowe są bóle głodowe lub nocne budzące pacjenta ze snu. Ból zmniejsza swoje nasilenie po spożyciu posiłku lub przyjęciu alkaliów. Ból w nadbrzuszu nie jest swoisty dla choroby wrzodowej. Mniej niż połowa pacjentów z typowym bólem wrzodowym ma czynny wrzód trawienny. Typowy ból nocny budzący ze snu występuje w 2/3 przypadków wrzodu dwunastnicy, w 1/3 przypadków wrzodu żołądka, ale i w 1/3 przypadków dyspepsji bez wrzodu. Bólowi wrzodowemu mogą towarzyszyć objawy dyspeptyczne: wzdęcie, odbijania, uczucie pełności w nadbrzuszu lub wczesnej sytości, nietolerancja tłustych posiłków. Jednak tylko u 20-25% pacjentów z objawami dyspeptycznymi rozpoznaje się wrzód trawienny. Czasami pacjenci podają również nudności, dyskomfort w klatce piersiowej, brak łaknienia i/lub spadek masy ciała. W badaniu fizykalnym w niepowikłanym wrzodzie trawiennym można co najwyżej stwierdzić bolesność uciskową lub opukową w nadbrzuszu. Warto pamiętać o objawach alarmowych wskazujących na powikłania wrzodu trawiennego lub wrzód nowotworowy, do których należą: spadek masy ciała > 10% w ciągu 3 miesięcy, powtarzające się wymioty, zaburzenia połykania, niedokrwistość, krwawienie z przewodu pokarmowego (fusowate wymioty, krwisty lub smolisty stolec), guz macalny w jamie brzusznej. [S korski 2009]

Leczenie

Współczesne leczenie wrzodu trawiennego polega na zahamowaniu wydzielania kwasu solnego w żołądku i w konsekwencji spadku kwasowości soku żołądkowego z długotrwałym wzrostem $\text{pH} > 3$, co umożliwia wygojenie wrzodu. Utrzymywanie się w żołądku $\text{pH} > 3$ przez całą dobę jest wystarczającym warunkiem wygojenia każdego wrzodu trawiennego. Ponieważ inhibitory pompy protonowej (PPI) hamują nieodwracalnie H^+/K^+ -ATP-azę komórki okładzinowej, a więc ostatni etap wydzielania jonu H^+ , są silniejszymi lekami antysekrecyjnymi, niż antagoniści receptora histaminowego H_2 (H_2RA), którzy hamują wcześniejszy etap, przerywając transdukcję sygnału z receptora H_2 komórki okładzinowej. We wrzodach dwunastnicy PPI dają ponad 95% wyleczeń po 4 tygodniach, a we wrzodach żołądka 80-90% wyleczeń po 8 tygodniach. Czas leczenia antysekrecyjnego we wrzodzie dwunastnicy nie powinien być dłuższy niż 4 tygodnie, a we wrzodzie żołądka 8 tygodni. Warto pamiętać, że optymalnym jest przyjmowanie PPI do 30 minut przed posiłkiem, wówczas najsilniej hamują pompę protonową. Leki przeciwwrzdowe i ich dawkowanie przedstawia tabela poniżej.

Sukralfat nie ma działania antysekrecyjnego tylko mukoprotekcyjne i jest zalecany z uwagi na bezpieczeństwo, zwłaszcza u kobiet ciężarnych.

Tabela 6. Leki przeciwwrzdowe

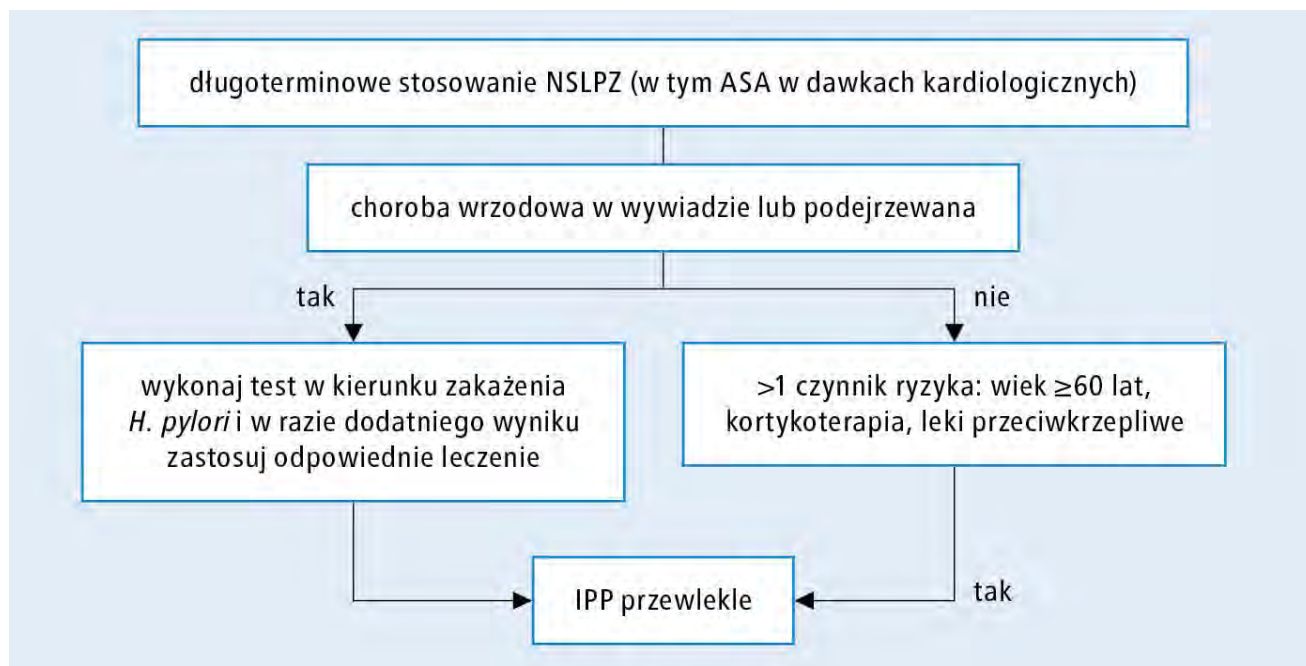
Lek	Dawkowanie
Antagoniści receptora H_2 : ranitydyna, famotydyna.	2x150 mg lub 300 mg na noc 2x20 mg lub 40 mg na noc
Inhibitory pompy protonowej: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol.	1x20 mg 1x20 mg 1x30 mg 1x40 mg 1x20 mg
Leki mukoprotekcyjne: sukralfat, cytrynian bizmutawy.	4x1 g 4x120 mg

Wrzód trawienny związany z NLPZ wymaga, o ile to jest możliwe, odstawienia NLPZ lub zastąpienia go selektywnym inhibitorem COX-2 o mniejszym potencjale wrzodotwórczym. PPI w standardowej dawce powodują wygojenie wrzodów dwunastnicy po 4 tygodniach a wrzodów żołądka po 6-8 tygodniach u pacjentów

kontynuujących leczenie NLPZ. We wrzodzie trawiennym związanym z NLPZ z towarzyszącym zakażeniem *H. pylori* leczenie eradykacyjne może wydłużyć gojenie się wrzodu, a więc nie jest zalecane. Eradykacja może być przeprowadzona już po wygojeniu wrzodu, ale korzyść z niej dla pacjentów przyjmujących już przewlekle NLPZ w porównaniu z pacjentami, którzy dopiero rozpoczną ich przyjmowanie, jest wątpliwa. [Sikorski 2009]

Profilaktyka

U chorych zagrożonych powikłaniami wrzodowymi wskutek stosowania NSLPZ, u których nie można odstawić tych leków lub zastąpić ich lekiem mniej szkodliwym (np. paracetamolem), należy stosować równocześnie IPP w pełnej dawce przeciwwrzdowej. [Szczekliki 2016]



Rysunek 1. Postępowanie ograniczające ryzyko powikłań wrzodowych związanych ze stosowaniem NSLPZ

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.6.#75120>]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji dorosłych pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na podstawie opinii ekspertów.

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzsko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
Obecna liczba chorych w Polsce	„50% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, prawie 100% chorych na ZZSK i 80% chorych na chorobę zwyrodnieniową ma stosowane NLPZ” „Nie są znane dane z Polski [dotyczące populacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu NLPZ wśród pacjentów z ZZSK, RZS, ChZS]. NLPZ są odpowiedzialne za 25% powikłań polekowych głównie ze strony przewodu pokarmowego. Owrzodzenia i nadżerki w g.o.p.p. występują u 20-30% chorych przyjmujących NLPZ Krwawienia i inne powikłania wrzodów występują u ok.2% chorych. Aż 80% chorych nie ma objawów zapowiadających powikłania. [...]”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Nie znam”
Odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana	„Jak w tabeli wcześniej”

Zgodnie z pismem NFZ nr DGL.036.9.2018/2018.11818.MB nie udało się pozyskać danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym M15, 16, 17, 18, 19, M47 ze względu na przeciążenie serwerów gromadzących dane o świadczeniach opieki zdrowotnej.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych klinicznych przeprowadzono w dniach 12-13.02.2018.

W pracowaniu uwzględniano tylko publikacje organizacji/towarzystw naukowych odnoszących się do zastosowania NLPZ w przebiegu chorób: RZS, ChZS, ZZSK oraz choroby wrzodowej.

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej takich organizacji/towarzystw jak:

- **EULAR** - *European League Against Rheumatism*;
- **Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii**;
- **SIGN** - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*;
- **ASAS** – *Ankylosing Spondylitis International Society*;
- **NICE** - *National Institute for Health and Care Excellence*;
- **RACGP** - *The Royal Australian College of General Practitioners*;
- **NCCCC** - *National Collaborating Centre for Chronic Conditions*;
- **ACR** - *American College of Rheumatology*;
- **OARSI** - *Osteoarthritis Research Society International*;
- **KLRP** - *Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce*;
- **ESPCG** - *European Society for Primary Care Gastroenterology*;
- **ACG** - *American College of Gastroenterology*;
- **SAA** - *Spondylitis Association of America*;
- **SPARTAN** - *Spondyloarthritis Research and Treatment Network*;
- **BSR** - *British Society for Rheumatology*;
- **BHPR** - *British Health Professionals in Rheumatology*.

W odnalezionych wytycznych informowano, że stosowanie NLPZ wiąże się z występowaniem skutków ubocznych, zależnych od dawki i czasu trwania terapii. Jako szczególnie niebezpieczne wskazano skutki żołądkowo-jelitowe i sercowo-naczyniowe.

W publikacjach podkreślano również, że wszystkie doustne NLPZ mają podobny efekt przeciwbólowy, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową. Przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta. Diklofenak zaklasyfikowano do grupy NLPZ o największym ryzyku szkodliwego wpływu na błonę śluzową.

Pacjenci wymagający leczenia NLPZ obarczeni wysokim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych (krwawienie wrzodowe w wywiadzie, czynniki ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych) powinni stosować dodatkowo preparaty chroniące przewód pokarmowy: inhibitory pompy protonowej (IPP) lub mizoprostol.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania NLPZ u pacjentów z RZS, ChZS, ZZSK oraz choroby wrzodowej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)	
EULAR 2007a, 2016	<p>NLPZ należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby po wykonaniu oceny ryzyka wpływu leków na układ pokarmowy, nerki oraz na układ sercowo-naczyniowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ustalonym reumatoidalnym zapaleniu stawów zarówno terapia standardowymi NLPZ, jak i selektywnymi inhibitorami COX-2 jest bardziej skuteczna niż zwykłe leki przeciwbólowe w łagodzeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby. • stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 lub standardowych NLPZ wraz z preparatami chroniącymi przewód pokarmowy (mizoprostol, podwójne dawki blokerów H2 oraz IPP) może zmniejszyć powikłania ze strony przewodu pokarmowego, takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego. Długotrwałe stosowanie NLPZ, w szczególności selektywnych inhibitorów COX-2, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia, • u chorych ze zwiększonym ryzykiem należy stosować NLPZ przez najkrótszy możliwy czas po dokładnej ocenie stanu układu pokarmowego, nerek oraz układu krążenia.

	Wytyczne EULAR 2016 zwracają uwagę, że należy zachować ostrożność przepisując NLPZ pacjentom z RZS lub łuszczycowym zapaleniem stawów, u których występuje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.
Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii 2008 (Tlustochowicz 2008)	W okresach zaostrzeń uzasadnione jest podawanie NLPZ, wraz z zastosowaniem gastroprotekcji.
SIGN 2011	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leki przeciwbólowe (paracetamol, kodeina) we wczesnym RZS powinny być używane ty ko jako dodatek do NLPZ i terapii LMPCh. 2. Należy zalecać jak najniższą dawkę NLPZ zapewniającą kontrolę objawów choroby [stopień zaleceń A]. 3. Należy zmniejszać przyjmowaną dawkę NLPZ, a jeżeli jest to możliwe przerwać ich przyjmowanie, w momencie wystąpienia korzystnej odpowiedzi na LMPCh [stopień zaleceń A]. 4. Należy stosować leki chroniące przewód pokarmowy u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrzodów żołądka spowodowanych przyjmowaniem NLPZ [stopień zaleceń B]. 5. W danym momencie należy przepisać tylko jeden NLPZ. 6. Długoterminowe stosowanie NLPZ powinno być okresowo weryfikowane. 7. Skutki uboczne NLPZ zależą od dawki i czasu trwania terapii. Szczególnie niepokojące są skutki żołądkowo-jelitowe i sercowo-naczyniowe. <p>Krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja i niedrożność przewodu pokarmowego są rozpoznanyimi powikłaniami owrzodzenia. Krwawienie z przewodu pokarmowego jest najczęstszym powikłaniem owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, a jego występowanie zależne jest od stosowanych NLPZ. Chociaż częstość owrzodzenia żołądka i dwunastnicy jest mniejsza w przypadku selektywnych inhibitorów COX-2 w porównaniu z nieselektywnymi NLPZ, to nie udowodniono zmniejszenia częstości powikłań związanych z owrzodzeniem żołądka.</p>
NICE 2015	<ol style="list-style-type: none"> 1. LMPCh jako pierwsza linia terapii. 2. Glikokortykoidy — krótkotrwałe leczenie w celu złagodzenia objawów choroby. 3. Leki biologiczne — nie zaleca się jednoczesnego stosowania anakinry z inh bitorami TNF–alfa. 4. Kontrola objawów: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przeciwbólowe (paracetamol, kodeina lub leki przeciwbólowe złożone) u chorych z niewystarczającą kontrolą przeciwbólową w celu zmniejszenia potencjalnego długotrwałego czasu leczenia NLPZ oraz inhibitorami COX-2, • doustne NLPZ/ inhibitory COX-2 należy stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres czasu, • oferując leczenie NLPZ/ inhibitorami COX-2 należy wybrać standardowe leki z tych grup. W takim przypadku lek przeciwbólowy należy przepisać z IPP o najniższej dostępnej cenie, • wszystkie doustne NLPZ/ inhibitory COX-2 mają efekt przeciwbólowy o podobnej wielkości, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową. Przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek. Przepisując te leki, należy zwrócić uwagę na właściwą ocenę lub ciągłe monitorowanie tych czynników ryzyka, • jeżeli chory wymaga stosowania niskiej dawki aspiryny, należy najpierw rozważyć podanie innych leków przeciwbólowych niż NLPZ/ inhibitory COX-2 (z IPP), w przypadku, gdy kontrola bólu jest niewystarczająca lub nieskuteczna, • jeśli NLPZ lub inhibitory COX-2 nie zapewniają zadowalającej kontroli objawów, należy przeanalizować dostępne schematy leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami biologicznymi.
Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS)	
EULAR 2003, 2005, 2007b	<p>Zgodnie z zaleceniami EULAR celem leczenia ChZS jest edukacja chorych, zmniejszenie bólu, poprawa funkcji stawu i hamowanie postępu choroby. Optymalne leczenie polega na jednoczesnym stosowaniu metod nefarmakologicznych i farmakologicznych.</p> <p><u>Choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> • paracetamol — doustny lek pierwszego wyboru, stosowany przez jak najdłuższy czas, • leki stosowane miejscowo (NLPZ, kapsaicyna) — są skuteczne i bezpieczne, • doustne NLPZ — do rozważenia u pacjentów, którzy nie reagują na paracetamol; pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze układu pokarmowego powinni stosować nieselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi lub selektywne inhibitory COX-2, • analgetyki opioidowe — stosowane z paracetamolem lub bez niego, w przypadku przeciwwskazań do stosowania, nieskuteczności lub złej tolerancji NLPZ,

	<ul style="list-style-type: none"> • SYSADOA — siarczan glukozaminy, siarczan chondroityny, frakcje olejów z awokado i soi, diacereina i kwas hialuronowy, • iniekcje śródstawowe kortykosteroidów o długotrwałym działaniu — wskazane w celu złagodzenia bólu kolana, szczególnie gdy towarzyszy mu wysięk. <p><u>Choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych</u></p> <p>1. Leczenie ChZS biodrowego powinno być dostosowane do: czynników ryzyka związanych ze stawem biodrowym (otyłość, niekorzystne czynniki mechaniczne, aktywność fizyczna, dysplazja), ogólnych czynników ryzyka (wiek, płeć, choroby współistniejące, przyjmowanie innych leków), poziomu intensywności bólu, niepełnosprawności, upośledzenia, miejsca i stopnia strukturalnego uszkodzenia stawu, życzeń i oczekiwań pacjenta.</p> <p>2. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paracetamol — do 4 g/dzień, powinien być doustnym lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu od łagodnego do umiarkowanego, stosowany przez jak najdłuższy okres, • doustne NLPZ — należy zastosować (w najmniejszej skutecznej dawce) u pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na paracetamol; pacjenci z podwyższonym ryzykiem ze strony układu pokarmowego powinni stosować nieselektywne NLPZ z lekami ochronnymi (takimi jak mizoprostol, podwójne dawki blokerów H2 oraz IPP) lub selektywne inhibitory COX-2 (koksyby), • opioidowe leki przeciwbólowe — stosowane z/bez paracetamolu są alternatywą dla pacjentów, u których NLPZ/ selektywne inhibitory COX-2 (koksyby) są przeciwwskazane, nieskuteczne lub słabo tolerowane, • SYSADOA — (siarczan glukozaminy, siarczan chondroityny, substancje niezmydlające z awokado/soi, diacereina, kwas hialuronowy) mogą powodować niewielkie zmniejszenie nasilenia objawów, przy małej toksyczności, • iniekcje dożylnie kortykosteroidów o długotrwałym działaniu — wskazane w celu złagodzenia bólu kolana, szczególnie gdy towarzyszy mu wysięk. • śródstawowa iniekcja długo działającego kortykosteroidu — wskazana w zaostrzeniu choroby zwyrodnieniowej, które nie reaguje na leki przeciwbólowe i NLPZ. <p><u>Choroba zwyrodnieniowa stawów ręki</u></p> <p>1. Leczenie ChZS dłoni powinno być dostosowane indywidualnie do lokalizacji choroby; czynników ryzyka (wiek, płeć, niekorzystne czynniki mechaniczne); typu ChZS; obecności zapalenia; nasilenia zmian strukturalnych; poziomu bólu, niepełnosprawności i ograniczenia jakości życia; współwystępowanie oraz stosowanie innych leków; życzeń i oczekiwań pacjenta.</p> <p>2. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki stosowane miejscowo (NLPZ, kapsaicyny) — terapie preferowane zamiast ogólnoustrojowych, zwłaszcza w przypadku, gdy ból jest łagodny do umiarkowanego oraz dotyczy kilku stawów, • paracetamol — (do 4 g/dzień) powinien być doustnym lekiem pierwszego wyboru stosowanym przez jak najdłuższy okres, • doustne NLPZ — należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres u pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na paracetamol; pacjenci z podwyższonym ryzykiem ze strony układu pokarmowego powinni stosować nieselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi (IPP, antagoniści H2, mizoprostol) lub selektywne inhibitory COX-2, • SYSADOA — (np. glukozaminy, siarczan chondroityny, substancje niezmydlające z awokado/soi, diacereina, dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego) mogą dać objawowe korzyści o niewie kim stopniu, przy małej toksyczności leczenia, • dostawowa iniekcja długo działającego kortykosteroidu — wskazana w bolesnych za-ostrzeniach choroby, zwłaszcza ChZS siodełkowatego.
<p>RACGP 2009</p>	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <p>Głównymi celami interwencji farmakologicznych dla ChZS jest złagodzenie bólu oraz zmniejszenie stanu zapalnego. Leczenie ma na celu poprawę funkcjonowania i jakości życia, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka wystąpienia efektów ubocznych.</p> <p>1. Paracetamol — (do 4 g/dzień) jako lek w pierwszej linii leczenia bólu chorych z ChZS [stopień zaleceń A],</p> <p>2. Doustne NLPZ — NLPZ oraz inh bityory COX-2 są skuteczne w zmniejszeniu bólu w krótkim okresie leczenia ChZS, gdzie proste środki przeciwbólowe i działanie niefarmakologiczne są nieskuteczne; potencjalne korzyści z NLPZ muszą zostać zmierzone w stosunku do potencjalnych szkód [stopień zaleceń B],</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekarze rodzinni powinni zachować ostrożność podczas stosowania tradycyjnych NLPZ i NLPZ COX-2, ze względu na znane działania niepożądane, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku oraz przyjmujących jednocześnie inne leki. Monitorowanie ciśnienia krwi i czynności nerek jest wskazane w tej grupie pacjentów. • W przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, u których NLPZ uważa się za niezbędną część leczenia, lekarze rodzinni powinni przepisać tradycyjny NLPZ i inh bitor pompy protonowej (PPI) lub inhibitor COX-2.

	<ul style="list-style-type: none"> • Należy zachować ostrożność stosując tradycyjne NLPZ i leki z grupy NLPZ COX-2 u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami nerek, chorobami układu krążenia i / lub astmą indukowaną aspiryną. • Tradycyjne niesteroidowe leki przeciwzapalne obciążone są znaczącym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z układem pokarmowym (np. perforacja, owrzodzenie i krwawienie). COX-2 NLPZ związane są z mniejszym ryzykiem wystąpienia owrzodzeń układu pokarmowego, ale zwiększają ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru, niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego. • Istnieje większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących NLPZ jednocześnie z: lekami moczopędnymi, ACEI, blokerami receptora angiotensyny 2, cyklosporyną, warfaryną, doustnymi kortykosteroidami lub aspiryną. • NLPZ są zalecane w leczeniu ostrego bólu ze względu na ich działanie przeciwzapalne i antynocycyptywne. Gdy zapalenie stawu jest aktywne, a paracetamol nie jest wystarczający do złagodzenia bólu, do schematu farmakologicznego pacjenta można dodać tradycyjny NLPZ lub NLPZ COX-2. Ze względu na szereg zdarzeń niepożądanych związanych z tymi lekami, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas. • Stosowanie paracetamolu w połączeniu z NLPZ może prowadzić do skutecznego leczenia bólu przy niższej dawce NLPZ. Podobny efekt może przynieść okresowe stosowanie NLPZ przyjmowanego przed obciążającymi czynnościami, a nie dawki ciągłej. <p>3. Opioidy — w leczeniu bólu od umiarkowanego do ciężkiego, u osób, które nie odpowiedziały na leczenie lub źle tolerują inne leki przeciwbólowe lub NLPZ i w przypadku których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub odroczone [stopień zaleceń A],</p> <p>4. Kortykosteroidy w iniekcjach dostawowych — jako leczenie krótkotrwałe [stopień zaleceń B],</p> <p>5. NLPZ stosowane miejscowo — jako leczenie krótkotrwałe [stopień zaleceń C].</p>
<p style="text-align: center;">NCCCC 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć zaferowanie paracetamolu w celu leczenia bólu jako dodatek do leczenia podstawowego. Wymagane może być regularne stosowanie. • Paracetamol i (lub) miejscowe NLPZ należy rozważyć przed doustnymi NLPZ, inh bitorami COX-2 lub opioidami. • Należy rozważyć zaferowanie miejscowych NLPZ w łagodzeniu bólu oprócz podstawowego leczenia u osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub ręki. • Miejscowe NLPZ i / lub paracetamol należy rozważyć przed doustnymi NLPZ, inhibitorami COX-2 lub opioidami. • Oferując leczenie doustnym inh bitorem NLPZ/COX-2, pierwszym wyborem powinien być inh bitor COX-2 (inny niż etorykoksyb w dawce 60 mg) lub standardowy NLPZ. W obu przypadkach należy je stosować łącznie z inhibitorem pompy protonowej (PPI), wybierając ten o najniższym koszcie stosowania.
<p style="text-align: center;">NICE 2014</p>	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <p>1. Doustne leki przeciwbólowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć podanie paracetamolu w czasie leczenia podstawowego. W pierwszej kolejności należy rozważyć podanie paracetamolu lub NLPZ stosowanych miejscowo przed podaniem doustnych NLPZ, inhibitorów COX-2 lub opioidów, • w przypadku niewystarczającej skuteczności paracetamolu lub NLPZ stosowanych miejscowo należy rozważyć dodanie opioidowych leków przeciwzapalnych. <p>3. NLPZ oraz wysoce selektywne inhibitory COX-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chociaż NLPZ oraz wysoce selektywne inh bityory COX-2 mogą być traktowane jako ta sama grupa leków — niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy traktować je jako oddzielne grupy ze względu na różne profile bezpieczeństwa, • jeżeli paracetamol lub NLPZ stosowane miejscowo nie są wystarczająco skuteczne należy rozważyć ich zastąpienie przez doustne NLPZ lub inhibitory COX-2, • jeżeli działanie przeciwbólowe paracetamolu lub NLPZ stosowanych miejscowo nie jest wystarczające należy rozważyć dodanie do leczenia doustnych NLPZ lub inhibitorów COX-2, • doustne NLPZ/ inh bityory COX-2 należy stosować w jak najmniejszej terapeutycznej dawce przez jak najkrótszy czas, • lekami pierwszego wyboru powinny być standardowe NLPZ / inhibitory COX-2 (inne niż etorykoksyb 60 mg). W obu przypadkach lek przeciwbólowy należy przepisać z inhibitorem pompy protonowej o najniższej dostępnej cenie, • wszystkie doustne NLPZ/ inhibitory COX-2 mają efekt przeciwbólowy o podobnej wielkości, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową; przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek. Przepisując NLPZ/ inhibitory COX-2 należy zwrócić uwagę na właściwą ocenę lub ciągłe monitorowanie tych czynników ryzyka, • jeżeli chory przyjmuje niskie dawki aspiryny, należy rozważyć podanie innych leków niż NLPZ/ inhibitory COX-2 (z IPP), które w tym przypadku są nieskuteczne.

<p style="text-align: center;">ACR 2012</p>	<p><u>Choroba zwyrodnieniowa stawów ręki</u></p> <p>1. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecenia warunkowe (zalecenia słabe): <ul style="list-style-type: none"> ○ kapsaicyna miejscowo, ○ miejscowe NLPZ, w tym salicylan trolaminy, ○ doustne NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2, ○ tramadol. ○ u chorych powyżej 75 r.ż. zaleca się stosowanie miejscowych NLPZ zamiast przyjmowania ich w formie doustnej. • nie powinno się stosować (zalecenia słabe): <ul style="list-style-type: none"> ○ leków stosowanych dostawowo: glikokortykosteroidów i kwasu hialuronowego, ○ analgetyków opioidowych. <p><u>Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego</u></p> <p>1. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecenia warunkowe (zalecenia słabe): <ul style="list-style-type: none"> ○ paracetamol, ○ doustne NLPZ, ○ miejscowe NLPZ, ○ tramadol, ○ glikokortykosteroidy w iniekcjach dostawowych. • nie powinno się stosować (zalecenia słabe): <ul style="list-style-type: none"> ○ siarczanu chondroityny, ○ glukozaminy, ○ kapsaicyny miejscowo. • nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ kwasu hialuronowego w iniekcjach dostawowych, duloksetyny i opioidowych leków przeciwbólowych <p><u>Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego</u></p> <p>1. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecenia warunkowe (zalecenia słabe): <ul style="list-style-type: none"> ○ paracetamol, ○ doustne NLPZ, ○ tramadol, ○ glikokortykosteroidy w iniekcjach dostawowych. • nie powinno się stosować (zalecenia słabe): <ul style="list-style-type: none"> ○ siarczanu chondroityny, ○ glukozaminy. • nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ NLPZ miejscowo, ○ kwasu hialuronowego w iniekcjach dostawowych, ○ duloksetyny, ○ analgetyków opioidowych.
<p style="text-align: center;">OARSI 2007, 2008, 2010, 2014</p>	<p><i>Osteoarthritis Research Society International</i> przedstawiło zalecenia dotyczące leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych i biodrowych: część I [OARSI 2007], część II [OARSI 2008], część III [OARSI 2010] oraz rekomendacje dotyczące leczenia niechirurgicznego choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego [OARSI 2014].</p> <p>1. Optymalne leczenie ChZS wymaga połączenia leczenia niefarmakologicznego z farmakologicznym.</p> <p>2. Leczenie niefarmakologiczne — edukacja chorych; ćwiczenia fizyczne; sprzęt (k jki); zmniejszenie masy ciała w przypadku osób otyłych lub z nadwagą; miejscowe stosowanie ciepłych okładów; przezskórna stymulacja nerwów.</p> <p>3. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paracetamol — (do 4 g/dzień) w leczeniu bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego; zalecany jako niepewny przy obecności chorób współistniejących, • NLPZ — stosowane w najniższej skutecznej dawce, przez jak najkrótszy czas; pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu pokarmowego powinni stosować selektywne inhibitory COX-2 lub nieselektywne NLPZ z IPP lub mizoprostol o działaniu gastroprotekcyjnym; NLPZ należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ lekarze przy wyborze dowolnego leku z grupy NLPZ powinni kierować się ogólnym profilem bezpieczeństwa produktu, zgodnie z informacjami o produkcie, oraz indywidualnymi czynnikami ryzyka pacjenta. ○ lekarze przepisujący lek nie powinni zmieniać NLPZ bez uważnego rozważenia ogólnego profilu bezpieczeństwa produktów i indywidualnych czynników ryzyka i preferencji pacjenta. <ul style="list-style-type: none"> • leki stosowane miejscowo (NLPZ i kapsaicyna) — skuteczna alternatywa dla substancji doustnych; miejscowe NLPZ szczególnie zalecane jako bezpieczne i lepiej tolerowane od NLPZ stosowanych doustnie, • opioidowe leki przeciwbólowe — doustne i przezskórne są rekomendowane jako niepewne ze względu na wysokie ryzyko działań niepożądanych, • iniekcje dostawowe kortykosteroidów — w przypadku pacjentów nie reagujących na leczenie doustne, • glukozamina i chondroityna — rekomendowane jako niepewne w działaniach objawowych i niezalecane jako leki modyfikujące. <p>Wytyczne OARSI z 2014 r. nie zalecają stosowania PPI z doustnymi NLPZ u osób bez ryzyka współistnienia chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienie, choroba sercowo-naczyniowa, niewydolność nerek, krwawienie z przewodu pokarmowego, depresja, ograniczenie aktywności fizycznej, w tym otyłość. W przypadku osób otrzymujących doustne, nioselektywne NLPZ z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia wymienionych chorób, zaleca się stosowanie przepisanych na receptę PPI, chociaż jednocześnie zdecydowanie odradza się stosowanie doustnych NLPZ u osób z wysokim ryzykiem współistnienia chorób towarzyszących.</p>
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)	
ASAS/EULAR 2010	<p>1. Leczenie ZZSK powinno zmierzać do zapewnienia możliwie najlepszej opieki i powinno być oparte na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza. Optymalna terapia wymaga łączenia metod farmakologicznych z niefarmakologicznymi.</p> <p>2. Leczenie zależy od obecności objawów choroby i stopnia ich nasilenia oraz od ogólnego stanu klinicznego chorego.</p> <p>4. Leczenie niefarmakologiczne — edukacja pacjenta; regularne ćwiczenia.</p> <p>5. Objawy pozastawowe i choroby współistniejące — często obserwowane objawy pozastawowe, takie jak łuszczyca czy zapalenie tęczówki, powinny być konsultowane z odpowiednimi specjalistami; zwiększone ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy.</p> <p>6. Niesteroidowe leki przeciwzapalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPLZ, w tym koksyby, są rekomendowane w I linii leczenia u chorych odczuwających ból oraz sztywność stawów, • leczenie ciągłe, a nie doraźne, preferowane jest u pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą, • wybierając NLPZ należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek.
ASAS/EULAR 2016	<p>U pacjentów cierpiących na ból i sztywność zaleca się stosowanie NLPZ jako leczenie pierwszego rzutu.</p> <p>Należy jednak wziąć pod uwagę potencjalne skutki uboczne NLPZ, zwłaszcza przy długotrwałym podawaniu. Dlatego też NLPZ należy przepisywać tylko wtedy, gdy pacjenci mają objawy. W przypadku pacjentów, którzy dobrze reagują na NLPZ, zalecana jest terapia ciągła, do maksymalnej tolerowanej dawki, przy uwzględnieniu ryzyka i korzyści stosowania.</p> <p>Dane z badań sugerują, że ciągłe stosowanie NLPZ u pacjentów z podwyższonym CRP powoduje zmniejszenie progresji uszkodzeń strukturalnych w kręgosłupie w porównaniu do stosowania tylko na żądanie.</p> <p>Jeśli objawy choroby powracają po przerwaniu lub zmniejszeniu dawki NLPZ, zaleca się ciągłe stosowanie.</p>
Zespół Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii 2008 (Wiland 2008)	<p>Leczenie farmakologiczne standardowe</p> <p>1. Lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nioselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor COX-2. U niektórych chorych w celu zmniejszenia bólu, gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane, do rozważenia pozostaje zastosowanie leków analgetycznych, takich jak paracetamol czy tramadolol.</p> <p>W przypadku wykazania nieskuteczności NLPZ w leczeniu objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych (podawanie przez przynajmniej 3 mies. oddzielnie co najmniej dwóch różnych NLPZ w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce) należy zakwalifikować pacjenta do leczenia biologicznego</p>
ACR/SAA/SPARTAN 2015	<p>Zalecenia ACR/SAA/SPARTAN dla chorych na ZZSK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu pacjentów z czynną formą ZZSK rekomenduje się stosowanie leków z grupy NLPZ, • u pacjentów z utrzymującą się czynną formą choroby pomimo stosowania NLPZ rekomenduje się zastosowanie inh bitorów TNF, • pacjentom z czynną formą ZZSK nie rekomenduje się żadnego konkretnego produktu leczniczego z grupy inh bitorów TNF, z wyjątkiem pacjentów z współistniejącym nieswoistym zapaleniem jelita lub nawracającym zapaleniem jelita, • chorym na ZZSK z współistniejącym nieswoistym zapaleniem jelita rekomenduje się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi będącymi inh bitorami TNF niż etanerceptem,

	<ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych z czynną formą ZZSK rekomenduje się leczenie ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami, • u dorosłych z czynną formą ZZSK rekomenduje się stosowanie fizjoterapii, • u dorosłych chorych na ZZSK z przewlekłym zapaleniem stawu biodrowego rekomenduje się całkowitą alloplastykę stawu biodrowego. <p>Warunkowo zaleca się ciągle leczenie NLPZ w ramach leczenia na żądanie. ACR/SAA/SPARTAN nie zaleca żadnego konkretnego NLPZ jako preferowanego wyboru.</p>
BSR/BHPR 2016	Konwencjonalna terapia spondyloartropatii osiowej, w tym ZZSK, obejmuje stosowanie NLPZ. Wytyczne zalecają biologiczne leczenie inhibitorami TNF-alfa jeżeli pomimo konwencjonalnej terapii (2 różne NLPZ, co najmniej 2 tygodnie każdy) utrzymuje się wysoka aktywność choroby.
NICE 2017	NLPZ zalecane są w najmniejszej skutecznej dawce pacjentom z bólem związanym z osiową spondyloartropatią (w tym ZZSK) przy uwzględnieniu odpowiedniej oceny klinicznej, ciągłego monitorowania czynników ryzyka i stosowaniu leczenia gastroprotekcyjnego. Jeżeli NLPZ przyjmowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodnie nie zapewnia odpowiedniego złagodzenia bólu, należy rozważyć przejście na inny NLPZ.
Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	
SIGN 2008	<p>W wytycznych opisano m.in. dostępne dowody wspierające strategie minimalizacji ryzyka w przypadku stosowania leków związanych z powikłaniami górnego odcinka przewodu pokarmowego. Leki, które zwiększają ryzyko powikłań górnego odcinka przewodu pokarmowego, powinny w miarę możliwości być podawane w monoterapii i przy najniższej skutecznej dawce, aby zminimalizować ryzyko powikłań.</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami powodującymi krwawienie, z ujemnym wynikiem testu na obecność <i>Helicobacter pylori</i>, stosujących NLPZ, kwas acetylosalicylowy lub inhibitora Cox-2 – zaleca się dodatkowo stosowanie inhibitorów pompy protonowej w zwykłej dawce dobowej. • U pacjentów, u których występuje ryzyko sercowo-naczyniowe, zaleca się stosowanie naproksenu z inhibitorem pompy protonowej w przypadku niepowodzenia alternatywnych terapii przeciwbólowych. • należy przerwać terapię aspiryną/NLPZ w przypadku wystąpienia krwawienia z wrzodu trawiennego.
ACG 2009	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania powikłaniom związanym z chorobą wrzodową spowodowaną stosowaniem NLPZ.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci wymagający leczenia NLPZ obarczeni wysokim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych (krwawienie wrzodowe w wywiadzie, czynniki ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych) powinni otrzymywać alternatywną terapię lub w przypadku konieczności leczenia przeciwzapalnego stosować inhibitory COX-2 oraz stosować dodatkowo mizoprostol lub IPP w wysokich dawkach [poziom dowodów 1, stopień zaleceń B]. 2. Pacjenci w grupie umiarkowanego ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych mogą być leczeni samym inhibitorem COX-2 lub tradycyjnymi NLPZ w połączeniu z mizoprostolem lub IPP [poziom dowodów 1, stopień zaleceń B]. 3. Pacjenci w grupie niskiego ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych (tj. bez czynników ryzyka) mogą być leczeni przy użyciu nieselektywnych NLPZ [poziom dowodów 1, stopień zaleceń A]. 4. Pacjenci, u których zaleca się stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych, wymagający również leczenia ASA w chorobach układu krążenia, mogą być leczeni naproksenem z mizoprostolem lub IPP [poziom dowodów 2, stopień zaleceń C]. 5. Pacjenci o umiarkowanym ryzyku powikłań żołądkowo-jelitowych, z wysokim ryzykiem powikłań układu krążenia, powinni być leczeni naproksenem z mizoprostolem lub IPP. Pacjenci w grupie wysokiego ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowymi oraz układu krążenia powinni unikać stosowania NLPZ oraz koksylów. W takim przypadku należy rozważyć terapię alternatywną [poziom dowodów 2, stopień zaleceń C]. 6. Wszyscy pacjenci, niezależnie od stopnia ryzyka powikłań, rozpoczynający długotrwałą terapię tradycyjnymi NLPZ powinni rozważyć przeprowadzenie testu na <i>H. pylori</i> (w przypadku pozytywnego wyniku powinni być leczeni w tym kierunku) [poziom dowodów 2, stopień zaleceń A].
ACG 2012	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z krwawieniem z wrzodów żołądka i dwunastnicy</p> <p>Długotrwałe zapobieganie nawracającym owrzodzeniom</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z krwawiącymi owrzodzeniami związanymi ze stosowaniem NLPZ należy starannie ocenić potrzebę stosowania tej grupy leków. U pacjentów, którzy muszą przyjmować NLPZ, zalecane są inhibitory COX-2 w najmniejszej skutecznej dawce w połączeniu z PPI (Silna rekomendacja).
KLRP/ESPCG 2016	<p>NLPZ powodują uszkodzenie błony śluzowej w każdym odcinku przewodu pokarmowego, niezależnie od sposobu i drogi podania leku.</p> <p>Częstość poważnych działań niepożądanych po NLPZ wzrasta z wiekiem. Bezpieczeństwo stosowania tych leków zależy od rodzaju preparatu.</p> <p>Najmniejsze ryzyko szkodliwego wpływu na błonę śluzową wykazują: ibuprofen, meloksykam, koksylby. Największe ryzyko szkodliwego wpływu na błonę śluzową wykazują: piroksykam, fenylobutazon, diklofenak, naproksen, ketoprofen.</p> <p>Leki zobojętniające i H2-RA łagodzą dolegliwości dyspeptyczne powodowane przez NLPZ i mogą stworzyć poczucie bezpieczeństwa.</p> <p>Każdego chorego leczonego długotrwałe NLPZ lub ASA z czynnikami ryzyka działania niepożądanego, u którego nie można odstawić leku lub zastąpić innym, mniej szkodliwym (np. paracetamolem, tramadolem), wskazane jest postępowanie zapobiegawcze. Postępowanie to polega na: stosowaniu preparatu o potencjalnie</p>

<p>najmniejszej toksyczności, przez krótki okres, w najmniejszych dawkach terapeutycznych, unikaniu łączenia kilku NLPZ, nieprzyjmowaniu NLPZ z glikokortykosteroidami i doustnymi antykoagulantami.</p> <p>W zapobieganiu powikłaniom po NLPZ, w tym u chorych stosujących kardioprotekcyjne dawki ASA, u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka i wymagających przewlekłego ich stosowania wskazane jest równoczesne stosowanie leku ochronnego.</p> <p>IPP w dawce podtrzymującej, która jest połową dawki standardowej, zmniejszają ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p>Zalecana dobową dawkę zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i jego rejestracją wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • omeprazol 20 mg, • pantoprazol 20 mg, • lanzoprazol 15 mg, • esomeprazol 20 mg. <p>Lekiem gastroprotektynym jest również mizoprostol, analog PGE2 (stosowany w 0,4– 0,8 mg/d w 2 lub 4 dawkach podzielonych). Lek ten jest mniej skuteczny i często wywołuje objawy niepożądane, np. biegunkę. H2-blokery mają słabsze od IPP działanie i nie są powszechnie stosowane w zapobieganiu powikłań po NLPZ.</p>
--

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjenckich. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
Argumenty „za” technologią wnioskowaną	<i>„Leki z tej grupy wykazują wiele działań niepożądanych. Grupą szczególnie narażoną na wystąpienie powikłań farmakoterapii są osoby starsze. W Wielkiej Brytanii przyczyną niemal ¼ wszystkich działań niepożądanych po stosowaniu leków są NLPZ. Ponad 80% wszystkich działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem NLPZ występuje w okresie pierwszych miesięcy leczenia. U 40% chorych stosujących NLPZ stwierdza się wrzody żołądka lub dwunastnicy. U chorych na chorobę zwyrodnieniową i RZS często występują działania niepożądane po NLPZ i dotyczą ok. 35% chorych. W Polsce ok. 20% chorych stosuje te leki w sposób ciągły przez ponad 5 lat, a do 3 lat ok. 30% chorych.”</i>
Argumenty „przeciw” technologii wnioskowanej	<i>„Nie widzę przeciwwskazań”.</i>
Własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii	<i>„Skojarzenie tych obu leków w jednej kapsułce zapobiega powikłaniom ze strony układu pokarmowego. Na skutek połączenia tych dwóch leków istnieje pewność, że chory nie zapomni wziąć leku blokującego pompę protonową. W Polsce tylko 60% chorych ma podawane NLPZ z lekami osłonowymi, co tym bardziej wspiera utrzymanie tego leku w proponowanej rejestracji. [...]”</i>
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>„Stosowane są tylko NLPZ, a najczęściej diklofenak”.</i>
Średni czas stosowania wnioskowanej technologii	<i>„NLPZ w ZZSKA są lekiem podstawowym i 100% chorych stosuje je przez wiele lat. Podobnie jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów (leczonych jest ok. 50% chorych).”</i>

Tabela 10. Stanowisko Stowarzyszenia „Reumatyków i ich Sympatyków im. Hanki Żechowskiej”

Organizacja pacjencka	Jolanta Grygielska Prezes Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków im. Hanki Żechowskiej
Problemy związane z aktualnym leczeniem	<i>„Przy długim stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych pojawiają się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego jako działania uboczne terapii”.</i>
Co mogłoby poprawić sytuację?	<i>„Ograniczenie dostępności niesteroidowych leków przeciwzapalnych bez recepty – leczenie dolegliwości bólowych i stanu zapalnego przez lekarza w miejsce samoleczenia bez kontroli”.</i>
Oczekiwania dotyczące wnioskowanej technologii	<i>„Zmniejszenie dolegliwości bólowych przy jednocześnie minimalizacji skutków ubocznych terapii w postaci dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego”</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>„Z uwagi na dużą liczbę niesteroidowych leków przeciwzapalnych dostępnych bez recepty istnieje zagrożenie przedawkowania tych leków w przypadku małej odporności na ból.”</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13) w leczeniu RZS, ChZS i ZZSK refundowanych jest obecnie 7 produktów leczniczych należących do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych zawierających diklofenak 75 mg. W zapobieganiu powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia refundowanych jest 31 produktów leczniczych zawierających omeprazol 20 mg, należących do grupy inhibitorów pompy protonowej.

Produkty zawierające diklofenak i omeprazol refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Diclofenacum								
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	141.1	3,94	4,14	5,26	3,84	50%	3,34
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	141.1	7,99	8,39	10,57	7,69	50%	6,73
DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	141.1	11,07	11,62	14,65	11,53	50%	8,89
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	141.1	6,74	7,08	9,26	7,69	50%	5,42
Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	141.1,	11,45	12,02	15,05	11,53	50%	9,29
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	141.1	3,94	4,14	5,26	3,84	50%	3,34
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	141.1	7,99	8,39	10,57	7,69	50%	6,73
Omeprazolom								
Agastin 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	7,81	8,20	11,60	11,60	50%	5,80
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	14 szt. (1 poj.po 14 szt.)	2.0	8,77	9,21	11,14	6,65	50%	7,82
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	2.0	15,98	16,78	20,18	13,30	50%	13,53
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	5,40	5,67	9,07	9,07	50%	4,54
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	5,67	5,95	9,35	9,35	50%	4,68
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	7,51	7,89	11,29	11,29	50%	5,65
Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	28 szt.	2.0	15,12	15,88	19,28	13,30	50%	12,63
Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	56 szt.	2.0	25,38	26,65	32,01	26,61	50%	18,71
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	56 szt.	2.0	10,80	11,34	16,70	16,70	50%	8,35
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	56 szt.	2.0	11,34	11,91	17,27	17,27	50%	8,64
Goprazol 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	2.0	8,31	8,73	12,13	12,13	50%	6,07
Helicid 20, kaps., 20 mg	14 szt. (but. 20 ml)	2.0	8,07	8,47	10,40	6,65	50%	7,08
Helicid 20, kaps., 20 mg	28 szt. (but. 40 ml)	2.0	16,42	17,24	20,64	13,30	50%	13,99
Agastin 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	29 szt.	2.0	39,64	41,62	48,77	42,77	50%	27,39
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	15 szt. (1 poj.po 14 szt.)	2.0	7,67	8,05	11,45	11,45	50%	5,73

Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	29 szt. (1 poj.po 28 szt.)	2.0	9,94	10,44	13,84	13,30	50%	7,19
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	6,70	7,04	10,44	10,44	50%	5,22
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	6,75	7,09	10,48	10,48	50%	5,24
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	7,82	8,21	11,61	11,61	50%	5,81
Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	28 szt.	2.0	8,26	8,67	12,07	12,07	50%	6,04
Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	56 szt.	2.0	15,55	16,33	19,73	13,30	50%	13,08
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	56 szt.	2.0	28,08	29,48	34,84	26,61	50%	21,54
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	56 szt.	2.0	16,63	17,46	20,86	13,30	50%	14,21
Goprazol 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	29 szt. (4 blist.po 7 szt.)	2.0	10,48	11,00	12,94	6,65	50%	9,62
Helicid 20, kaps., 20 mg	15 szt. (but. 20 ml)	2.0	14,63	15,36	18,76	13,30	50%	12,11
Helicid 20, kaps., 20 mg	29 szt. (but. 40 ml)	2.0	5,62	5,90	6,86	3,33	50%	5,20
Agastin 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	30 szt.	2.0	6,80	7,14	10,54	10,54	50%	5,27
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	16 szt. (1 poj.po 14 szt.)	2.0	10,80	11,34	14,74	13,30	50%	8,09
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (1 poj.po 28 szt.)	2.0	8,64	9,07	11,00	6,65	50%	7,68
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	12,58	13,21	16,61	13,30	50%	9,96
Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	2.0	22,68	23,81	29,17	26,61	50%	15,87

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

Grupa limitowa 141.1 - Niesteroïdowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne.

Grupa limitowa 2.0 - Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol przyjął terapię skojarzoną produktami leczniczymi diklofenaku i omeprazolu przyjmowanymi oddzielnie w takich samych dawkach jak dawki zawarte w złożonym produkcie leczniczym (tj. 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu).

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia skojarzona: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) przyjmowane oddzielnie	<p>„[...] Część produktów leczniczych z grupy NLPZ, w tym złożone produkty lecznicze zawierające diklofenak i lidokainę, mają inną drogę podania niż doustna — podawane są doodbytniczo lub pozajelitowo — co zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami i wytycznymi postępowania klinicznego [NICE 2014] sugeruje, że te produkty lecznicze nie zostaną zastąpione przez wnioskowany złożony produkt leczniczy podawany doustnie.</p> <p>W skład produktu leczniczego DicloDuo Combi wchodzi dwie substancje czynne: diklofenak oraz omeprazol. Obie te substancje czynne są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] oraz zgodnie z praktyką kliniczną stosowane w połączeniu w takich samych wskazaniach co wnioskowany produkt leczniczy.[...] Wytyczne NICE [NICE 2014, NICE 2015] zwracają również uwagę, że doustne NLPZ mają efekt przeciwbólowy o podobnej sile, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową w związku z czym przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek.</p> <p>[...] Produkty lecznicze z grupy NLPZ istotnie różnią się w zakresie bezpieczeństwa, szczególnie dla przewodu pokarmowego oraz dla układu krążenia. Wybór NLPZ musi być poparty gruntowną znajomością parametrów farmakokinetyczno-</p>	<p>Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).</p> <p>Substancje czynne wchodzące w skład produktu złożonego DicloDuo Combi są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Rekomendacje i wytyczne postępowania potwierdzają zasadność stosowania terapii skojarzonej NLPZ z IPP we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Nieuwzględnienie przez wnioskodawcę innych leków z grupy NLPZ i IPP jako technologii alternatywnych znajduje swoje uzasadnienie w wytycznych klinicznych, w których podkreślano, że wszystkie doustne NLPZ mają podobny efekt przeciwbólowy, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na</p>

	<p><i>farmakodynamicznych tej grupy leków, a także znajomością zależnych od pacjenta czynników, które mogą wpływać na bezpieczeństwo leczenia. Nie bez znaczenia jest także farmakoterapia stosowana w związku z chorobami współistniejącymi, z uwagi na konieczność oceny ryzyka interakcji. [...].</i></p> <p><i>Dokładnie tej samej natury argumenty dotyczą leków z grupy IPP. Jest to także zróżnicowana grupa leków i wybór konkretnego produktu leczniczego podyktowany jest względami klinicznymi, szczególnie należy podkreślić ryzyko interakcji bardzo odmienne dla omeprazolu (kompetycyjny inhibitor enzymów CYP 2C19 i 2C9) i innych leków z tej grupy. Wybór schematu terapeutycznego z zakresu terapii złożonej lekami z grupy NLPZ i IPP podyktowany jest licznymi kryteriami klinicznymi, tak więc nie oczekujemy zmiany leczenia dotychczasowymi substancjami czynnymi na złożony produkt leczniczy DicloDuo Combi® w przypadku jego refundacji. [...].</i></p> <p><i>Objęcie finansowaniem produktu leczniczego DicloDuo Combi® nie wprowadza więc nowego schematu terapeutycznego, a jedynie zwiększa wygodę stosowania połączenia obu leków z perspektywy pacjenta (oraz wpływa na konsekwencję finansowe z perspektywy płatnika). W związku z tym produkt złożony, będący przedmiotem wniosku, może zastąpić dotychczas stosowaną praktykę podawania składowych terapii oddzielnie. [...]</i></p> <p><i>Na podstawie powyższych przesłanek jako komparator dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol przyjęto terapię skojarzoną produktami leczniczymi diklofenaku i omeprazolu przyjmowanymi oddzielnie w takich samych dawkach jak dawki zawarte w złożonym produkcie leczniczym (tj. 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu)."</i></p>	<p>toksyczność sercowo-nerkową, a przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta.</p> <p>Diklofenak zaklasyfikowano do grupy NLPZ o największym ryzyku szkodliwego wpływu na błonę śluzową.</p>
--	---	--

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Nie ograniczono*	Brak	Brak
Interwencja	Złożony produkt leczniczy zawierający 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu	Brak	Dawkowanie zgodne z ChPL
Komparatory	Terapia złożona d klofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg), w której substancje te podawane były w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych	Brak	Brak
Punkty końcowe	W publikacji analizowano co najmniej jeden punkt końcowy dotyczący biorównoważności, skuteczności lub bezpieczeństwa	Brak	Brak
Typ badań	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe	Publikacje pogładowe i przeglądowe, listy do redakcji, analizy post-hoc, opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby.	Brak
Inne kryteria	Publikacja w języku polskim lub angielskim	Brak	Brak

* Przegląd systematyczny nie został ograniczony pod względem populacji jedynie do populacji objętej wnioskiem, ponieważ uwzględniono możliwość włączenia badań oceniających punkty końcowe związane z biorównoważnością (złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol względem tych substancji podawanych w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych), wykonywanych na zdrowych ochotnikach.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Cochrane Library, EMBASE (Elsevier) oraz MEDLINE (PubMed). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 5 września 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących problemu zdrowotnego i ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1 marca 2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Nie odnaleziono również badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w populacji pacjentów objętej wnioskowanym wskazaniem.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono pięć raportów z badań, dotyczących biorównoważności przeprowadzonych na zdrowych pacjentach:

[Redacted]

Badania były [redacted] badaniami typu *equivalence* (testującymi hipotezę o biorównoważności badanych leków). Wszystkie badania były badaniami [redacted]

We wszystkich badaniach interwencją stanowiło stosowanie raz dziennie złożonego produktu leczniczego zawierającego 75 mg diklofenaku oraz 20 mg omeprazolu, natomiast komparatorem była terapia złożona diklofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg) podawanych oddzielnie raz na dobę. [redacted]

Do badań **włączano** [redacted]

Średnia wieku pacjentów włączonych do badań [redacted] a średnia wartość BMI [redacted]

Punkty końcowe oceniane w badaniach nie różniły się w znaczący sposób. W badaniu DIOM-PBE-04-TMW/12 oceniano punkty końcowe dotyczące [redacted]

Jedną z najważniejszych zidentyfikowanych różnic jest horyzont badania, który w badaniu DIOM-BEMD-06-TMW/12 był [redacted]

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe														
DIOM-BEFI-02-TMW/12 Źródło finansowania: [redacted]	Liczba ośrodków: [redacted] Liczba ramion: [redacted] Randomizacja: [redacted] Zaślepienie: [redacted] Typ hipotezy: <i>equivalence</i> Okres obserwacji: [redacted] Interwencja: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) stosowane w postaci produktu złożonego Komparator: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) stosowane w osobnych kapsułkach Metoda dawkowania: [redacted]	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba uczestników, N</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek, lata (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Płeć męska, N (%)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średnia waga, kg (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średni wzrost, cm (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m² (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka		Liczba uczestników, N	[redacted]	Średni wiek, lata (SD)	[redacted]	Płeć męska, N (%)	[redacted]	Średnia waga, kg (SD)	[redacted]	Średni wzrost, cm (SD)	[redacted]	BMI, kg/m ² (SD)	[redacted]	[redacted]
Charakterystyka																	
Liczba uczestników, N	[redacted]																
Średni wiek, lata (SD)	[redacted]																
Płeć męska, N (%)	[redacted]																
Średnia waga, kg (SD)	[redacted]																
Średni wzrost, cm (SD)	[redacted]																
BMI, kg/m ² (SD)	[redacted]																

<p>DIOM-BEMD-06-TMW/12</p> <p>Źródło finansowania: [redacted]</p>	<p>Liczba ośrodków: [redacted] Liczba ramion: [redacted] Randomizacja: [redacted] Zaślepienie: [redacted]</p> <p>Typ hipotezy: <i>equivalence</i> Okres obserwacji: [redacted]</p> <p>Interwencja: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) stosowane w postaci produktu złożonego Komparator: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) stosowane w osobnych kapsułkach Metoda dawkowania: [redacted]</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba uczestników, N</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek, lata (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Płeć męska, N (%)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średnia waga, kg (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średni wzrost, cm (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m2 (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka		Liczba uczestników, N	[redacted]	Średni wiek, lata (SD)	[redacted]	Płeć męska, N (%)	[redacted]	Średnia waga, kg (SD)	[redacted]	Średni wzrost, cm (SD)	[redacted]	BMI, kg/m2 (SD)	[redacted]	<p>[redacted]</p>
Charakterystyka																	
Liczba uczestników, N	[redacted]																
Średni wiek, lata (SD)	[redacted]																
Płeć męska, N (%)	[redacted]																
Średnia waga, kg (SD)	[redacted]																
Średni wzrost, cm (SD)	[redacted]																
BMI, kg/m2 (SD)	[redacted]																
<p>DIOM-BESD-03-TMW/12</p> <p>Źródło finansowania: [redacted]</p>	<p>Liczba ośrodków: [redacted] Liczba ramion: [redacted] Randomizacja: [redacted] Zaślepienie: [redacted]</p> <p>Typ hipotezy: <i>equivalence</i> Okres obserwacji: [redacted]</p> <p>Interwencja: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) stosowane w postaci produktu złożonego Komparator: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) stosowane w osobnych kapsułkach Metoda dawkowania: [redacted]</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba uczestników, N</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek, lata (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Płeć męska, N (%)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średnia waga, kg (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średni wzrost, cm (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m2 (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka		Liczba uczestników, N	[redacted]	Średni wiek, lata (SD)	[redacted]	Płeć męska, N (%)	[redacted]	Średnia waga, kg (SD)	[redacted]	Średni wzrost, cm (SD)	[redacted]	BMI, kg/m2 (SD)	[redacted]	<p>[redacted]</p>
Charakterystyka																	
Liczba uczestników, N	[redacted]																
Średni wiek, lata (SD)	[redacted]																
Płeć męska, N (%)	[redacted]																
Średnia waga, kg (SD)	[redacted]																
Średni wzrost, cm (SD)	[redacted]																
BMI, kg/m2 (SD)	[redacted]																
<p>DIOM-PBE-01-TMW/11</p> <p>Źródło finansowania: [redacted]</p>	<p>Liczba ośrodków: [redacted] Liczba ramion: [redacted] Randomizacja: [redacted] Zaślepienie: [redacted]</p> <p>Typ hipotezy: <i>equivalence</i> Okres obserwacji: [redacted]</p> <p>Interwencja: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) stosowane w postaci produktu złożonego Komparator: diklofenak (75 mg) + omeprazol (20 mg) stosowane w osobnych kapsułkach Metoda dawkowania: [redacted]</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba uczestników, N</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek, lata (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Płeć męska, N (%)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średnia waga, kg (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Średni wzrost, cm (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m2 (SD)</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka		Liczba uczestników, N	[redacted]	Średni wiek, lata (SD)	[redacted]	Płeć męska, N (%)	[redacted]	Średnia waga, kg (SD)	[redacted]	Średni wzrost, cm (SD)	[redacted]	BMI, kg/m2 (SD)	[redacted]	<p>[redacted]</p>
Charakterystyka																	
Liczba uczestników, N	[redacted]																
Średni wiek, lata (SD)	[redacted]																
Płeć męska, N (%)	[redacted]																
Średnia waga, kg (SD)	[redacted]																
Średni wzrost, cm (SD)	[redacted]																
BMI, kg/m2 (SD)	[redacted]																

Tabela 16. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

Punkt końcowy	Definicja
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich badaniach oceniono na niskie.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane we włączonych badaniach

Badanie	DIOM-PBE-01-TMW/11	DIOM-PBE-04-TMW/12	DIOM-BEFI-02-TMW/12	DIOM-BEMD-06-TMW/12	DIOM-BESD-03-TMW/12
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zasłepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównujących złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie pod względem skuteczności (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej). Ograniczeniem niniejszej analizy jest także brak badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w populacji pacjentów objętej wnioskowanym wskazaniem. [...]”

Pewnym ograniczeniem analizy są również [REDACTED] badań włączonych do niniejszego przeglądu. Wiąże się to ze specyfiką włączonych badań, które są badaniami typu [REDACTED], a więc badaniami testującymi hipotezę o [REDACTED] badanych leków. Pomiędzy badaniami nie ma jednak znaczącej różnicy [REDACTED], w związku z tym wspomniane parametry nie obniżają wartości przeprowadzonych metaanaliz.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Agencja potwierdza, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań zaprojektowanych do oceny złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w populacji pacjentów objętej wnioskowanym wskazaniem. Analizę kliniczną oparto na niepublikowanych raportach z badań oceniających biorównoważność porównywanych form podawania diklofenaku i omeprazolu w populacji zdrowych pacjentów.
2. Nie odnaleziono ponadto badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w jednej kapsułce z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Przedstawione przez wnioskodawcę publikacje były raportami z jednośrodkowych badań typu *equivalence* (testującymi hipotezę o biorównoważności badanych leków).
3. Brak jest badań zaprojektowanych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol. Jednak, jak wskazuje wnioskodawca, „dla niniejszej analizy istotne było przedstawienie dowodów biorównoważności, w celu określenia konsekwencji łącznego podawania obu substancji”. Wiąże się to z faktem, że zarówno diklofenak, jak i omeprazol, posiadają udowodnioną

skuteczność oraz znany profil bezpieczeństwa na podstawie wyników wielu badań przeprowadzonych dla każdej z tych substancji oddzielnie. Stanowisko wnioskodawcy znalazło potwierdzenie w wytycznych praktyki klinicznej oraz dokumentacji rejestracyjnej preparatu DicloDuo przedstawionej przez URPL, w którym zawarto informację, że „korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem diklofenaku w leczeniu bólu i zapalenia w przebiegu RZS, choroby zwyrodnieniowej stawów i ZZSK badano w ramach wielu badań klinicznych; jak wynika z całości zgromadzonych danych, stosowanie diklofenaku stanowi opcję terapeutyczną w wielu przypadkach zapalnych chorób przebiegających z bólem. Skuteczność diklofenaku w leczeniu określonych chorób została już podsumowana w licznych artykułach przeglądowych, monografiach i opisach leku, dzięki czemu można ją uznać za ugruntowaną. Korzystny wpływ diklofenaku został potwierdzony dzięki długoterminowemu doświadczeniu klinicznemu na przestrzeni około 30 lat oraz opublikowanym dowodom dotyczącym stosowania diklofenaku. Omeprazol to lek dobrze zbadany, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, o udowodnionej skuteczności w leczeniu i profilaktyce uszkodzenia przewodu pokarmowego wywołanego przez NLPZ. Ponieważ omeprazol jest dostępny na rynku od ponad 20 lat, a jego bezpieczeństwo i skuteczność zostały dogłębnie zbadane, w literaturze znaleźć można wystarczające dowody potwierdzające jego ugruntowany profil”. [Źródło: URPL, Plan zarządzania ryzykiem]

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Brak

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy biorównoważności

Analiza biorównoważności przedstawiona przez wnioskodawcę polegała na analizie jakościowej oraz ilościowej danych dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol.

Zarówno analiza jakościowa, jak i wyniki przeprowadzonych metaanaliz wykazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:



Wyniki przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono syntetycznie poniżej

Tabela 18. Zestawienie wyników metaanaliz dotyczących biorównoważności

Punkt końcowy	Wynik porównania: MD (95% CI), p	
	Na czczo	Po posiłku
Diklofenak		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Omeprazol		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

CI - przedział ufności; MD - różnica średnich; p - wartość p

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic częstości występowania wszystkich raportowanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi: [redacted]

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona†, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD‡)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DIOM-BEFI-02-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DIOM-BESD-03-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DIOM-BEFI-02-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DIOM-BEMD-06-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DIOM-BEFI-02-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DIOM-BESD-03-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	DIOM-BEFI-02-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia, aseptyczne zapalenie opon mózgowych (w szczególności u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) z objawami takimi jak sztywność karku, bóle głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja. Splątanie, omamy, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia i senność, zaburzenia smaku, drżenia, drgawki, niepokój, zaburzenia krążenia mózgowego.	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (nieostre widzenie), podwójne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego.	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy.	Często
	Zaburzenia słuchu, szumy uszne.	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Obrzęki.	Rzadko
	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca.	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niewielkie podwyższenie ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych naczyń tętniczych (na przykład zawału serca lub udaru mózgu).	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma (w tym duszność).	Rzadko
Zapalenie płuc.		Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, wzdęcia, utrata apetytu.	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty krwawe, krwotoczna biegunka, smoliste stolce, owrzodzenie przewodu pokarmowego (z krwawieniem lub perforacją bądź bez takich powikłań), wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, które mogą mieć następstwa śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku.	Rzadko
	Nasilenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego i Crohna, zaparcia, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące przelyku, struktury błoniaste w jelitach, zapalenie trzustki.	Bardzo rzadko
	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.	Często
	Żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby (w izolowanych przypadkach piorunujące).	Rzadko
	Martwica wątroby, niewydolność wątroby.	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka.	Często
	Pokrzywka.	Rzadko
	Nadwrażliwość na światło, wykwity skórne, zmiany pęcherzowe, wyprysk, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna naskórka (zespół Lyella), wypadanie włosów, złuszczone zapalenie skóry, plamica, plamica alergiczna, świąd.	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nefrotoksyczność o różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, białkomocz, martwica brodawek nerkowych, zespół nerczycowy, ostra niewydolność nerek, zaburzenia układu moczowego (np. krwiomocz).	Bardzo rzadko

o Omeprazol

Najczęstsze działania niepożądane występujące u pacjentów stosujących omeprazol obejmują bóle głowy, bóle brzucha, zaparcia, biegunkę, wzdęcia i nudności/wymioty.

Działania niepożądane wymienione poniżej zidentyfikowano lub podejrzewano w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz po dopuszczeniu tego produktu leczniczego do obrotu. Żadne z tych działań nie było zależne od dawki.

Tabela 21. Działania niepożądane zidentyfikowane lub podejrzewane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz po dopuszczeniu tego produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość	Rzadko
	Agranulocytoza, pancytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia	Rzadko
	Hipomagnezemia, ciężka hipomagnezemia, która może prowadzić do hipokalcemii	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niezbyt często
	Pobudzenie, splątanie, depresja	Rzadko
	Agresja, omamy	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Często
	Zawroty głowy, parestezie, senność	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Rzadko

Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnaka	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)	Często
	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego	Rzadko
	M kroskopowe zapalenie jelita grubego	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Rzadko
	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	Niezbyt często
	Łysienie, nadwrażliwość na światło	Rzadko
	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka	Bardzo rzadko
	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Śródmiąższowe zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie w okolicy biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa	Niezbyt często
	Bóle stawów, bóle mięśni	Rzadko
	Oslabienie mięśni	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomasia	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	Niezbyt często
	Zwiększona potliwość	Rzadko

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronie URPL, EMA oraz FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów złożonych zawierających diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi).

4.3. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Nie odnaleziono również badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w populacji pacjentów objętej wnioskowanym wskazaniem.

Analizę kliniczną Wnioskodawcy oparto na 5 niepublikowanych raportach z badań oceniających biorównoważność złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak oraz omeprazol w jednej tabletkie w porównaniu z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w populacji zdrowych pacjentów. Wszystkie badania były badaniami [redacted]

[redacted] We wszystkich badaniach interwencję stanowiło stosowanie raz dziennie złożonego produktu leczniczego zawierającego 75 mg diklofenaku oraz 20 mg omeprazolu, natomiast komparatorem była terapia złożona diklofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg) podawanych oddzielnie raz na dobę.

Wyniki analizy biorównoważności wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie wszystkich analizowanych parametrów farmakokinetycznych.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic częstości występowania wszystkich raportowanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi: [redacted]

Zgodnie z ChPL DicloDuo Combi, najczęściej występujące działania niepożądane u pacjentów stosujących diklofenak dotyczyły przewodu pokarmowego, natomiast stosowanie omeprazolu związane było

z występowaniem bólów głowy oraz działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (ból brzucha, zaparcia, biegunkę, wzdęcia i nudności/wymioty).

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku DicloDuo Combi (złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol) finansowaniem ze środków publicznych w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów CMA (ze względu na wykazaną w analizie klinicznej biorównoważność porównywanych interwencji).

Porównywane interwencje

Z uwagi na to, iż wnioskowany produkt leczniczy DicloDuo Combi jest połączeniem dwóch substancji czynnych: diklofenaku i omeprazolu, technologią alternatywną wybraną przez wnioskodawcę są te same substancje czynne w dawce odpowiadającej preparatowi złożonemu, czyli 75 mg dla diklofenaku i 20 mg dla omeprazolu, ale podawane oddzielnie.

Perspektywa

NFZ oraz wspólna (założono 50% odpłatność za lek).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont czasowy.

Model

Wszystkie obliczenia zostały wykonane w programie MS Excel. Uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych technologii, tj. produktu leczniczego DicloDuo Combi oraz diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Schematy dawkowania leków przyjęto zgodnie z ich ChPL (opis oszacowań kosztowych opisano w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na przyjętą technikę analityczną oraz wykazaną biorównoważność założono taką samą skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii.

Uwzględnione koszty

Koszt wnioskowanego leku DicloDuo Combi przyjęto na podstawie danych wnioskodawcy, przy zakładanym poziomie odpłatności wynoszącym 50%.

Koszty komparatora (diklofenaku i omeprazolu podawanych osobno) oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 r. Ze względu na dużą liczbę refundowanych produktów leczniczych zawierających diklofenak oraz leków zawierających omeprazol, w analizie wykorzystano średni koszt stosowania tych substancji ważony wielkością sprzedaży. Aby oszacować udziały w rynku posłużono się danymi dotyczącymi miesięcznej sprzedaży refundowanych opakowań produktów leczniczych zawierających diklofenak 75 mg oraz omeprazol 20 mg znajdujących się na jednym paragonie ().

Ze względu na brak wyraźnych tendencji w strukturze rynku poszczególnych opakowań założono, że średni koszt technologii alternatywnej nie zmienia się w czasie.

Koszty podania nie występują, a koszty monitorowania nie są różniące w przypadku omawianych technologii wobec czego nie zostały uwzględnione w analizie. Ze względu na wykazaną w analizie klinicznej biorównoważność, do analizy nie włączono również kosztów leczenia działań niepożądanych.

Dyskontowanie

W związku z tym, iż horyzont czasowy niniejszej analizy jest krótszy niż rok (30 dni), nie dyskontowano ani kosztów ani efektów.

Zestawienie wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Zestawienie parametrów przyjętych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Źródło
Analiza podstawowa			
Horyzont czasowy	30 dni		Na podstawie opinii eksperta
Koszt mg DicloDuo Combi bez RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]	Założenie wnioskodawcy
Koszt mg DicloDuo Combi z RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]	Założenie wnioskodawcy
Koszt mg diklofenaku [PLN]	[redacted]	[redacted]	Średni koszt oszacowany na podstawie danych [redacted] i obwieszczenia MZ
Koszt mg omeprazolu [PLN]	[redacted]	[redacted]	Średni koszt oszacowany na podstawie danych [redacted] i obwieszczenia MZ
Analiza wrażliwości			
Scenariusz A			
Koszt mg diklofenaku [PLN]	0,0026	0,0062	Oszacowanie na podstawie danych [redacted] i obwieszczenia MZ
Koszt mg omeprazolu [PLN]	0,0093	0,0186	Oszacowanie na podstawie danych [redacted] i obwieszczenia MZ
Scenariusz B			
Koszt mg diklofenaku [PLN]	0,0026	0,0067	Oszacowanie na podstawie danych [redacted] i obwieszczenia MZ
Koszt mg omeprazolu [PLN]	0,0119	0,0373	Oszacowanie na podstawie danych [redacted] i obwieszczenia MZ
Scenariusz C			
Koszt mg diklofenaku [PLN]	0,0026	0,0066	Oszacowanie na podstawie danych NFZ styczeń-październik 2017 r. i obwieszczenia MZ
Koszt mg omeprazolu [PLN]	0,0116	0,0309	Oszacowanie na podstawie danych NFZ styczeń-październik 2017 r. i obwieszczenia MZ

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej. W nawiasie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	Preparat złożony - DicloDuo Combi	Terapia złożona - diklofenak + omeprazol	Różnica
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (całkowite)	■ (■)	■	■ (■)
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
Koszty leków (całkowite)	■ (■)	■	■ (■)

Jedynym kosztem różniącym porównywane interwencje był koszt produktów leczniczych. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu złożonego DicloDuo Combi w miejsce diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie jest tańsze z perspektywy NFZ o ■ PLN (■ PLN z RSS), a z perspektywy wspólnej droższe o ■ PLN (■ PLN z RSS) w 30-dniowym horyzoncie czasowym.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż niniejsza analiza ekonomiczna przedstawiona jest w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano poprzez zrównanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii do kosztu stosowania komparatora (tj. różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero), co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. Cenę progową oszacowano jedynie dla wariantu wspólnego. Natomiast z perspektywy NFZ koszt DicloDuo Combi jest niższy od kosztu komparatora bez względu na wnioskowaną cenę zbytu netto.

Wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania preparatu złożonego DicloDuo Combi jest równy kosztowi terapii złożonej z diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie wynosi ■ PLN (■ PLN z RSS) z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest niższa od ceny wnioskowanej, która wynosi ■ PLN.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ niepewnych parametrów jakimi były koszty komparatora (diklofenaku i omeprazolu podawanych osobno). Rozważano trzy scenariusze:

- Scenariusz A – przyjęto najmniejszy koszt za mg diklofenaku i omeprazolu spośród aktualnie refundowanych produktów;
- Scenariusz B – uwzględniono koszt za mg diklofenaku i omeprazolu według produktu leczniczego o największym udziale w rynku na podstawie ■;
- Scenariusz C – przyjęto średni koszt diklofenaku i omeprazolu ważony wielkością sprzedaży, która została oszacowana na podstawie danych NFZ.

Wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości. W nawiasie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	Preparat złożony - DicloDuo Combi	Terapia złożona - diklofenak + omeprazol	Różnica
Scenariusz A			
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (całkowite)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
Koszty leków (całkowite)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN	[redacted]	-	-
Scenariusz B			
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (całkowite)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
Koszty leków (całkowite)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN	[redacted]	-	-
Scenariusz C			
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (całkowite)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
Koszty leków (całkowite)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN	[redacted]	-	-

CZN – cena zbytu netto

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od analizowanych scenariuszy wnioskowany produkt leczniczy jest tańszy od komparatora z perspektywy płatnika publicznego o [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) w 30-dniowym horyzoncie czasowym. Natomiast w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) w każdym ze scenariuszy oceniany produkt leczniczy okazał się droższy od terapii złożonej o [redacted] PLN ([redacted] PLN w wariancie z RSS). Żaden z testowanych wariantów nie wpłynął na wnioskowanie z analizy.

Dodatkowo dla każdego wariantu analizy wrażliwości oszacowano progową cenę zbytu netto, która w każdym scenariuszu była niższa od wnioskowanej ceny.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną interwencję porównano do terapii złożonej z substancji czynnych wchodzących w skład DicloDuo Combi, ale podawanych oddzielnie.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów ze względu na wykazaną w analizie klinicznej wnioskodawcy biorównoważność wnioskowanego leku i wybranej technologii alternatywnej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wyniki oszacowano dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) z uwagi na współpłacenie świadczeniobiorców (zakładana 50% odpłatność).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd.	W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykazano biorównoważność DicloDuo Combi względem komparatora.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Wybrana długość horyzontu czasowego związana jest z szacowanym czasem leczenia DicloDuo Combi, nieprzekraczającym 30 dni. Natomiast według eksperta, od którego Agencja otrzymała opinię większość pacjentów z ZZSK i RZS stosuje leki z grupy NLPZ przez wiele lat (patrz rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania..). Ze względu na stałość w czasie uwzględnionych kosztów, długość horyzontu nie jest czynnikiem wpływającym na wnioskowanie z analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dla horyzontu czasowego poniżej 1 roku nie dyskontuje się kosztów i efektów (w tym przypadku horyzont czasowy wynosi 30 dni).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie było konieczności przeprowadzania przeglądu użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ różnych wariantów kosztowych komparatora na końcowe wyniki.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów. W związku z założeniem o braku różnic w skuteczności klinicznej między interwencjami (udowodnioną biorównoważnością), technikę analityczną wybraną przez wnioskodawcę należy uznać za uzasadnioną.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto 30-dniowy horyzont czasowy ze względu na czas stosowania terapii DicloDuo Combi (nieprzekraczający 30 dni na podstawie opinii eksperta). Natomiast według Konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii pacjenci z ZZSK i RZS mogą stosować niesteroidowe leki przeciwzapalne przez wiele lat: „NLPZ w ZZSK są lekiem podstawowym i 100% pacjentów stosuje je przez wiele lat. Podobnie jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowym zapaleniu stawów (leczonych jest około 50% chorych)”. Wytyczne (m.in. EULAR, NICE) z kolei zalecają stosowanie NLPZ przez możliwie jak najkrótszy czas. Biorąc pod uwagę przyjętą technikę analityczną, tj. minimalizację kosztów oraz stałość w czasie uwzględnionych w analizie kosztów, horyzont czasowy nie ma wpływu na wyniki analizy. Warto jednak mieć na uwadze niepewność tego parametru.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Pewnym ograniczeniem jest konserwatywne pominięcie efektów klinicznych (...) Wyniki analizy klinicznej (...) wykazały biorównoważność interwencji i komparatora, przez co zakładać można ich równą teoretyczną skuteczność. Z drugiej strony wygoda stosowania z dużym prawdopodobieństwem przełoży

się na lepsze stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza (...) więc i na większą skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.”

- „Pewnym ograniczeniem jest również brak możliwości porównania wyników niniejszej analizy z danymi literaturowymi – nie odnaleziono żadnych analiz przeprowadzonych dla wnioskowanej interwencji”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W przedłożonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie koszty stosowanych produktów leczniczych – ocenianego preparatu złożonego DicloCuo Combi oraz terapii złożonej z diklofenaku i omeprazolu. Koszt komparatora oszacowano w oparciu o średnią cenę za mg substancji czynnych ważonej udziałem w rynku () poszczególnych refundowanych produktów leczniczych. Dane rynkowe NFZ testowano w analizie wrażliwości i dały one zbliżone wyniki jak w przypadku wariantu podstawowego, uwzględniającego . Zdaniem analityków Agencji wartości kosztów zostały oszacowane prawidłowo.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ niepewnych danych jakimi były koszty stosowania technologii alternatywnej. W opinii Analityków zakres testowanych wariantów był wystarczający.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zaznaczył, iż model wykorzystany w analizie został poddany walidacji wewnętrznej przez wprowadzanie wartości zerowych oraz zrównanie wartości parametrów wejściowych dla porównywanych technologii.

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji wnioskodawca dokonał wyszukiwania analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Ostatecznie nie włączono żadnej z odnalezionych analiz.

Ze względu na wybraną technikę analizy w postaci minimalizacji kosztów oraz brak długoterminowych badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji i komparatora, nie można było przeprowadzić walidacji zewnętrznej modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wnioskodawcy informacje. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W AE wnioskodawcy poprzez przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów porównano koszty stosowania produktu złożonego DicloDuo Combi (zawierającego diklofenak 75 mg i omeprazol 20 mg) z refundowaną terapią złożoną z tych samych substancji czynnych w takiej samej dawce ale podawanych osobno. W analizie wykazano, że z perspektywy płatnika publicznego wnioskowana interwencja jest tańsza od technologii alternatywnej o PLN (PLN z RSS) przy uwzględnieniu 30-dniowego horyzontu czasowego. Natomiast w perspektywie wspólnej preparat DicloDuo Combi okazał się interwencją droższą o PLN (PLN z RSS). Analiza progowa z perspektywy wspólnej wykazała, iż zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto jest wyższa od ceny progowej. Natomiast w perspektywie NFZ wyznaczenie ceny progowej nie było możliwe (bez względu na proponowaną CZN wnioskowany lek jest tańszy z perspektywy płatnika publicznego).

Ze względu na udowodnioną w analizie klinicznej biorównoważność porównywanych technologii, wybór techniki analitycznej należy uznać za poprawny.

Porównując koszty wnioskowanej technologii do terapii złożonej z produktów o najniższym koszcie za DDD spośród pozostałych NLPZ i IPP finansowanych na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 lutego 2018 r., wnioskowanie z analizy ekonomicznej nie zmienia się - DicloDuo Combi pozostaje technologią tańszą w perspektywie NFZ oraz droższą w perspektywie wspólnej.

Istnieje niepewność co do poprawności przyjętego w analizie wnioskodawcy czasu leczenia DicloDuo Combi, a co za tym idzie co do horyzontu czasowego analizy. Założenie dotyczące 30-dniowej terapii przyjęto na podstawie opinii jednego eksperta. Natomiast konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii stwierdził, że leczenie NLPZ może trwać nawet kilka lat. Wytyczne z kolei zalecają stosowanie NLPZ przez możliwie jak najkrótszy czas. Należy nadmienić, że parametr ten wydaje się nie mieć wpływu na wnioskowanie z analizy ekonomicznej (uwzględnione koszty są stałe w czasie). Analitycy zwracają jedynie uwagę na niepewność w tym aspekcie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

„Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku DicloDuo Combi® (złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol) finansowaniem w ramach istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne”, w refundacji aptecznej, na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz na wydatki z perspektywy wspólnej — płatnika publicznego i pacjentów”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. W związku z współpłaceniem wnioskodawca przeprowadził także analizę z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

2 lata (lipiec 2018 – czerwiec 2020).

Porównywane scenariusze

Scenariusz istniejący: zakłada brak refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi w ramach istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne”.

Scenariusz nowy: zakłada refundację produktu leczniczego DicloDuo Combi w ramach istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne”, w ramach refundacji aptecznej.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty zastosowania diklofenaku i omeprazolu (w formie jednotabletkowej - DicloDuo Combi oraz dwutabletkowej gdy składowe są podawane oddzielnie), wynikające z ich zużycia w porównywanych scenariuszach. Pozostałe koszty (działania niepożądane, koszty monitorowania i podania) wnioskodawca uznał za nieróżniące.

Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy w wariantach skrajnych (minimalny i maksymalny) zależnych od wielkości populacji. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka dla każdego z analizowanych scenariuszy (nowy, istniejący i inkrementalny).

W scenariuszu minimalnym założono przejęcie [] populacji obecnie leczonej refundowaną terapią złożoną z diklofenaku i omeprazolu stosowanymi osobno w dawkach jednakowych jak w DicloDuo Combi. Dodatkowo założono, że wielkość populacji docelowej w kolejnych latach analizy nie ulegnie zmianie.

W scenariuszu maksymalnym założono przejęcie [] populacji obecnie leczonej refundowaną terapią złożoną z diklofenaku i omeprazolu stosowanymi osobno w dawkach jednakowych jak w DicloDuo Combi. Dodatkowo założono, że utrzymany zostanie trend wzrostowy dla populacji stosującej terapię złożoną z diklofenaku i omeprazolu, podawanych osobno w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym DicloDuo Combi oraz założono, że wielkość populacji stosującej obecnie produkt leczniczy DicloDuo Combi będzie wzrastać w czasie zgodnie z trendem zaobserwowanym na podstawie danych NFZ.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w ChPL DicloDuo Combi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego DicloDuo Combi, produkt leczniczy DicloDuo Combi zarejestrowany jest we wskazaniu: *objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).*

Podczas szacowania populacji docelowej wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- pacjenci którzy przejdą na terapię produktem leczniczym DicloDuo Combi, to pacjenci, którzy obecnie leczeni są terapią złożoną z diklofenaku 75 mg i omeprazol 20 mg;
- założono brak możliwości stosowania produktu leczniczego DicloDuo Combi przez pacjentów, u których optymalna dawka diklofenaku lub omeprazolu różni się od zawartej w DicloDuo Combi;
- pacjenci, u których stosuje się inne NLPZ lub inne inhibitory pompy protonowej (IPP) niż diklofenak lub omeprazol, nie będą rozważali stosowania DicloDuo Combi w przypadku refundacji tego leku;
- założono, że objęcie refundacją produktu leczniczego DicloDuo Combi nie wpłynie na zmianę liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia NLPZ + IPP;
- w kolejnych latach analizy struktura sprzedaży poszczególnych refundowanych produktów leczniczych zawierających diklofenaku 75 mg i omeprazol 20 mg nie zmieni się.

W analizie wpływu na budżet populację docelową stanowią pacjenci którzy aktualnie leczeni są terapią złożoną z diklofenaku 75 mg i omeprazol 20 mg. Populację docelową oszacowano na podstawie danych sprzedażowych (za okres od października 2015 r. do września 2017 r.) uzyskanych od [redacted] dotyczących miesięcznej liczby refundowanych opakowań doustnych produktów leczniczych zawierających diklofenak w dawce 75 mg oraz produktów leczniczych zawierających omeprazol w dawce 20 mg znajdujących się na jednej recepcie. Wnioskodawca na podstawie powyższych danych przyjął stałą w czasie liczbę pacjentomiesięcy na terapii złożonej z diklofenaku i omeprazolu (scenariusz minimalny) albo utrzymał zaobserwowany w danych [redacted] trend wzrostowy, co przekładało się na wzrost liczby pacjentów (scenariusz podstawowy i maksymalny).

W scenariuszu nowym przyjęto, że produkt leczniczy DicloDuo Combi przejmie część rynku obecnie refundowanych leków stosowanych w terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie, w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym DicloDuo Combi. Na podstawie opinii eksperta założono, że produkt leczniczy DicloDuo Combi przejmie [redacted] obecnego rynku leków refundowanych.

Ponadto w scenariuszu istniejącym i nowym uwzględniono populację pacjentów, obecnie stosującą złożony produkt leczniczy DicloDuo Combi na podstawie art. 46 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych (...), która będzie stała w czasie (scenariusz podstawowy i minimalny) albo wzrosła w kolejnych latach analizy (scenariusz maksymalny).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę w wskazaniu: *objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i włączenie do istniejącej grupy limitowej 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne” z odpłatnością 50%. Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności został przyjęty analogicznie jak dla poziomu odpłatności refundowanych już preparatów zawierających diklofenak w dawce 75 mg oraz omeprazol w dawce 20 mg w grupie limitowej 141.1.*

Poziom odpłatności został ustalony zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 3 stawy o refundacji, koszt stosowania dla świadczeniobiorcy, przy odpłatności 50% limitu finansowania, nie przekracza 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę (630 PLN) i [redacted]. Wnioskodawca założył, że produkt leczniczy DicloDuo Combi wymaga stosowania nie dłużej niż 30 dni.

Uwaga AOTMiT: zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. M. Brzosko KK w dziedzinie reumatologii produkt leczniczy u części pacjentów (20%) będzie stosowany przewlekłe (ponad 5 lat). Wpłynąć to może na zmianę sposobu liczenia poziomu odpłatności, zakładając, że lek będzie podawany powyżej 30 dni a przy odpłatności 30% limitu finansowania, jego koszt nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (105 PLN) to poziom odpłatności powinien wynieść 30%.

Koszty

W scenariuszu nowym koszt produktu leczniczego DicloDuo Combo (kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg + 20 mg, 30 kaps. w blistrach, kod EAN 5909991220600) uzyskano od wnioskodawcy, natomiast w scenariuszu istniejącym koszt produktu leczniczego DicloDuo Combi finansowanego na podstawie art. 46 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych ustalono w oparciu o dane NFZ (komunikat DGL za styczeń–październik 2017).

Koszt DicloDuo Combi z uwzględnieniem RSS przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy (dokładny opis zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka przedstawiono w rozdziale 3.1.2.).

Długość terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi wynosząca 30 dni, została przyjęta na podstawie opinii eksperta ().

Dawkowanie DicloDuo Combi według ChPL (1 kapsułka zawierająca diklofenak 75 mg + omeprazol 20 mg na dobę). Dawkowanie pozostałych analizowanych leków założono identyczne jak dla produktu DicloDuo Combi (tj. terapia złożona z produktu leczniczego zawierającego diklofenak w dawce 75 mg oraz produktu leczniczego zawierającego omeprazol w dawce 20 mg raz na dobę).

Średni koszt produktów leczniczych zawierających diklofenak i omeprazolu podawanych oddzielnie ustalono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) oraz () na temat miesięcznej liczby sprzedanych opakowań produktów leczniczych zawierających diklofenak w dawce 75 mg i omeprazol w dawce 20 mg znajdujących się na jednej recepcie.

Tabela 26. Dane kosztowe w modelu.

Parametr	Wartość			Źródło
Udział DicloDuo Combi w rynku				
produkt leczniczy DicloDuo Combi przejmie obecnego rynku leków refundowanych (scenariusz nowy-wariant podstawowy)				Ekspert ()
wariant minimalny analizy wrażliwości				założenie własne w analizie wrażliwości
wariant maksymalny analizy wrażliwości				
Ceny preparatu DicloDuo Combi				
Postać	CZN	Limit	CD	
kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg + 20 mg, 30 kaps. w blistrach, kod EAN 5909991220600 (scenariusz nowy)				wnioskodawca
kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg + 20 mg, 30 kaps. w blistrach, kod EAN 5909991220600 (scenariusz istniejący)	-	-	25,31	Komunikat DGL
Koszt DicloDuo Combi				
Scenariusz nowy	Koszt NFZ+ pacjent	Koszt NFZ	Koszt pacjent	
Koszt opakowania DicloDuo Combi bez RSS				wnioskodawca
Koszt opakowania DicloDuo Combi z RSS				
koszt DicloDuo Combi za dzień (bez RSS)				
koszt DicloDuo Combi za dzień (z RSS)				
Scenariusz istniejący	Koszt NFZ+ pacjent	Koszt NFZ	Koszt pacjent	Komunikat DGL

Koszt DicloDuo Combi za dzień	0,8436	0,8436	0,0	
Średni koszt ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań				
Scenariusz nowy i istniejący	Koszt NFZ+ pacjent	Koszt NFZ	Koszt pacjent	
Koszt diklofenaku w dawce 75 mg za dzień				
Koszt omeprazolu w dawce 20 mg za dzień				

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Pierwszym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dokładnych danych dotyczących liczby pacjentów objętych niniejszą analizą.

Uwzględniając, że analizowane dotyczą terapii złożonej, w której konieczne jest zakupienie dwóch produktów leczniczych można wnioskować, że zastosowanie podejście wiarygodnie oddaje wielkość analizowanej populacji. Co istotne, wielkość populacji zmienia uzyskane wyniki jedynie proporcjonalnie, tj. jeśli analiza danych sprzedażowych zaniżyła faktyczną wielkość populacji (gdyż niektórzy pacjenci kupują diklofenak i omeprazol na odrębnych paragonach), to oszczędności płatnika publicznego, w związku z objęciem finansowaniem DicloDuo Combi®, będą większe. W związku z tym założenia niniejszej analizy, na temat oszacowanej liczebności uwzględnionej w niej populacji, są konserwatywne”.

„Dodatkowo analizując liczby pacjentomiesięcy terapii na podstawie ilości sprzedanych miesięcznie mg tych substancji czynnych otrzymano rozbieżne wartości dla diklofenaku i omeprazolu. Biorąc pod uwagę zakres wskazań analizowanych produktów leczniczych, który w przypadku produktów leczniczych zawierających omeprazol jest znacznie szerszy niż uwzględniony w niniejszej analizie, postanowiono bazować na oszacowanej liczbie pacjentomiesięcy terapii dla produktów leczniczych zawierających diklofenak. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ utrzymana w ten sposób wielkość populacji jest mniejsza (czyli mniejsze są oszczędności płatnika publicznego). Należy jednak zwrócić uwagę, że rozbieżności są niewielkie, tj. sięgają ok. 15%”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok		II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2 020 506			
Pacjenci stosujący terapii złożoną z diklofenaku i omeprazolu oraz DicloDuo Combi w scenariuszu nowym i istniejącym	Sc. Minimalny	35 498,07	35 498,07	
	Sc. Maksymalny	38 271,37	39 537,75	
	Sc. podstawowy	37 661,94	38 572,37	
Pacjenci stosujący DicloDuo Combi w scenariuszu nowym	Sc. Minimalny	4 027,92	4 027,92	
	Sc. Maksymalny	19 764,4	20 575,57	
	Sc. podstawowy	8 050,79	8 232,87	
w tym pacjenci, którym DicloDuo Combi finansowany jest w ramach art. 46 ustawy o świadczeniach (...) w scenariuszu nowym i istniejącym	Sc. Minimalny	531,24	531,24	
	Sc. Maksymalny	1 257,43	1 613,38	
	Sc. podstawowy	648	648	

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej po pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu istniejącym i nowym. Wyniki przedstawiono dla wariantu prawdopodobnego, natomiast w rozdziale 4.10.2 „Wyniki analiz wrażliwości” przedstawiono wyniki dla wariantu minimalnego, i maksymalnego.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
DicloDuo Combi				
Terapia złożona, w tym:				
diklofenak				
omeprazol				
Koszt sumaryczny				
Scenariusz nowy				
DicloDuo Combi				
Terapia złożona, w tym:				
diklofenak				
omeprazol				
Koszt sumaryczny				
Koszty inkrementalne				
DicloDuo Combi				
Terapia złożona, w tym:				
diklofenak				
omeprazol				
Koszt sumaryczny				

Wariant prawdopodobny

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że po pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi, spowoduje spadek kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- PLN () w I roku;
- PLN () w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że po pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- PLN () w I roku;
- PLN () w II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia nie są zgodne z opinią eksperta klinicznego – patrz Rozdział 3.4.2 Opinie ekspertów klinicznych. Rozbieżność dotyczy długości stosowania terapii, wnioskodawca przyjął 30 dni, natomiast KK wskazał, że terapia może być stosowana przewlekle.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił analizę w dwuletnim horyzoncie czasowym, uzasadniając to okresem obowiązywania decyzji o refundacji.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Na podstawie opinii jednego eksperta w BIA przyjęto, okres leczenia produktem leczniczym DicloDuo Combi oraz udział jaki przejmie DicloDuo Combi. Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym nie uwzględnił możliwości kupowania poza systemem refundacji DicloDuo Combi (miesięczny koszt około 25 PLN). Wnioskodawca w scenariuszu nowym założył, że [redacted] pacjentów dotychczas stosujących diklofenak i omeprazol podawanych oddzielnie, będzie skłonna dopłacić za zmianę terapii na refundowany DicloDuo Combi [redacted]. Zmiana terapii z diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie na DicloDuo Combi kupowane poza systemem refundacji związana byłaby z dopłatą pacjenta w wysokości 5 PLN. [redacted] [redacted] W związku z powyższym uzasadnione jest uwzględnienie w scenariuszu DicloDuo Combi kupowanego poza systemem refundacji. Implementacja powyższego założenia wpłynie na spadek oszczędności związanych z pozytywną decyzją o refundacji DicloDuo Combi.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Patrz uwagi w rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak możliwości odniesienia się do danych NFZ, patrz rozdział „3.3. Liczebność populacji wnioskowanej”. Pismem z dnia 22.02.2018, NFZ przekazał ogólną liczbę pacjentów, którzy przyjmowali jednocześnie diclofenak i omeprazol przy założeniu, że data realizacji recepty jest ta sama i wynosi 128 244, 112 273, 99 567 i 91 715 odpowiednio w roku 2014, 2015, 2016 i 2017. Natomiast wnioskodawca szacując liczbę pacjentomiesięcy terapii złożonej z diklofenaku i omeprazolu odnosił się tylko do postaci produktów leczniczych zawierających d klofenak w dawce 75 mg oraz produktów leczniczych zawierających omeprazol w dawce 20 mg znajdujących się na jednej recepcie. Powyżej opisane rozbieżności jako i różnice we wskazaniach rejestracyjnych pomiędzy DicloDuo Combi a terapią opartą na podawanym oddzielnie d klofenaku i omeprazolu, uniemożliwiają zestawienia danych wnioskodawcy z danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	?	Założenie dotyczące poziomu odpłatności przyjęte przez wnioskodawcę spełnia kryteria art. 14 ustawy refundacyjnej, tylko w sytuacji kiedy lek będzie stosowany do 30 dni. Natomiast zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. M. Brzosko KK w dziedzinie reumatologii produkt leczniczy u części pacjentów (20%) będzie stosowany przewlekłe (ponad 5 lat). Wpłynąć to może na zmianę sposobu liczenia poziomu odpłatności, zakładając, że lek będzie podawany powyżej 30 dni a związku z tym że przy odpłatności 30% limitu finansowania, jego koszt nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (105 PLN) to poziom odpłatności powinien wynieść 30%.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie wnioskodawcy dla kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej: „Złożony produkt leczniczy DicloDuo Combi składa się z d klofenaku i omeprazolu, tym samym posiada substancje czynne o takiej samej nazwie międzynarodowej jak refundowane obecnie produkty lecznicze. Ponadto spełnia kryteria podobnego działania terapeutycznego, zbliżonego mechanizmu działania oraz tych samych wskazań lub przeznaczeń w stosunku do doustnych NLPZ, dlatego w niniejszej analizie założono, że będzie refundowany w ramach grupy limitowej 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne”. Przyjęte założenie wynika z faktu, że aktualnie d klofenak refundowany jest w ramach wnioskowanego wskazania w tejże grupie. Ponadto grupa limitowa 141.1, jak wskazuje jej nazwa, uwzględnia zarówno produkty jednoskładnikowe, jak i skojarzone z IPP”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Wnioskodawca nie przeprowadził jednokierunkowej analizy wrażliwości, przedstawił jednak oszacowania w ramach scenariuszy skrajnych (minimalny, maksymalny), gdzie testowano przejście udziałów przez DicloDuo Combi. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „analiza wrażliwości powinna dotyczyć przede wszystkim tych danych wejściowych, dla których miary rozrzutu i niepewność oszacowań są największe, oraz danych wejściowych mających istotny wpływ na wynik. (...) W analizie wrażliwości powinny być zatem przetestowane wszelkie niepewności dotyczące szacowania liczebności populacji (np. stopień możliwego nadużywania ocenianej technologii), rozpowszechnienia stosowania poszczególnych technologii i kosztów stosowania oraz warunków refundacji uwzględnianych technologii. W ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne propozycje cenowe dla ocenianego leku”. W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę możliwość stosowania produktu DicloDuo Combi powyżej 30 dni, należałoby przetestować w ramach analizy wrażliwości 30% poziom odpłatności i alternatywne czasy stosowania terapii.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Szczegółowy opis sposobu szacowania populacji docelowej oraz zastrzeżeń do przyjętych w modelu wnioskodawcy założeń został przedstawiony w rozdziale „4.10. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” oraz „4.8.2.Dane wejściowe do modelu”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz inkrementalny – wariant minimalny				
DicloDuo Combi				
Terapia złożona, w tym:				
diklofenak				
omeprazol				
Koszt sumaryczny				
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny				
DicloDuo Combi				
Terapia złożona, w tym:				
diklofenak				
omeprazol				
Koszt sumaryczny				

Warianty skrajne (minimalny, maksymalny)

W analizie wpływu na budżet przedstawiono wyniki dla scenariuszy skrajnych, które wykazały, że po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi, spowoduje zmianę wydatków inkrementalnych w zależności od perspektywy analizy. W pierwszym roku refundacji wydatki z perspektywy płatnika publicznego spadną o [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) w wariantcie minimalnym oraz [redacted] tys. PLN ([redacted] PLN z RSS) w wariantcie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą [redacted] tys. PLN ([redacted] PLN z RSS) w wariantcie minimalnym oraz [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) w wariantcie maksymalnym.

Natomiast wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy wspólnej wyniesie w pierwszym roku refundacji 40,83 tys. PLN ([redacted] PLN z RSS) w wariantcie minimalnym oraz [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) w wariantcie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą odpowiednio [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) i [redacted] PLN ([redacted] tys. PLN) odpowiednio w wariantcie minimalnym i maksymalnym.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono weryfikację poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz szczegółowo i obszernie opisano wykryte ograniczenia/błędy, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku DicloDuo Combi finansowaniem w ramach istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne”, w refundacji aptecznej, na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz na wydatki z perspektywy wspólnej — płatnika publicznego i pacjentów.

Należy podkreślić dużą różnicę w cenie produktu leczniczego DicloDuo Combi finansowanego obecnie w ramach art. 46 ustawy o świadczeniach oraz dostępnego poza systemem refundacji - 25,31 PLN a wnioskowaną ceną detaliczną - [REDAKTOWANO]. W scenariuszu nowym miesięczny koszt produktu DicloDuo Combi z perspektywy pacjenta wyniesie [REDAKTOWANO].

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że po pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi, spowoduje spadek kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- [REDAKTOWANO] PLN ([REDAKTOWANO] PLN [REDAKTOWANO]) w I roku;
- [REDAKTOWANO] PLN ([REDAKTOWANO] PLN [REDAKTOWANO]) w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że po pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- [REDAKTOWANO] PLN ([REDAKTOWANO] PLN [REDAKTOWANO]) w I roku;
- [REDAKTOWANO] PLN ([REDAKTOWANO] PLN [REDAKTOWANO]) w II roku.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność w zakresie długości stosowania wnioskowanej terapii oraz niewystarczające uzasadnienie zmian na rynku leków, po pozytywnej decyzji o refundacji DicloDuo Combi,.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu DicloDuo (diklofenak + omeprazol), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.02.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych: *diclo duo*, *diclofenac*, *omeprazol*. Wyszukiwania nie zawężano do analizowanego wskazania. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu DicloDuo, a także złożonej terapii diklofenak + omeprazol.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Belgia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Bułgaria	0% brak refundacji	nie dotyczy	
Chorwacja	Brak danych	Brak danych	
Cypr	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Czechy	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Dania	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Estonia	50%	Nie określono.	
Finlandia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Francja	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Grecja	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Hiszpania	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Holandia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Irlandia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Islandia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Liechtenstein	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	
Luksemburg	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	
Malta	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Niemcy	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Norwegia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Portugalia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Rumunia	100%	Ograniczenia nie dotyczą wskazań; refundacja należna dla dzieci i młodzieży do lat 18, dla osób w wieku pow. lat, o ile pobierają naukę lub nie wykazują przychodu, kobiety w ciąży i w okresie połogu, w lecznictwie otwartym	
Słowacja	płatnik publiczny pokrywa około 26% kosztu	Nie określono.	
Słowenia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Szwajcaria	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Szwecja	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Węgry	kategoria refundacji, to 55%; płatnik publiczny pokrywa około 11% kosztu	Nie określono.	
Wielka Brytania	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	
Włochy	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, DicloDuo jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): w Estonii, Rumunii, Słowacji i Węgrzech. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi od 11 do 100%.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.12.2018 r., znak PLR.4600.87.2018.2.PB (data wpływu do AOTMiT 23.12.2017r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **DicloDuo Combi** (diclofenacum natricum + omeprazolium), 75 mg + 20 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 kaps., w blistrach, EAN: 5909991220600.

Problem zdrowotny

Choroba zwyrodnieniowa stawów

ChZS rozwija się wskutek działania czynników biologicznych i mechanicznych, które destabilizują powiązane ze sobą procesy degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości i ostatecznie obejmują wszystkie tkanki stawu.

Reumatoidalne zapalenie stawów

RZS to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

ZZSK to przewlekłe, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.

Profilaktyka powikłań po NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej przyjmowanych leków ze względu na ich działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, jednakże związane są z licznymi działaniami niepożądanymi, najczęściej z przewodu pokarmowego. NLPZ mogą bezpośrednio uszkadzać błonę śluzową żołądka, powodując powstanie nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Leki z tej grupy mogą również powodować enteropatię i krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, a także być przyczyną dyspepsji, nudności i biegunek. Najniebezpieczniejszymi, związanymi z wysoką umieralnością powikłaniem jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

U chorych zagrożonych powikłaniami wrzodowymi wskutek stosowania NLPZ, u których nie można odstawić tych leków lub zastąpić ich lekiem mniej szkodliwym, należy stosować równocześnie IPP (inhibitory pompy protonowej, m.in. omeprazol) w pełnej dawce przeciwwrzdodowej.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol przyjął terapię skojarzoną produktami leczniczymi diklofenaku i omeprazolu przyjmowanymi oddzielnie w takich samych dawkach jak dawki zawarte w złożonym produkcie leczniczym (tj. 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu).

Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Substancje czynne wchodzące w skład produktu złożonego DicloDuo Combi są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Nie odnaleziono również badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w populacji pacjentów objętej wnioskowanym wskazaniem.

Analizę kliniczną Wnioskodawcy oparto na 5 niepublikowanych raportach z badań oceniających biorównoważność złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak oraz omeprazol w jednej tabletkie w porównaniu z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w populacji zdrowych pacjentów. Wszystkie badania były badaniami [redacted].

We wszystkich badaniach interwencję stanowiło stosowanie raz dziennie złożonego produktu leczniczego zawierającego 75 mg diklofenaku oraz 20 mg

omeprazolu, natomiast komparatorem była terapia złożona diklofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg) podawanych oddzielnie raz na dobę.

Wyniki analizy biorównoważności przedstawione przez wnioskodawcę wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie wszystkich analizowanych parametrów farmakokinetycznych.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez Wnioskodawcę wykazała brak istotnych statystycznie różnic częstości występowania wszystkich raportowanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi:

Zgodnie z ChPL DicloDuo Combi, najczęściej występujące działania niepożądane u pacjentów stosujących diklofenak dotyczyły przewodu pokarmowego, natomiast stosowanie omeprazolu związane było z występowaniem bólów głowy oraz działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (ból brzucha, zaparcia, biegunkę, wzdęcia i nudności/wymioty).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów CMA (ze względu na wykazaną w analizie klinicznej biorównoważność porównywanych interwencji).

Z uwagi na to, iż wnioskowany produkt leczniczy DicloDuo Combi jest połączeniem dwóch substancji czynnych: diklofenaku i omeprazolu, technologią alternatywną wybraną przez wnioskodawcę są te same substancje czynne w dawce odpowiadającej preparatowi złożonemu, czyli 75 mg dla diklofenaku i 20 mg dla omeprazolu, ale podawane oddzielnie.

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (ze względu na zakładaną odpłatność 50%).

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont czasowy.

Wyniki analizy wykazały, że stosowanie preparatu złożonego DicloDuo Combi w miejsce diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie jest tańsze z perspektywy NFZ o [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS), a z perspektywy wspólnej droższe o [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) w 30-dniowym horyzoncie czasowym.

Wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania preparatu złożonego DicloDuo Combi jest równy kosztowi terapii złożonej z diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie wynosi [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest niższa od ceny wnioskowanej, która wynosi [redacted] PLN.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Największa niepewność związana jest z czasem leczenia DicloDuo Combi, a co za tym idzie, z horyzontem czasowym analizy. Wnioskodawca na podstawie opinii eksperta przyjął, że terapia nie będzie dłuższa niż 30 dni. Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie NLPZ przez jak najkrótszy czas. Natomiast konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii wskazał, że produkty z grupy NLPZ mogą być stosowane przez wiele lat. Parametr ten wydaje się nie mieć wpływu na wnioskowanie z analizy ekonomicznej (uwzględnione koszty są stałe w czasie). Analitycy zwracają jedynie uwagę na niepewność w tym aspekcie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku DicloDuo Combi finansowaniem w ramach istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego — produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej — stałe postacie farmaceutyczne”, w refundacji aptecznej, na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz na wydatki z perspektywy wspólnej — płatnika publicznego i pacjentów.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że po pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi,

spowoduje spadek kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 64,22 tys. PLN ([redacted] PLN [redacted]) w I roku;
- 65,49 tys. PLN ([redacted] PLN [redacted]) w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariacie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że po pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 78,14 tys. PLN ([redacted] PLN [redacted]) w I roku;
- 79,78 tys. PLN ([redacted] PLN [redacted]) w II roku.

Warto mieć na uwadze różnicę między wnioskowaną ceną produktu a ceną DicloDuo Combi dostępnego poza systemem refundacji. Pierwsza z nich, tj. cena detaliczna produktu z wniosku refundacyjnego wynosi [redacted] PLN, natomiast obecny koszt to ~ 25 zł. W związku z powyższym miesięczna dopłata pacjenta za refundowany produkt w scenariuszu nowym [redacted] PLN [redacted] niż dopłata za aktualnie pełnopłatny produkt. Ponadto, miesięczny koszt terapii składającej się z diklofenaku w dawce 75 mg oraz omeprazolu w dawce 20 mg podawanych oddzielnie wynosi z perspektywy pacjenta 20,96 zł, czyli przechodząc z terapii złożonej na refundowany DicloDuo Combi pacjent dopłaci [redacted] PLN, a na aktualnie nier refundowany ~ 5 zł. Podsumowując, objęcie refundacją DicloDuo Combi przy cenie zaproponowanej we wniosku refundacyjnym, nie będzie generować dodatkowych kosztów po stronie NFZ, ale jednocześnie spowoduje wzrost wydatków dla pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu DicloDuo, a także złożonej terapii diklofenak + omeprazol.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego: nd

Analiza kliniczna: populacja w badaniach klinicznych odpowiada populacji docelowej z wniosku.

Analiza ekonomiczna: jedyna niepewność dotyczy wyboru odpowiedniego horyzontu czasowego (patrz **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Analiza wpływu na budżet: nd.

14. Źródła

Badania pierwotne

- DIOM-PBE-01-TMW/11** Mihetiu I. Pilot, open label, four periods, four sequences, crossover, randomized single dose study to preliminarily assess the potential for bioequivalence of Diclofenac /Omeprazole Temmler 75 mg/20 gm modified release hard capsules fixed combination (test) vs. Equal dose of the reference products (Difene® dual release hard capsules and Losec® gastro-resistant hard capsules) in healthy male volunteers under fed conditions (period i and ii) and fasting conditions (period ii and iv). Clinical study No. DIOM-PBE-01-TMW/11 Eu-draCT Number: 2011-006261-17 study report. 2012.
- DIOM-PBE-04-TMW /12** Mihetiu i. Pilot, open label, four periods, four sequences, crossover, block randomized single dose study to preliminarily assess the potential for bioequivalence of Diclofenac/Omeprazole Temmler 75 mg/20 mg modified release hard capsules fixed combination 1 and 2 (TEST1 and TEST2 formulations) vs. Equal doses of two different batches of the reference products (Difene® dual release hard capsules (A) and Batch(B) AND Losec® gastro-resistant hard capsules Batch (a) and Batch (b)) in healthy male volunteers under fed conditions. clinical study No. DIOM-PBE-04-TMW /12 EudraCT Number: 2012-002246-20 study report. 2012.
- DIOM-BESD-03-TMW/12** Mihetiu I. Open label, two-period, two-sequence, two-way crossover, randomized, single dose pivotal study to assess bioequivalence of diclofenac /omeprazole temmler 75 mg/20 mg modified release hard capsules fixed combination (test) vs. Equal dose of the reference products (Difene® dual release hard capsules and Losec® gastro-resistant hard capsules) in healthy male volunteers under fasting conditions. Clinical study No. DIOM-BESD-03-TMW/12 EudraCT Number: 2012-001878-28 study report. 2012.
- DIOM-BEFI-02-TMW/12** Mihetiu I. Open label, four-period, two sequence, randomized, replicate design, single dose pivotal study to assess bioequivalence of diclofenac /omeprazole temmler 75 mg/20 mg modified release hard capsules fixed combination (test) vs. Equal dose of the reference products (Difene® dual release hard capsules and Losec® gastro-resistant hard capsules) in healthy male volunteers under fed conditions. Clinical study No. DIOM-BEFI-02-TMW/12 EudraCT Number: 2012-000683-18 study report. 2013.
- DIOM-BEMD-06-TMW/12** Mihetiu I. Open label, two-period, two-sequence, two-way crossover, randomized, multiple dose pivotal study to assess bioequivalence of diclofenac /omeprazole temmler 75 mg/20 mg modified release hard capsules fixed combination (test) vs. Equal dose of the reference products (Difene® dual release hard capsules and Losec® gastro-resistant hard capsules) in healthy male volunteers under fasting conditions. Clinical study No. DIOM-BEMD-06-TMW/12 EudraCT Number: 2012-004243-77 study report. 2013.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- EULAR 2007a** Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34-35.
- ACG 2009** Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728-38.
- ACR 2012** Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(4):465-474.
- ACR/EULAR 2010** Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT i wsp. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-1588.
- ACR/SAA/SPARTAN 2015** Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, van den Bosch F, Yu DT, Miller AS, Reveille JD, Caplan L. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-98.
- ASAS/EULAR 2010** Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Paveka K, Sieper J, Stanislawski-Biernat E, Wendling D, Özgocmen S, van Drogen C, van Royen BJ, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904.
- EULAR 2003** Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Paveka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145-55.

- EULAR 2005** Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamani P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):669-81.
- EULAR 2007a** Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34-35.
- EULAR 2007b** Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, Dinçer F, Dziedzic K, Häuselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamani P, Lohmander S, Maheu E, Martín-Mola E, Pavelka K, Punzi L, Reiter S, Sautner J, Smolen J, Verbruggen G, Zimmermann-Górska I. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):377-88.
- EULAR 2016** Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Prindahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28
- NHMRC 2009** National Health and Medical Research Council. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. 2009.
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management Osteoarthritis: care and management.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79>,
- OARSI 2007** Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. i wsp. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part 1: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2007;15:981–1000.
- OARSI 2008** Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137-62.
- OARSI 2010** Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(4):476-99.
- OARSI 2014** McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88.
- SIGN 2011** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland.
- Tłustochowicz 2008** Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P, Kucharz EJ, Maśliński W, Samborski W, Szechiński J, Wiland P. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia.* 2008;46(3):111-114.
- Wiland 2008** Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P, Kucharz EJ, Maśliński W, Samborski W, Szechiński J, Tłustochowicz W, Brzosko M. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia.* 2008;46(4):191–197.
- NCCCC 2008** National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults, Royal College of Physicians, London 2008.
- ASAS/EULAR 2016** van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
- BSR/BHPR 2016** Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G, Mackay K, Marshall D, Marzo-Ortega H, Murphy D, Riddell C, Sengupta R, Siebert S, Van Rossen L, Gaffney K, BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics, *Rheumatology (Oxford).* 2017 Feb;56(2):313-316. doi: 10.1093/rheumatology/kew223. Epub 2016 Aug 24.
- NICE 2017** Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management, NICE guideline, 28 February 2017.

KLRP/ESPCG 2016	Zasady postępowania w dyspepsji, chorobie wrzodowej i infekcji <i>Helicobacter pylori</i> , Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG), Kraków 2016.
ACG 2012	Laine L, Jensen DM., Management of patients with ulcer bleeding, Am J Gastroenterol. 2012 Mar;107(3):345-60; quiz 361. doi: 10.1038/ajg.2011.480. Epub 2012 Feb 7.
SIGN 2008	Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Pozostałe publikacje

ChPL DicloDuo	Charakterystyka Produktu Leczniczego DicloDuo
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016 r.
Sikorski 2009	T.Sikorski, E. Marcinowska-Suchowierska, Choroba wrzodowa: rozpoznawanie, leczenie i zapobieganie, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 5/2009, s. 369-375.
Woroń 2011	J. Woroń, J. Wordliczek, J Dobrogowski, Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), Medycyna po Dyplomie 2011(20); 6(183): 55-63.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED] Warszawa, 2017.
- Zał. 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED] Warszawa, 2017.
- Zał. 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 4. Analiza ekonomiczna dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa, 2018.
- Zał. 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa, 2018.
- Zał. 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla DicloDuo Combi w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Wnioskodawcy znak VP/MA-2017-12-02(02).
- Zał. 7. Choroba wrzodowa (wrzód żołądka ICD-10: K25, wrzód dwunastnicy ICD-10: K26) – obciążenie chorobą, [REDACTED], Warszawa, 2018.
- Zał. 8. Strategie wyszukiwania Agencji.