NUEVO
Health Technology Assessment

Analiza efektywności klinicznej

Solacutan® (diklofenak sodu, 30 mg/g)
w leczeniu rogowacenia słonecznego

Analiza Efektywności Klinicznej

Autorzy:

[redacted]

www.nuevohta.eu

1. SPIS TREŚCI

1. SPIS TREŚCI 2
2. INDEKS SKRÓTÓW 4
3. STRESZCZENIE 7
4. CEL OPRACOWANIA 14
5. METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 15
5.1. Źródła danych 15
5.2. Etapy selekcji badań 15
5.3. Kryteria włączenia i wykluczenia 15
6. PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 17
7. METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH 28
7.1. Ekstrakcja danych 28
7.2. Źródła danych 28
7.3. Etapy selekcji badań 30
7.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań 30
7.5. Ocena wiarygodności 33
7.6. Metody analizy i syntezy danych 33
7.6.1. Analiza statystyczna 34
7.7. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych 35
8. WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ 36
8.1. Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji 36
9. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) DIKLOFENAKU SODU 37
9.1. Wyniki wyszukiwania 37
9.2. Metodyka badań 41
9.3. Heterogeniczność metodologiczna 45
9.4. Populacja 48
9.5. Heterogeniczność kliniczna 52
9.6. Interwencja 54
9.7. Punkty końcowe 56
9.8. Skuteczność kliniczna 60
9.8.1. Całkowita odpowiedź na leczenie: CLNS 62
9.8.2. Całkowita odpowiedź na leczenie: TLNS 64
9.8.3. Częściowa odpowiedź na leczenie 65
9.8.4. Histologiczna odpowiedź na leczenie 67
9.8.5. Ogólna ocena korzyści z leczenia 68
9.8.6. Redukcja liczby zmian AK 70
9.8.7. Całkowity wskaźnik grubości zmian AK 72
9.8.8. Wskaźnik dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) 72
9.8.9. Skuteczność w długim okresie *follow-up* 74
9.9. Bezpieczeństwo 76
9.9.1. Zgony 77
9.9.2. Utrata pacjentów z badania 78
9.9.3. Zdarzenia niepożądane (ogółem, SAEs, ADR) 79
9.9.4. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej 81
9.9.5. Zaburzenia układu nerwowego 85
9.9.6. Reakcje w miejscu podania 86

9.9.7. Zdarzenia niepożądane w obrębie całego ciała 89
9.9.8. Zaburzenia układu oddechowego 90
9.9.9. Pozostałe zdarzenia niepożądane 92
9.9.10. Ocena tolerancji zastosowanego leczenia 94
9.9.11. Parametry laboratoryjne oraz test serologiczny 94
9.10. Podsumowanie wyników 95
10. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ 100
10.1. Skuteczność praktyczna 102
11. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA 106
11.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) 107
11.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL 110
11.2.1. FDA 110
11.2.1. EMA 110
11.2.2. URPL 110
11.3. Profil bezpieczeństwa diklofenaku na podstawie światowych baz danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych 111
11.3.1. DAEN (Database of Adverse Event Notifications) 111
11.3.2. Baza FAERS (Food and Drug Administration) 113
11.3.3. VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Centre) 114
11.3.4. Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database 114
11.4. Profil bezpieczeństwa diklofenaku na podstawie randomizowanych badań klinicznych 115
11.5. Profil bezpieczeństwa diklofenaku sodu na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych. 116
11.6. Profil bezpieczeństwa diklofenaku na podstawie opisów przypadków (*case reports*) 118
12. OGRANICZENIA 120
13. DYSKUSJA 122
14. WNIOSKI KOŃCOWE 130
15. ZAŁĄCZNIKI 134
15.1. Strategie wyszukiwania 134
15.2. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane, serwisy internetowe) 138
15.3. Badania nieopublikowane 139
15.4. Ocena wiarygodności badań 143
15.4.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD 143
15.4.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów Cochrane Handbook 144
15.4.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE 145
15.4.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane 146
15.5. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a) 150
15.5.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 152
15.6. Dodatkowa analiza skuteczności na podstawie badań RCT (EOT) 153
15.7. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT 155
15.8. Skala jakości życia (DLQI) 157
15.9. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach 158
15.10. Formularz ekstrakcji danych 162
16. LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH 163
17. SPIS TABEL 167
18. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW 170
19. REFERENCJE 172
20. WKŁAD PRACY 176

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
5-FU	*Fluorouracil*	Fluorouracyl
IMI	*Imiquimod*	Imikwimod
ADR	*Adverse drug reaction*	Niepożądane działanie leku
AK	*Actinic Keratosis*	Rogowacenie słoneczne
AOTMiT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD		Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.		Brak danych
BID	*Two Times a day*	2 razy dziennie (łac. *bis in die*)
CLNS	*Cumulative lesion number score*	Ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	*Confidence interwal*	Przedział ufności
DAEN	*Database of Adverse Events Notifications*	
DB	*Double-blind*	
DIK	*Diclofenac Sodium*	Diklofenak sodu, diklofenak (łac. *diclofenacum natricum*)
DCF	*Data Collection Form*	Arkusz ekstrakcji danych
DLQI	*Dermatology Life Quality Index*	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia
dni		Dnia
EMA	*European Medicines Agency*	Europejska Agencja Leków
EOT	*End of treatment*	Po zakończeniu terapii (tj. zastosowanego leczenia)
ESCD	*European Society of Contact Dermatitis*	
FAERS	*FDA Adverse Event Reporting System*	
FDA	*Food and Drug Administration*	Agencja ds. Żywności i Leków
g		gram
GKS		Glikokortykosteroidy (zamiennie: steroidy, kortykosteroidy)
HTA	*Health Technology Asesstment*	Ocena Technologii Medycznych
I	*Intervention*	Interwencja
IGII	*Investigator Global Improvement Indices*	Skala oceniająca ogólną ocenę korzyści (satysfakcji) z leczenia według badacza (lekarza)
ITT	*Intention-to-treat*	
K	*Comparator*	Komparator

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
KRIO	*Cryosurgery*	Krioterapia
LOCF	*Last observation carried forward*	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MAL-PDT	*Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate*	Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem metylowej pochodnej kwasu 5-aminolewulinowego
max.	*Maximum*	Maksymalny
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*	Klasyfikacji Układów i Narządów
min.	*minute*	Minuta
mg	*Milligram*	Miligram
msc	*Month*	Miesiąc
MZ		Ministerstwo Zdrowia
NA	*Not applicable*	Nie dotyczy
NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*	
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	*Non steroidal anti-inflammatory drugs*	Niesteroidowy lek przeciwzapalny
NNT	*Number needed to treat*	
NNH	*Number needed to harm*	
OR	*Odds-ratio*	Iloraz szans
OZN	*Field of cancerisation, field effect*	Obszar zagrożenia nowotworowego
PICOS	*Population, intervention, comparators, outcomes, study*	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PGII	*Patient Global Improvement Indices*	Skala oceniająca ogólną ocenę korzyści (satysfakcji) z leczenia według pacjenta
PGA	*Physician's Global Assessement*	Skala oceniająca ogólną ocenę korzyści (satysfakcji) z leczenia według badacza (lekarza)
PL		Placebo
PL/BSC	*Placebo and/or best supportive care*	Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające
pts	*Patients*	Pacjenci
PTD		Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RB	*Relative benefit*	Korzyść względna
RR	*Risk-ratio*	Ryzyko względne
RCT	*Randomized controlled trial*	Randomizowane badanie kliniczne
SAEs	*Seriuos adverse events*	Ciężkie zdarzenia niepożądana
SD	*Standard deviation*	Odchylenie standardowe
SE	*Standard error*	Błąd standardowy
SGA	*Subject's Global Assessement = Subject's overall assessment of clinical improvement*	Skala oceniająca ogólną ocenę korzyści (satysfakcji) z leczenia według pacjenta
TENS	*Target lesion numer score*	Ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
TEAEs	*Treatment-Emergent Adverse Events*	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia
tyg.	*Weeks*	Tygodni
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	*World Health Organization*	Światowa Organizacja Zdrowia
ww.		Wyżej wymienione

3. Streszczenie

Cel analizy

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie diklofenaku sodu (*Solacutan®*, 30 mg/g, żel) w miejscowym leczeniu wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego (AK) 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN) wykazuje lepszą skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC).

Placebo i/lub BSC podawane raz lub dwa razy dziennie uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produktu leczniczy *Solacutan®*). Placebo i/lub BSC jest najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, ponieważ zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [37] nie ma obecnie refundowanej terapii dla wnioskowanej populacji pacjentów tj. pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN, zalecanej przez wytyczne kliniczne. Refundowana oraz najczęściej stosowana w Polsce krioterpia jest niewskazana we wnioskowanej populacji pacjentów na podstawie zarówno polskich, jak i zagranicznych wytycznych klinicznych oraz ankietowanych ekspertów medycznych.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMiT [1, 2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opiniami ekspertów medycznych [36].

Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: *MEDLINE (przez PubMed); EMBASE; Cochrane Library* oraz *CRD*. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez *ClinicalTrials.gov* oraz *EU Clinical Trials Register*, odniesienia bibliograficznie zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: Dermatologia Praktyczna, Dermatologia kliniczna, Przegląd Dermatologiczny, Medycyna Praktyczna, *The Journal of Dermatology* oraz strony organizacji: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), *British Association of Dermatologists (BAD), American Academy of Dermatology (AAD), European Society of Contact Dermatitis (ESCD)* oraz *European Dermatology Forum (EDF)*.

Metodyka

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [46] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [17]. Ponadto, analizę dostosowano do aktualnych wytycznych z sierpnia 2016 r. [1] Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 15.9.

Do analizy efektywności eksperymentalnej (klinicznej) włączono randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostały włączone dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.
W celu identyfikacji działań niepożądanych występujących rzadko, które nie zostały zaobserwowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); *Database of Adverse Event Notifications* (DAEN); *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database, VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring)*. Uzupełniająco do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również długoterminowe RCT (okres leczenia dłuższy niż zalecany w ChPL wnioskowanego leku) przeprowadzone na dużej populacji (>100 pacjentów/grupę) oraz badania obserwacyjne/postmarketingowe, analizy serii przypadków (*case reports*) analizujące ocenianą interwencję w populacji AK.
W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej uwzględniono badania obserwacyjne (prospektywne oraz retrospektywne, postmarketingowe) analizujących DIK w leczeniu wielu zmian AK.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwiła skala JADAD oraz *Cochrane Handbook 2011*. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) lub skalę NICE, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*Evidence Based Medicine*). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została wykonana z użyciem programu *Review Manager 5.3*. Zidentyfikowane przeglądy uznany za systematyczny zostały ocenione za pomocą skali AMSTAR.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 opublikowane, randomizowane badania kliniczne (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ocenianych interwencji w miejscowym leczeniu wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).

Przedmiotem analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania diklofenaku w postaci żelu w leczeniu powierzchni zajętej przez zmiany AK wraz z OZN. Autorzy w ww. badaniach nie zastosowali wprawdzie sformułowania - obszar zagrożenia nowotworowego (*field cancerization, field effect*), ale zastosowane kryteria włączenia (blok/obszar leczenia, a nie leczenie pojedynczej zmiany) jednoznacznie wskazują na leczenie całego obszaru zajętego przez zmiany AK, czyli również obszaru OZN. Potwierdzeniem zgodności populacji wnioskowanej z zidentyfikowanymi dowodami naukowymi jest opracowanie *Ulrich 2014* (rozdz. 6), w którym omawiane badania również zostały zakwalifikowane, jako dowody naukowe analizujące stosowanie DIK w miejscowym leczeniu AK wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego.

W zidentyfikowanych badaniach stopień nasilenia AK określano za pomocą skali *Baseline Severity Index* (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*) lub wg skali Olsena (*Stockfleth 2011*) określonej w ChPL leku *Solacutan®*. Obie skale można uznać za równoważne, co potwierdzają eksperci medyczni oraz autorzy innych przeglądów systematycznych (np. *Vegter 2014*).

Należy podkreślić, iż populacja rejestracyjna zgodna z ChPL leku *Solacutan®* tj. miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy [10] jest szersza w stosunku do populacji wnioskowanej. Zdecydowana większość wytycznych klinicznych (w tym polskich i zagranicznych) rekomenduje zastosowanie ocenianej interwencji w zawężonej populacji pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub OZN (ang. *field cancerization*) [40, 57, 58]. A zatem, wnioskowana populacja pacjentów objęta wnioskiem refundacyjnym odzwierciedla aktualną rzeczywistą praktykę kliniczną, co potwierdzają ankietowani eksperci medyczni. A zatem możemy stwierdzić, że wyniki przeglądu na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*) można przełożyć oraz uogólnić na całkowitą populację (czyli zgodną z wnioskiem refundacyjnym i ChPL), w której DIK będzie stosowany tym bardziej, że nadrzędnym celem stosowania DIK jest leczenie całej powierzchni objętej zmianami AK, a nie leczenie samej zmiany.

Wszystkie włączone badania są prospektywnymi, wieloośrodkowymi badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych. A zatem, metodologicznie ww. badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia. Dwa z badań (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*) włączonych do analizowanego porównania otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadczącą o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia. Z kolei badanie *Stockfleth 2011* otrzymało ocenę 5/5 w skali Jadad, wskazującą na wysoką wiarygodność wewnętrzną analizowanej próby klinicznej.

W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną 3% diklofenaku sodu w postaci żelu stosowanego dwa razy na dobę (0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm^2) z placebo (*Stockfleth 2011:* roztwór podawany raz dziennie za pomocą małej szczoteczki) i/lub BSC (*Wolf 2001*, *Rivers 2002:* 2,5% kwas hialuronowy w postaci żelu podawany dwa razy dziennie). Schemat podawania diklofenaku w badaniach *Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011* jest zgodny z dawkowaniem zamieszczonym w ChPL leku *Solacutan®* [10]. Przedstawiony okres leczenia (60-90 dni) oraz obserwacji w badaniach (4-8 tyg. oraz 6-12 msc.) jest wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku. Z kolei wyniki zostały przedstawione dla klinicznie istotnych punktów końcowych, które zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt.

Łącznie analizą objęto 500 pacjentów, z czego do grupy DIK włączono 293 chorych, natomiast do grupy PL/BSC włączono 207 pacjentów. Autorzy wszystkich badań w zakresie analizowanego porównania (DIK vs PL/BSC) nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, włączone badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości DIK nad placebo/BSC, ponieważ są to tzw. badania kontrolowane placebo, w których standardowo stosowana jest hipoteza wyższości.

Wyniki wyszukiwania

Wynik wyszukiwania

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności metodologicznych i klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników oraz wpłynąć na odstąpienie od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych w zakresie zbieżnych punktów końcowych. Włączone badania cechowały się również wysoką wiarygodnością zewnętrzną (stosunkowo wysoka łączna liczba pacjentów, okres obserwacji i dawkowanie zgodne z ChPL), a zatem uzyskane wyniki mają duże odniesienie do codziennej praktyki klinicznej.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że wszystkie włączone do analizy głównej badania stanowią wiarygodne próby kliniczne, a ich wyniki powinny być podstawą analizy efektywności kosztowej.

Analiza efektywności klinicznej DIK

Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej główny punkt końcowy związany był z całkowitą odpowiedzią na leczenie rozumianą, jako całkowite usunięcie wszystkich zmian chorobowych (100% czystość skóry). Punkt końcowy CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*) dotyczył oceny zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia, natomiast TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*) ograniczał się do zrogowaceń zidentyfikowanych we wstępnej ocenie klinicznej. Ocena liczby pacjentów z CLNS jest zalecana przez FDA na poziomie badań klinicznych we wskazaniu rogowacenie słoneczne [59].

Z uwagi na charakter populacji docelowej, tj. leczenie wielu ognisk rogowacenia słonecznego wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego, ocena CLNS jest nadrzędna, ponieważ ocenia wszystkie zmiany, nawet te, które nie były widoczne w okresie wyjściowym. Wyniki dla głównego punktu końcowego (całkowita odpowiedź na leczenie: CLNS=0) będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Ocena punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej została przeprowadzona po okresie *follow-up* (4-8 tyg. oraz 6 i 12 msc.) po zakończeniu terapii (EOT, ang. *end of treatment*) trwającej od 60 (*Rivers 2002*) do 90 dni (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*). Ocena po okresie *follow-up* jest praktykowana w przypadku terapii miejscowych oraz zalecana w ChPL diklofenaku 3% (optymalne działanie terapeutyczne może nie być możliwe do zaobserwowania przed czasem 30 dni od zakończenia aktywnej terapii).

- Całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS, TLNS): We włączonych badaniach istotnie wyższą skuteczność dla całkowitej odpowiedzi na leczenie CLNS (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) i TLNS (*Wolf 2001, Rivers 2002*) odnotowywano u pacjentów z grupy DIK w porównaniu do grupy PL/BSC. Obliczone korzyści względne na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazują znamienność statystyczną (p<0,0001) na korzyść ocenianej interwencji (RB: 2,50 (95% CI: 1,72, 3,62) dla CLNS oraz 2,70 (95% CI: 1,66; 4,38) dla TLNS. Potwierdzeniem przewagi klinicznej ocenianej interwencji są również obliczone dla analizowanych punktów końcowych parametry NNT wynoszące 5 (95% CI: 4; 8) dla CLNS oraz 4 (95% CI: 3; 7) dla TLNS. Oszacowane różnice w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CLNS, TLNS) wskazują na istotność statystyczną oraz istotność kliniczną uzyskanych wyników.
- Częściowa odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS oraz ≥75% TLNS) analizowana była w dwóch włączonych badaniach: *Rivers 2002* i *Wolf 2001*. U ponad 2-krotnie większej liczby pacjentów z grupy ocenianej interwencji (60%), niż z grupy kontrolnej odnotowano ≥75% redukcję zmian CLNS oraz TLNS. Prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianych punktów końcowych w grupie leczonej diklofenakiem były 1,84 (dla ≥75% CLNS) oraz 1,78 (dla ≥75% TLNS) razy większe od tych prawdopodobieństw w grupie PL/BSC. Otrzymane wyniki wykazują na istotność statystyczną (p<0,0001) oraz kliniczną na korzyść terapii DIK.
- Ogólna ocena korzyści (satysfakcji) z leczenia w opinii badacza (IGII, PGA) oraz pacjenta (PGII, SGA): odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowitą poprawę w skali PGII oraz IGII (*Rivers 2002, Wolf 2001*) był istotnie większy w grupie DIK (około 40%) niż w grupie PL/BSC (około 15%). Z kolei prawie 80% pacjentów z grupy DIK udało się uzyskać całkowitą lub istotną poprawę w skali PGII oraz IGII. Podobnie, aż 73,8% oraz 81,6% pacjentów otrzymujących DIK uczestniczących w badaniu *Stockfleth 2011* uzyskało wynik '*bardzo dobry*' lub '*dobry*' odpowiednio w skali PGA oraz SGA. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, że leczenie DIK jest związane ze statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia korzyści z leczenia zarówno w ocenie pacjenta, jak i w ocenie badacza, niż leczenie PL/BSC. Otrzymane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności ocenianej interwencji.

- Histologiczna odpowiedź na leczenie: Również istotnie lepszą histologiczną odpowiedź na leczenie, określoną jako czystość jednej predefiniowanej zmiany AK na podstawie biopsji (Stockfleth 2011) uzyskano w grupie DIK w porównaniu do PL/BSC. U prawie 60% pacjentów otrzymujących diklofenak biopsja wykazała brak zmian o charakterze rogowacenia słonecznego.
- Redukcja liczby zmian AK: po analizowanym okresie obserwacji odnotowano istotnie większą redukcję liczby zmian AK w grupie ocenianej interwencji (p<0,01), niż w grupie kontrolnej. Obliczona na podstawie badania *Rivers 2002* różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla analizowanego punktu końcowego wynosi -2,8 (95% CI: -4,12; -1,48) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść DIK (p<0,0001).
- Całkowity wskaźnik grubości zmian AK: terapia ocenianą interwencją (*Rivers 2002*) zmniejsza grubość zmian AK do poziomu TTS=0 (tj. uszkodzenie widoczne, ale nie wyczuwalne) u ponad 4-krotnie większej grupy pacjentów, niż w grupie kontrolnej (PL/BSC). Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść DIK; RB: 4,08 (95% CI: 1,23; 13,57).
- Stopień dyscypliny terapeutycznej raportowany w badaniu *Stockfleth 2011* zdefiniowano, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik *compliance* na poziomie dobrym (80%-120%). Ponad 80% pacjentów z obu grup uzyskało 'dobry' *compliance*, a pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienności statystycznej, świadcząc o równym przestrzeganiu zaleceń lekarskich przez wszystkich pacjentów.
- Skuteczność w długim okresie *follow-up*: w badaniu *Stockfleth 2011* analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej DIK vs PL/BSC w długim okresie obserwacji (po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia): nawrót choroby; wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie; praktyczna ocena pacjentów dotycząca aplikacji ocenianych interwencji, kompatybilności oraz rekomendacji zastosowanego leczenia. Dla obu okresów obserwacji, wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie po zastosowanej terapii DIK był bardzo wysoki i wniósł ponad 80%. Z kolei, wskaźnik nawrotów po 12 miesiącach od zakończenia leczenia dla grupy ocenianej interwencji wyniósł jedynie 19%. Prawie 90% pacjentów stosujących miejscową terapię 3% diklofenakiem w postaci żelu zarekomendowało pozytywnie zastosowane leczenie innym. Ponadto prawie wszyscy pacjenci (98,8%) określili ogólną ocenę aplikacji diklofenaku, jako 'dobrą' lub 'bardzo dobrą', świadcząc o atrakcyjności i praktyczności ocenianej interwencji w kontekście jego zastosowania w rzeczywistej praktyce klinicznej. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść DIK. W zakresie pozostałych, długoterminowych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Bezpieczeństwo

- Zgony: W dwóch badaniach klinicznych *Wolf 2001, Rivers 2002* nie odnotowano zgonów. Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* w grupie ocenianej interwencji wystąpiły 3 przypadki zgonu, uznane przez badaczy za niemające związku z zastosowanym leczeniem.
- Utrata pacjentów z badania: łączna częstość wystąpienia przerwania udziału we wszystkich włączonych badaniach ogółem oraz z powodu AEs była większa w grupie pacjentów przyjmujących diklofenak (ogółem: 11,9% oraz AEs: 7,2%) niż w grupie pacjentów przyjmujących PL/BSC (ogółem: 6,8% oraz AEs: 2,9%). W ocenie ww. punktów końcowych obliczone różnice wykazują istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej, bez uzyskania istotności klinicznej. Należy jednak podkreślić, iż miejscowe zdarzenia niepożądane (np. rumień, strupy, łuszczenie się skóry) będące najczęstszą przyczyną zaniechania terapii, a tym samym rezygnacji z badania są działaniem leku. Stosując diklofenak skóra w okresie leczenia będzie wyglądała gorzej (potwierdzone opinią ekspertów medycznych).
- Zdarzenia niepożądane: autorzy wszystkich analizowanych badań scharakteryzowali nasilenie zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych, jako łagodne lub umiarkowane. Odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane we wszystkich włączonych badaniach zostały uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Częstość wystąpienia SAEs była bardzo niska (<4%) oraz zbliżona w obu grupach. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ADR), podrażnień, zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania było istotnie niższe w grupie ocenianej interwencji niż w grupie placebo. Z kolei, ryzyko wystąpienia wysypki, suchości skóry, rumienia oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania istotnie częściej raportowano w grupie DIK, niż w grupie PL (wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w analizowanym okresie obserwacji (60-90 dni leczenia wraz z 4-8 tyg. *follow-up*).

Analiza efektywności klinicznej DIK

- Ocena tolerancji zastosowanego leczenia: bardzo dobrą lub dobrą tolerancję zastosowanego leczenia (DIK lub PL/BSC) w ocenie badaczy oraz pacjentów odnotowano aż u 85%-90% pacjentów (*Stockfleth 2011*). Porównywane terapie (DIK vs PL/BSC) były dobrze tolerowane również u pacjentów z badań *Wolf 2001*, *Rivers 2002*. Mając powyższe na uwadze, należy stwierdzić, że 60-90-dniowe leczenie 3% diklofenakiem sodu podawanym dwa razy dziennie w postaci żelu jest terapią bardzo dobrze tolerowaną przez pacjentów z wieloma zmianami AK wraz z OZN.
- Parametry laboratoryjne oraz test serologiczny: w analizowanym okresie obserwacji (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*) nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami (DIK vs PL/BSC), jak również nie zidentyfikowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych (hematologia, biochemia, badanie ogólne moczu). Wynik testu serologicznego był negatywny.

Analiza skuteczności praktycznej DIK

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania obserwacyjne bez grup kontrolnych (*Nelson 2004* [33, 34], *Maltusch 2011* [26], *Ortonne 2004* [39]) bezpośrednio oceniające skuteczność praktyczną diklofenaku sodu w leczeniu pacjentów z wieloma zmianami rogowacenia słonecznego.

Nelson 2004 stanowi wieloośrodkowe, postmarketingowe (IV fazy) badanie bez grupy kontrolnej, do którego włączono 76 pacjentów z licznymi zmianami AK (≥5 zmian) występującymi na skórze twarzy lub głowy. Ocena punktów końcowych z zakresu efektywności praktycznej została przeprowadzona po okresie *follow-up* wynoszącym 30 dni (*Nelson 2004*) oraz 12 miesięcy (faza *extension* przedstawiona w publikacji *Nelson 2009*) po zakończeniu 90-dniowej terapii. W retrospektywnym badaniu *Ortonne 2004* oceniono skuteczność praktyczną diklofenaku sodu u 334 pacjentów z licznymi zmianami AK (ponad 70% ma powyżej 7 zmian AK). Natomiast, w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu *Maltusch 2011* uczestniczyło jedynie 20 pacjentów z licznymi ogniskami rogowacenia słonecznego (powyżej 8 zmian AK; łącznie 165 zmian AK na 20 pts.). We wszystkich badaniach pacjentom ze zmianami AK aplikowano diklofenak w postaci żelu dwa razy dziennie.

Wyniki dotyczące skuteczności

- Odpowiedź na leczenie (usunięcie zmian AK): w 120. dniu badania *Nelson 2004* (tj. po 90 dniach leczenia oraz 30 dniach obserwacji) odpowiednio u 72% i 85% pacjentów stosujących miejscową terapię DIK odnotowano ≥75% usunięcie wszystkich (CLNS), bądź tylko tych zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (TLNS) zmian AK. W rocznym horyzoncie badania wynik częściowej odpowiedzi na leczenie dla CLNS utrzymał się na zbliżonym poziomie (70% pts.), natomiast w przypadku TLNS analizowane odsetki pacjentów wzrosły do wartości 91%. Spektakularnie wysokie odsetki pacjentów (79%) odnotowano również w ocenie całkowitej odpowiedzi na leczenie (TLNS) po 12-miesięcznym okresie obserwacji.
- Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie lekarza (IGII): wyniki badania *Nelson 2004* u 70% pacjentów z łagodnym stopniem zaawansowania zmian rogowacenia słonecznego wg BSI stwierdzono całkowitą poprawę IGII po 120-dniowym okresie obserwacji. Z kolei całkowitą poprawę IGII uzyskano u 37% pacjentów z umiarkowanym stopniem zaawansowania ognisk AK.
- Redukcja liczby zmian AK (TLNS, CLNS): dane z badania *Nelson 2004* wskazują, że w okresie objętym obserwacją stosowanie diklofenaku sodu skutkowało stałą redukcję liczby zmian AK. Odnotowano 83% i 90% redukcję ognisk AK (TLNS) względem wartości wyjściowych, odpowiednio po okresie leczenia (90 dni) oraz okresie obserwacji (120 dni). Zbliżone wyniki otrzymano dla redukcji wszystkich zmian AK (CLNS), gdzie uzyskano odpowiednio 78% i 83% redukcję wszystkich zmian AK po 90 i 120 dniach badania. Dla długiego okresu obserwacji (12 msc.) procentowa redukcja ognisk AK względem wartości wyjściowych była bardzo wysoka i wyniosła odpowiednio 95% dla TLNS oraz 77% dla CLNS. Podobne wartości otrzymano w badaniu *Maltusch 2011*, gdzie u pacjentów z wieloma ogniskami rogowacenia słonecznego odnotowano 78% redukcję zmian chorobowych.
- Ocena skuteczności leczenia wg pacjenta: blisko 90% pacjentów uczestniczących w retrospektywnym badaniu *Ortonne 2004* przeprowadzonym na dużej populacji pacjentów z licznymi zmianami AK wskazuje, że diklofenak jest lekiem skutecznym w terapii rogowacenia słonecznego.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, że DIK podawany dwa razy dziennie przez okres 90 dni jest skuteczną terapią w leczeniu powierzchni zajętej przez wiele zmian AK. Przedstawione dane (*Nelson 2004*, *Maltusch 2011*, *Ortonne 2004*) świadczą, że oceniany produkt leczniczy (*Solacutan®*) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT. Rzeczywista praktyka kliniczna potwierdza wysoką skuteczność ocenianej interwencji w leczeniu pacjentów z licznymi zmianami rogowacenia słonecznego.

- Zgodnie z ChPL (*Solacutan®*) najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (w tym kontaktowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wysypka) oraz reakcjami w miejscu podania (zapalenie, podrażnienie, ból i pęcherze).
- Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych (innych niż zawartych w ChPL) oraz istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Solacutan®*.
- Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa na podstawie światowych baz danych zgłoszeń działań niepożądanych wykazała, iż częstość raportowania zdarzeń niepożądanych dla ocenianej interwencji jest bardzo niska (32 zgłoszeń w DAEN, 3 zgłoszenia w FDA). Najczęściej zgłaszano działania niepożądane związane z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania (reakcje w miejscu podania) oraz zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (rumień, kontaktowe zapalenie skóry, świąd, suchość skóry). Z uwagi na brak możliwości identyfikacji danych dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, wnioskowanie na podstawie danych z baz *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* oraz *VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring)* jest bezzaadne i odstąpiono od niego.
- Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na randomizowanym badaniu klinicznym (*Pflugfelder 2012;* wyłączone z analizy głównej z powodu nieadekwatnej grupy kontrolnej) wykazała, że diklofenak w żelu podawany przez okres 3 i 6 miesięcy jest preparatem bardzo dobrze tolerowanym. Dłuższe stosowanie ocenianej interwencji było w dalszym ciągu terapią bezpieczną dla pacjentów z rogowaceniem słonecznym. Wraz ze wzrostem długości leczenia DIK, nie odnotowano znaczącego wzrostu natężenia miejscowych reakcji skórnych.
- Na podstawie 4 obserwacyjnych badań bez grupy kontrolnej (*Ortonne 2004, Nelson 2004, Cayirli 2013, Rivers 1997*) oraz opisów przypadków (*Brambilla 2006, Kerr 2002, Kleyn 2004, Kowalzick 2006, Cho 2012*) - określających profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej - wykazano dobrą tolerancję diklofenaku sodu w populacji pacjentów z rogowaceniem słonecznym. Autorzy ww. badań najczęściej raportowali wystąpienie działań niepożądanych dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (tj. suchość skóry, wysypka, świąd, pieczenie, rumień, kontaktowe zapalenie skóry, zaczerwienie, podrażenienie). Wszystkie ww. działania niepożądane zostały ujęte w aktualnej ChPL dla ocenianej interwencji. Ponadto 85% pacjentów uczestniczących w badaniu *Ortonne 2004* wskazało, że diklofenak sodu jest lekiem dobrze tolerowanym, a 86% pacjentów stwierdziło, iż podczas trwania leczenia DIK nie doświadczyło żadnych zdarzeń niepożądanych.
- Zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów medycznych, miejscowe zdarzenia niepożądane w zakresie skóry (w tym reakcje w miejscu podania) stanowią o działaniu leku. Stosując diklofenak skóra w okresie leczenia będzie wyglądała gorzej (efekt działania leku polegający na zaostrzeniu).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa diklofenaku w postaci żelu podawanego dwa razy dziennie zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie głównej i ChPL.

Wnioski

Refundacja dla produktu *Solacutan®* pozwoli na uzyskanie dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej opcji terapeutycznej w miejscowym leczeniu wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego chorym, którzy nie mają aktualnie dostępu do żadnej refundowanej terapii miejscowej w ocenianym wskazaniu.

W Polsce problem leczenia pacjentów z AK jest bagatelizowany. Rogowacenie słoneczne w dalszym ciągu traktuje się, jako defekt kosmetyczny, a nie potencjalny problem onkologiczny. Pacjenci od wielu lat nie mają dostępu do skutecznego leczenia. Powyższa niezaspokojona potrzeba społeczna jest nieuzasadniona w kontekście ryzyka przekształcenia się AK w raka płaskonabłonkowego. Ryzyko rozwoju raka SCC ze zmian o charakterze rogowacenia słonecznego stanowi przesłankę, aby traktować zmiany AK, jako problem onkologiczny i w każdym przypadku podejmować odpowiednią diagnostykę oraz leczenie [63].

Wnioski

Diklofenak ma szeroki zakres terapeutyczny. Ze względu na działanie przeciwnowotworowe znalazł zastosowanie w terapii AK. Działanie diklofenaku w leczeniu rogowacenia słonecznego wiąże się z wieloma mechanizmami takimi jak: indukcja apoptozy hamowanie angiogenezy (hamowanie cyklooksygenaz prowadząc do zmniejszenia syntezy prostaglandyny E2) oraz zmniejszenie stanu zapalnego. W terapii AK diklofenak stosowany jest miejscowo w postaci 3% żelu w połączeniu z 2,5% kwasem hialuronowym. Dodatek kwasu hialuronowego zwiększa stężenie diklofenaku w naskórku oraz w górnych warstwach skóry właściwej. [64]

Preparat *Solacutan®* w rozpatrywanym wskazaniu powinien być podawany w postaci żelu (30 mg/g,). Lek należy stosować dwa razy na dobę. Na powierzchnię o wymiarach 5x5 cm^2 nakłada się 0,5 g żelu. Leczenie trwa od 60 do 90 dni. Całkowite zagojenie zmian lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla diklofenaku w postaci żelu, podawanego dwa razy dziennie w leczeniu pacjentów z wieloma zmianami AK wraz z OZN dowiedziono, iż DIK wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w zakresie całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CLNS, TLNS) w porównaniu do placebo/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*). Ocena wszystkich punktów końcowych przedstawionych po okresie obserwacji 4-8 tyg. od zakończenia 60-90-dniowego okresu leczenia wykazała statystycznie istotną przewagę nad grupą kontrolną.

Diklofenak sodu w postaci żelu podawany dwa razy dziennie jest lekiem o wysokim indeksie terapeutycznym, charakteryzującym się korzystnym profilem bezpieczeństwa (porównywalnym z placebo). Potwierdzają to zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (obserwacyjne, postmarketingowe, bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, opis przypadków). Wykazano w nich, że diklofenak jest lekiem skutecznie wpływającym na leczenia powierzchni zajętej przez liczne zmiany rogowacenia słonecznego łagodnego lub umiarkowanego nasilenia wraz z obszarem OZN.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla diklofenaku sodu (produkt leczniczy *Solacutan®*) w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z wnioskami o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania DIK był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej, w której wnioskowany lek będzie stosowany.

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie diklofenaku sodu (*Solacutan®*) w postaci żelu (30 mg/g) w miejscowym leczeniu wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN, ang. *field cancerization, field effect*) wykazuje lepszą skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*).

Produktu leczniczego *Solacutan®* nie należy stosować u dzieci, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Zatem populacja docelowa będzie obejmować pacjentów ≥18 r.ż.

Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Solacutan®*). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów klinicznych [36]).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [17], wytycznych AOTMiT [2] oraz zgodnie z Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [46] Ponadto analizę kliniczną dostosowano do aktualnych wytycznych z sierpnia 2016 r. [1]

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie klinicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia rogowacenia słonecznego (AK, ang. *actinic keratosis*) w Polsce przeprowadziło 2 ekspertów medycznych (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie dermatologii i wenerologii) w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie (dane źródłowe) oraz danych osobowych ekspertów medycznych dołączono do referencji [36]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Sun-Farm Sp. z o.o.*

5. Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] oraz Rozporządzeniem MZ 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [46] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

5.1. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- *MEDLINE* (przez PubMed);
- *EMBASE*;
- *Cochrane Library*;
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*) składającą się z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*); NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*); *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 08.11.2016 r.

5.2. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji.

Kryteria włączenia:

- Populacja: dorośli pacjenci z rogowaceniem słonecznym (szersza populacja chorych względem populacji docelowej);
- Interwencja: diklofenak sodu (DIK), 30 mg/g (3%) w postaci żelu, stosowany na zmienione chorobowo miejsca na skórze dwa razy na dobę. Długość leczenia: od 60 do 90 dni[1]. (dawkowanie zgodne z ChPL);
- Komparator: placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC);
- Punkty końcowe: przeglądy systematyczne analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: odpowiedź na leczenie (tj. poprawa ocenianej zmiany), jakość życia oraz oceny bezpieczeństwa: rezygnacje z badania, zdarzenia niepożądane w tym ciężkie i poważne.
- Typ badania: przegląd systematyczny, tj. spełniający 4 z 5 kryteriów *Cook'a 1997* (załącznik 15.5) [12, 19].

Kryteria wyłączenia:

- Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- Poglądowy charakter publikacji.

Przegląd uznany za systematyczny zostanie oceniony za pomocą skali AMSTAR [48]. Skalę AMSTAR charakteryzują trzy poziomy jakości metodologicznej [1, 48]:

- ≥9 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości;
- ≥5 punktów – przegląd systematyczny średniej jakości;
- <5 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości.

Przy kalkulacji wyników posłużono się narzędziem dostępnym na stronie internetowej: *http://www.amstar.ca/Amstar_Checklist.php*.

[1] Wymagana dawka zależy od wielkości zmiany chorobowej. Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu). Maksymalną skuteczność obserwowano pod koniec podanego, dłuższego okresu leczenia. Całkowite zagojenie zmiany (zmian) lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 8 g.

6. Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 08.11.2016 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang *„present"*). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami" dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 9 przeglądów systematycznych (*Jarvis 2003* [20], *Pirard 2005* [42], *Gupta 2012* [15], *Martin 2012* [27], *Gupta 2013* [16], *Nashan 2013* [32], *Vegter 2014* [55], *Micali 2014* [28], *Javor 2016* [21]), w których oceniano efektywność kliniczną diklofenaku w leczeniu dorosłych pacjentów z rogowaceniem słonecznym.

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne charakteryzowały się wysoką (*Gupta 2012, Gupta 2013, Vegter 2014, Nashan 2013*), średnią (*Micali 2014, Jarvis 2003, Javor 2016, Pirard 2005, Martin 2012*) lub niską (*Javor 2016, Martin 2012*) jakością metodologiczną według skali AMSTAR (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 15.5.1.

Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 5.3.

Tabela 1 Przegląd systematyczny – *Gupta 2012* [15]

Gupta 2012 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Ocena efektywności klinicznej metod stosowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego. Populacja: pacjenci z rogowaceniem słonecznym potwierdzonym histopatologicznie. Oceniane interwencje: leczenie miejscowe: 3% diklofenak sodu, imikwimod, 5-fluorouracyl(5-FU), ingenol oraz interwencje mechaniczne (łyżeczkowanie, dermabrazja), retinoidy, zabiegi chemiczne (krioterapia, terapia fotodynamiczna). Komparator: placebo (placebo, *vehicle*) lub inna aktywna interwencja Rodzaj badania: RCT (opublikowane lub nieopublikowane) Punkty końcowe: ▪ Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): CLNS, TLNS; ▪ Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII) oraz badacza (IGII); ▪ Redukcja liczby zmian AK (liczba bezwzględna lub procent); ▪ Bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, rezygnacje z badania); Restrykcje językowe: brak.
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: *Cochrane, Pubmed/MEDLINE, EMBASE, LILACS*. Dodatkowo przeszukano rejestry badań, bazy abstraktów konferencyjnych, źródła „szarej literatury". Okres objęty wyszukiwaniem: do marca 2011 r.
Wyniki wyszukiwania	Łącznie zidentyfikowano 10 036 publikacje, z czego 83 badania zostały włączone do przeglądu systematycznego *Gupta 2012*. W zakresie efektywności klinicznej diklofenaku sodu włączono 7 badań RCT: *Fariba 2006, Gebauer 2003, McEwan 1997, Rivers 2002; Solaraze study 2* (badanie nieopublikowane o akronimie: CT-1101-07), *Ulrich 2010* oraz *Wolf 2001* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem placebo w postaci 2,5% żelu HA. Do analizy głównej niniejszego raportu HTA włączono badania: *Rivers 2002, Wolf 2001*. Pozostałe badania wyłączono z powodu niespełnienia predefiniowanych kryteriów PICOS. Powody wykluczenia poszczególnych badań RCT przedstawiono m.in. w rozdziale 9.1.
Ocena wiarygodności	Większości badań (w zakresie wszystkich analizowanych interwencji) brakowało szczegółowych danych dot. opisu w zakresie metodyki (opisu randomizacji, utajenia kodu randomizacji), a połowa z tych badań miała duże ryzyko wystąpienia błędu raportowania (ang. *reporting bias*). Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność metodologiczną, kliniczną oraz statystyczną badań, przeprowadzenie metaanalizy statystycznej w większości przypadków było niemożliwe. Metaanaliza została przeprowadzona dla oceny DIK vs PL/BSC.
Synteza danych	Ilościowa: metaanaliza
Źródło finansowania	Brak. Przeglądy systematyczne tworzone przez *Cochrane Reviews* są pozbawione konfliktu interesów związanego z komercyjnymi sponsorami oraz są przeprowadzone przez osoby wolne od takiego nastawienia.[2]
Wyniki analizy- skuteczność kliniczna	<u>Porównanie DIK vs PL/BSC (2,5% HA)</u> ▪ IGII: 60 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=3,06 (95% CI: 1,21; 7,77); 90 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=2,50 (95% CI: 1,37; 4,55); ▪ PGII: 60 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=2,86 (95% CI: 1,12; 7,32); 90 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=2,44 (95% CI: 1,28; 4,64); ▪ TLNS: 60 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=3,27 (95% CI: 1,30; 8,21); 90 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=2,87 (95% CI: 1,84; 4,48); ▪ CLNS: 60 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=3,83 (95% CI: 1,37; 10,71); 90 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=2,20 (95% CI: 1,40; 3,44); ▪ Redukcja liczby zmian AK: ○ 60 dni leczenia+30 dni *follow-up*: MD=2,40 (95% CI: 0,73; 4,07)^ ○ 90 dni leczenia+30 dni *follow-up*: MD=3,80 (95% CI: 1,83; 5,77).

[2] http://www.cochrane.org/about-us/our-partners-and-funders/our-funders
http://community-archive.cochrane.org/organisational-policy-manual/2112-conflicts-interest-and-cochrane-groups

Gupta 2012 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
Wyniki analizy- bezpieczeństwo	Porównanie DIK vs PL/BSC (2,5% HA) ▪ Rezygnacje z powodu AEs: RR=3,59 (95% CI: 1,92; 6,70); IS na korzyść PL/BSC; ▪ Suchość skóra: RR=2,40 (95% CI: 1,20; 4,78); IS na korzyść PL/BSC; ▪ Parestezje: RR=2,53 (95% CI: 0,57; 11,20); NS; ▪ Przeczulica: RR=0.88 (95% CI: 0,30; 2,60); NS;
Wnioski	Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów przeglądu *Gupta 2012* wykazała, iż diklofenak sodu jest terapią skuteczniejszą względem PL/BSC w ocenie wszystkich klinicznie istotnych punktów końcowych (tj. IGII, PGII, TLNS, CLNS, redukcja liczby zmian AK). W zakresie oceny bezpieczeństwa, jedynie rezygnacje z powodu AEs oraz suchość skóry wykazują istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Dla pojedynczych zmian, terapia fotodynamiczna wydaje się bardziej skuteczna i ma lepsze efekty kosmetyczne niż krioterapia. Wybór leczenia AK zależy przede wszystkim od liczby zmian oraz tolerancji leczenia. W przypadku leczenia pola (ang. *field directed*) analizowane terapie miejscowe (tj. diklofenak, 5-FU, imikwimod, ingelol) wykazują zbliżoną skuteczność, natomiast różny profil zdarzeń niepożądanych oraz efekt kosmetyczny.

^Autorzy raportu zidentyfikowali błąd w przypadku ekstrahowanych danych z badania *Rivers 2002* dla 60 dni leczenia wraz z *follow-up*. Wartości w publikacji wskazują, że poprawne wartości dla DIK wynoszą 2,1 (3,1) vs PL: 4,9 (3,5). Obliczona różnica średnich zmian dla poprawnych wartości wynosi: MD: -2,8 (95% CI: -4,12; -1,48); p<0,05; wyniki IS na korzyść DIK

Tabela 2 Przegląd systematyczny – *Pirard 2005* [42]

Pirard 2005 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 5/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Ocena efektywności klinicznej 3% diklofenaku sodu (DIK) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Populacja: pacjenci z rogowaceniem słonecznym. Oceniane interwencje: 3% diklofenak sodu Komparator: placebo (2,5% HA) Rodzaj badania: opublikowane RCT Punkty końcowe: całkowita odpoiwedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): ▪ CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*); ocena zrogowaciałych wszystkich zmian zarówo tych zidentyfikowanych na wstępie badania, jak i tych ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia; ▪ TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*); ocena jedynie zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym. Okres obserwacji: 30 dni po zakończeniu leczenia; Restrykcje językowe: brak danych
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: *MEDLINE* oraz referencje zidentyfikowanych badań (słowa kluczowe: *'diclofenac', 'hylaluronan', 'actinic keratosis'*) Okres objęty wyszukiwaniem: do kwietnia 2005 r.
Wyniki wyszukiwania	Do przeglądu *Pirard 2005* włączono 3 badania: *Gebauer 2003, Rivers 2002* oraz *Wolf 2001*. Łączna liczba pacjentów uczestnicząca w analizowanych badaniach wynosiła 364. Natomiast do analizy głównej niniejszego raportu HTA włączono badania: *Rivers 2002, Wolf 2001*. Badanie *Gebauer 2003* wyłączono z powodu nieadekwatnej interwencji.
Synteza danych	Ilościowa: metaanaliza
Źródło finansowania	Brak informacji

Pirard 2005 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 5/11 pkt.)	
Wyniki analizy – skuteczność kliniczna	Porównanie DIK vs PL (2,5% HA) ▪ TLNS: 60 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=3,72 (95% CI: 2,05; 6,74); p<0,0001 – wynik na korzyść DIK (2 RCT: *Wolf 2001, Rivers 2002*); ▪ CLNS: 60 dni leczenia+30 dni *follow-up*: RR=4,09 (95% CI: 2,55; 6,56); p<0,0001 – wynik na korzyść DIK (3 RCT: *Wolf 2001, Rivers 2002, Gebauer 2003*);
Wnioski	Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów przeglądu *Pirard 2005* wykazała, iż diklofenak sodu jest terapią skuteczniejszą względem placebo w postaci 2,5% kwasu hialuronowego w ocenie całkowitej odpowiedzi na leczenie: TLNS oraz CLNS. Powyższe wyniki są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie HTA.

Tabela 3 Przegląd systematyczny – *Jarvis 2003* [20]

Jarvis 2003 (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 6/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Ocena efektywności klinicznej 3% diklofenaku sodu (DIK) w leczeniu rogowacenia słonecznego Populacja: pacjenci z rogowaceniem słonecznym. Oceniane interwencje: diklofenak sodu (3% diklofenak sodu z 2,5% HA) Komparator: brak ograniczeń Rodzaj badania: duże kontrolowane badania kliniczne (RCT), statystycznie oraz metodologicznie poprawne; badania farmakokinetyczne^ oraz farmakodynamiczne^; Punkty końcowe: ▪ Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): CLNS, TLNS; ▪ Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII) oraz badacza (IGII); ▪ Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, rezygnacje z badanie etc. Restrykcje językowe: brak ograniczeń
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: *Medline, EMBASE, AdisBase*, referencje zidentyfikowanych badań oraz dane bibliograficzne badań nieopublikowanych udostępnione przez firmę *Bioglan Pharma Inc* (producenta leku: Solaraze™). Słowa kluczowe: baza *Medline*: *'diclofenac/hyaluronan' or 'diclofenac/hyaluronic-acid' or 'HYAL-CT1101'*; baza *EMBASE*: *'diclofenac/hyaluronic-acid' or 'HYAL-CT1101' or ('diclofenac gel' and 'hyaluronic acid')*; baza AdisBase: *'diclofenac hyaluronic-acid' or 'HYAL CT 1101' or 'HYAL-CT1101'*. Okres objęty wyszukiwaniem: do 3 lutego 2003 r.
Wyniki wyszukiwania	W zakresie analizowanego problemu decyzyjnego (tj. miejscowe leczenie wielu ognisk rogowacenia słonecznego) do przeglądu *Jarvis 2003* włączono 4 badania: *Rivers 2002, Wolf 2001, Solaraze study 2* (badanie nieopublikowane o akronimie: CT-1101-07) oraz *Gebauer 2003*, w których DIK bezpośrednio porównywano z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo w postaci 2,5% HA). W badaniach *Rivers 2002, Wolf 2001, Solaraze study 2* oceniana interwencja w dawce 0,5 g była aplikowana dwa razy dziennie na 1 do 3 obszarów leczenia wynoszących 5x5 cm². Do niniejszego raportu HTA włączono opublikowane badania wskazane powyżej: *Rivers 2002, Wolf 2001* (nie uwzględniono badania *Solaraze study 2* oraz *Gebauer 2003* - niższa dawka DIK). Ponadto autorzy wymieniają i jakościowo analizują badanie *McEwan 1997* oraz *Rivers 1997*, wyłączone z niniejszego raportu HTA odpowiednio: z uwagi na nieadekwatną populację (*McEwan 1997*) oraz brak RCT i grupy kontrolnej (*Rivers 1997*).
Ocena wiarygodności	Badania analizujące pacjentów z licznymi zmianami AK, w których leczenie obejmowało również obszar zagrożenia nowotworowego były randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi badaniami klinicznymi, charakteryzującymi się wysoką wiarygodnością wewnętrzną.
Synteza danych	Jakościowa: bez metaanalizy
Źródło finansowania	Brak informacji podanych wprost. Z uwagi na dostęp do materiałów nieopublikowanych firmy *Bioglan Pharma Inc*, istnieje prawdopodobieństwo, że powyższa firma mogła być sponsorem przeglądu.

Jarvis 2003 (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 6/11 pkt.)								
Wyniki analizy- skuteczność kliniczna	Badanie	TLNS, %		CLNS, %		IGII ^^, %		PGII ^^, %	
		DIK	BSC	DIK	BSC	DIK	BSC	DIK	BSC
	Rivers 2002&	33*	10	31*	8	31*	10	29*	10
	Wolf 2001#	50**	20	47**	19	47**	19	41**	17
	Solaraze study 2#	34	20	34	18	-	-	-	-
	*Gebauer 2003^*	-	-	38**	10	-	-	-	-
	^Błąd referencji w przeglądzie, wyniki dla okres obserwacji: 12 tyg.+30 dni *follow-up*; &Okres obserwacji: 60 dni+30 dni *follow-up*; # Okres obserwacji: 90 dni+30 dni *follow-up*; ^^ Całkowita poprawa; *p<0,05; **p<0,001 vs BSC								
Wyniki oceny bezpieczeństwa	Leczenie miejscowe diklofenakiem sodu było dobrze tolerowane. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były dolegliwości skórne w miejscu aplikacji żelu (75% w grupie DIK vs 86% w grupie BSC dla 60-dniowego okresu leczenia oraz 86% vs 71% dla 90-dniowego okresu leczenia). Najczęściej występującym AEs był świąd. Stopień nasilenia odnotowanych zdarzeń niepożądanych był łagodny oraz umiarkowany. W analizie danych zbiorczych wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry, wysypki, suchości skóry oraz łuszczenia się w grupie ocenianej interwencji względem 2,5% HA (BSC).								
Wnioski	Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów przeglądu *Jarvis 2003* wykazała, iż miejscowe leczenie 3% diklofenakiem sodu wielu zmian AK wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego jest terapią skuteczną oraz bezpieczną. Znamiennie statystyczna przewaga ocenianej interwencji nad najlepszym leczeniem wspomagającym (2,5% HA) została udowodniona w ocenie CLNS, TLNS, IGII, PGII. Powyższe wyniki są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie HTA.								

^Badania niestanowiące przedmiotu niniejszego raportu;

Tabela 4 Przegląd systematyczny (metaanaliza sieciowa) – *Gupta 2013* [16]

Gupta 2013 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Ocena skuteczności klinicznej z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej 8 interwencji stosowanych w leczeniu AK u pacjentów niestosujących leków immunosupresyjnych (tj. pacjenci nie będący po przeszczepach). Populacja: pacjenci z rogowaceniem słonecznym, którzy nie stosują leków immunosupresyjnych. Interwencje: diklofenak sodu (3% diklofenak sodu z 2,5% HA), imikwimod, 5-fluorouracyl (0,5% 5-FU; 5% 5-FU), ingenol oraz krioterapia, terapia fotodynamiczna (ALA-PDT, MAL-PDT), placebo (vehicle); Komparator: porównanie, co najmniej dwóch ww. interwencji; Rodzaj badania: badania RCT przeprowadzone w schemacie grup równoległych (opublikowane/nieopublikowane, *in press* lub trwające) Punkty końcowe: całkowite usunięcie zmian AK; Restrykcje językowe: brak ograniczeń
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: *Cochrane, Pubmed/MEDLINE, EMBASE, LILACS*. Dodatkowo przeszukano rejestry badań, bazy abstraktów konferencyjnych, źródła „szarej literatury". Okres objęty wyszukiwaniem: do 4 kwietnia 2012 r. przeprowadzone przez *Cochrane Systematic Review*.
Wyniki wyszukiwania	Łącznie zidentyfikowano 10 029 publikacje, z czego 32 badania zostały włączone do przeglądu systematycznego *Gupta 2013*. Włączone badania RCT: ▪ 5 badań: diklofenak sodu (3% DIK + 2,5% HA) (299 pacjentów); ▪ 7 badań: MAL—PDT; ▪ 2 badania: 5-fluorouracyl; ▪ 6 badań: ALA-PDT; ▪ 2 badania: krioterapia; ▪ 14 badań: imikwimod; ▪ 2 badania: ingenol; ▪ 32 badania: placebo (2520 pacjentów). W zakresie efektywności klinicznej diklofenaku sodu włączono 5 badań RCT: *Gebauer 2003 McEwan 1997, Rivers 2002; Solaraze study 2* (badanie nieopublikowane o akronimie: CT-1101-07), oraz *Wolf 2001*, bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem placebo w postaci 2,5% żelu HA. Badania *McEwan 1997* (leczenie pojedynczej zmiany) oraz *Ulrich 2010* nie zostały włączone do

Gupta 2013 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
	niniejszego raportu HTA z powodu nieadekwatnej populacji, natomiast badanie *Solaraze study 2* z uwagi na brak publikacji. Do niniejszego raportu nie włączono również badania *Gebauer 2003* z uwagi na nieadekwatną interwencję (dawka DIK 0,25 mg) oraz populację (17% pts. z ciężkim nasileniem AK). Pozostałe badania zostały włączone do niniejszego opracowania.
Ocena wiarygodności	Większości badań (wszystkie analizowane w przeglądzie interwencje) brakowało szczegółowych danych dot. opisu w zakresie metodyki (opisu randomizacji, utajenia kodu randomizacji), a połowa z tych badań miała duże ryzyko wystąpienia błędu raportowania (ang. *reporting bias*). Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność metodologiczną, kliniczną oraz statystyczną badań, przeprowadzenie metaanalizy statystycznej w większości przypadków było niemożliwe. Metaanaliza została przeprowadzona dla oceny DIK vs PL/BSC.
Synteza danych	Metaanaliza sieciowa (MTC) z wykorzystaniem metod: *Bayesian* i *Markov'a*. Wyniki prezentowane w postaci OR z 95% CI.
Źródło finansowania	Brak
Wyniki analizy – skuteczność kliniczna	Porównanie DIK vs PL/vehicle ▪ Całkowite usunięcie zmian AK: OR=3,45 (95% CI: 1,91; 6,26); wynik istotny statystycznie na korzyść diklofenaku
Wnioski	Analiza sieciowa z 32 badań klinicznych wykazała, iż wszystkie aktywne interwencje (w tym diklofenak sodu) były skuteczniejsze niż placebo. Obliczony iloraz szans dla porównania DIK vs placebo wynosi 3,45 (95% CI: 1,91; 6,26) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Powyższy wynik jest zbieżny z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie HTA.

Tabela 5 Przegląd systematyczny (metaanaliza sieciowa) – *Vegter 2014* [55]

Vegter 2014 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Ocena skuteczności klinicznej terapii stosowanych w Europie w leczeniu rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Populacja: pacjenci z rogowaceniem słonecznym o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu; liczne zmiany AK (tj. od 5 do 20 zmian) występujące na twarzy lub głowy; Interwencje: diklofenak sodu (3% diklofenak sodu z 2,5% HA), imikwimod, 5-fluorouracyl (0,5% 5-FU), ingenol oraz krioterapia, terapia fotodynamiczna (ALA-PDT plaster, MAL-PDT, BF-200 ALA-PDT); Komparator: placebo; Rodzaj badania: badania RCT (opublikowane/nieopublikowane, *in press* lub trwające); Punkty końcowe: całkowita odpowiedź na leczenie (TLNS lub CLNS, przy czym w przypadku wystąpienia w jednym badaniu obu punktów końcowych, wykorzystywano wyniki dla CLNS).
Wyszukiwanie	Wyszukiwanie: autorzy przy identyfikacji badań wykorzystali wyszukiwanie przeprowadzone przez grupę *Cochrane* (*Gupta 2012* [15]). Status badań trwających oraz nieopublikowanych został ponownie oceniony. Ponadto 2 ekspertów dermatologicznych nadzorowało proces włączenia badań do analizy. Okres objęty wyszukiwaniem: do stycznia 2014 r.
Wyniki wyszukiwania	25 badań z łączną liczbą 5 562 pacjentów włączono do przeglądu systematycznego *Vegter 2014*. Włączone badania: ▪ 7 badań: MAL—PDT; ▪ 3 badania: 5-fluorouracyl; ▪ 2 badania: BF-200 ALA-PDT; ▪ 2 badania: ALA-PDT plaster; ▪ 2 badania: krioterapia; ▪ 5 badań: diklofenak; ▪ 2 badań: imikwimod; ▪ 2 badania: ingenol; ▪ 23 badania: placebo. W zakresie analizowanego w niniejszym raporcie porównania (DIK vs PL/BSC) włączono 5 badań RCT: *Gebauer 2003*, *Rivers 2002*, *Solaraze study 2* (badanie nieopublikowane o akronimie: CT-1101-07), *Wolf 2001* oraz *Stockfleth 2011*. Za wyjątkiem badania *Gebauer 2003* oraz nieopublikowanego badania *Solaraze study 2*, wszystkie

Vegter 2014 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
	wymienione powyżej badania zostały ujęte w niniejszym raporcie HTA. Analizowane badanie wtórne *Vegter 2014* jest jedynym przeglądem systematycznym, w którym włączano jedynie populację pacjentów z licznymi (tj. powyżej 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego.
Ocena wiarygodności	Włączone badania charakteryzują się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (badania RCT). Ograniczeniem jest stosunkowo mała wielkość próby większości włączonych badań klinicznych. Nie zidentyfikowano ponadto różnic istotnych statystycznie pomiędzy charakterystyką wyjściową pacjentów oraz ocena punktów końcowych.
Synteza danych	Metaanaliza sieciowa (MTC) z wykorzystaniem metody *Bayesian*. Wyniki prezentowane w postaci OR z 95% CI.
Źródło finansowania	*Biofrontera*, Niemcy
Wyniki analizy – skuteczność kliniczna	<u>Porównanie DIK vs placebo na postawie statystycznej agregacji danych (*direct meta-analysis*):</u> ▪ Całkowita odpowiedź na leczenie: OR=3,4 (95% CI: 2,3; 4,9) - wynik IS na korzyść DIK <u>Porównanie DIK vs placebo na postawie analizy sieciowej:</u> ▪ Całkowita odpowiedź na leczenie: OR=4,3 (95% CI: 2,1; 8,6) - wynik IS na korzyść DIK
Wnioski	Analiza sieciowa z 25 badań klinicznych wykazała, iż wszystkie aktywne interwencje były skuteczniejsze niż placebo. W kontekście analizowanego problemu decyzyjnego, wykazano wyższość terapii diklofenakiem sodu nad placebo u pacjentów z licznymi zmianami (tj. od 5 do 20 zmian) rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Szansa wystąpienia całkowitego usunięcia zmian AK była 4,3 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo.

^ Badania, w których uczestniczyli pacjenci z obniżoną odpornością (np. pacjenci po przeszczepach) zostały wyłączone z przeglądu *Vegter 2014*

Tabela 6 Przegląd systematyczny – *Nashan 2013* [32]

Nashan 2013 (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 8/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Strategie terapeutyczne stosowane w leczeniu rogowacenia słonecznego Populacja: pacjenci z rogowaceniem słonecznym Oceniane interwencje: diklofenak sodu, zabiegi chirurgiczne, krioterapia, laser, imikwimod, 5-fluorouracyl, terapia fotodynamiczna; Komparator: brak ograniczeń Rodzaj badania: badania RCT powyżej 30 pacjentów trwające powyżej 3 miesięcy Punkty końcowe: ▪ Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): CLNS, TLNS; ▪ Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII) oraz badacza (IGII); ▪ Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, rezygnacje z badanie etc. Restrykcje językowe: brak ograniczeń
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: *Pubmed, the Cochrane library, the Ovid SP* z wykorzystaniem *Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations*, referencje zidentyfikowanych badań. Słowa kluczowe: ("Keratosis, Actinic/drug therapy"[Mesh] OR "Keratosis, Actinic/radiotherapy"[Mesh] OR "Keratosis, Actinic/surgery"[Mesh] OR "Keratosis, Actinic/therapy"[Mesh]) Okres objęty wyszukiwaniem: do 18 grudnia 2011 r. (aktualizacja istotnych danych w 2012 r.)
Wyniki wyszukiwania	W zakresie oceny efektywności klinicznej diklofenaku do przeglądu *Nashan 2013* włączono 4 badania RCT, z czego jedynie 2 RCT (*Wolf 2001, Rivers 2001*) dotyczyły porównania DIK vs PL/BSC. Dwa pozostałe badania to: *Kose 2008*, w którym bezpośrednio porównywano DIK z IMI (wyłączone z raportu z powodu nieadekwatnej grupy kontrolnej) oraz *Pflugfelder 2011* bezpośrednio porównujące 3-miesięczne leczenie DIK z leczeniem 6-miesięcznym DIK (wyłączone z raportu z powodu braku adekwatnej grupy kontrolnej). Badanie *Pflugfelder 2011* włączono natomiast do dodatkowej oceny bezpieczeństwa (rozdział 11.4)
Poziom rekomendacji i dowodów	Stopień rekomendacji: A Poziom dowodów: 1+/2++

Nashan 2013 (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 8/11 pkt.)	
Synteza danych	Jakościowa: bez metaanalizy
Źródło finansowania	Brak
Wyniki analizy- skuteczność kliniczna	

Badanie	DIK vs placebo/BSC			
	TLNS, %	Istotność statystyczna, p	CLNS, %	Istotność statystyczna, p
Wolf 2001	50% vs 20%	p<0,001	49% vs 19%	p<0,001
Rivers 2002	33% vs 10%	p<0,05	31% vs 8%	p<0,05

Wyniki oceny bezpieczeństwa	Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi po zastosowaniu ocenianej interwencji były takie AEs jak: świąd, suchość skóry, rumień, parestezja oraz uczulenia IV stopnia.
Wnioski	Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów przeglądu *Nashan 2013* wykazała, iż miejscowe leczenie 3% diklofenakiem sodu jest terapią skuteczną. Znamiennie statystyczna przewaga ocenianej interwencji nad najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo zawierające 2,5% HA) została udowodniona w ocenie CLNS oraz TLNS 30 dni po zakończeniu leczenia. Powyższe wyniki są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie HTA. Poziom rekomendacji oraz dowodów jest wysoki (Grade A).

Tabela 7 Przegląd systematyczny – *Micali 2014* [28]

Micali 2014 (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 6/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Wytyczne kliniczne oraz ocena efektywności klinicznej miejscowych terapii w leczeniu nowotworów skóry* (w tym również rogowacenia słonecznego). Oceniane interwencje: miejscowe terapie stosowane w leczeniu nowotworów skóry*, w tym 3% diklofenak sodu; Rodzaj badania: opublikowane metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania kliniczne (RCT, CCT), opisy przypadków; Restrykcje językowe: język angielski.
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: the *National Library of Medicine PubMed, the National Institutes of Health, the Ovid MEDLINE*, referencje publikacji oraz książek. Słowa kluczowe: '*topical treatment*' w połączeniu z 1 z następujących słów: '*skin cancer*', '*actinic keratosis*', '*basal cell carcinoma*', '*squamous cell carcinoma*', '*Bowen disease*', '*erythroplasia of Queyrat*', '*Paget disease*', '*melanoma*'. Okres objęty wyszukiwaniem: do czerwca 2013 r.
Wyniki wyszukiwania	W zakresie oceny efektywności klinicznej dla diklofenaku w leczeniu pacjentów z rogowaceniem słonecznym zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne *Gupta 2012* [15] oraz *Pirard 2005* [42] (przedstawione w tabelach powyżej) oraz 3 badania RCT: *Wolf 2001*, *Rivers 2002* (badania włączone do niniejszego raportu) oraz *Pflugfelder 2012* (badanie wyłączone z raportu z powodu nieadekwatnej grupy kontrolnej; opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa - rozdział 11.4).
Ocena wiarygodności	Zidentyfikowane badania podlegały ocenie zgodnie z wytycznymi EBM *Oxford 2011 Levels of Evidence*, uwzględniającymi następujące poziomy dowodów.

Poziom	Rodzaj Dowodów
I	Przegląd systematyczny badań randomizowanych
II	Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem
III	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/badanie długofalowe
IV	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi
V	Wnioskowanie na podstawie mechanizmu działania leku (*mechanism -based reasoning*)

Synteza danych	Jakościowa: bez metaanalizy
Źródło finansowania	Brak
Wyniki analizy- skuteczność kliniczna	Na podstawie metaanalizy *Pirard 2005* wykazano, że całkowitą odpowiedź na leczenie (CLNS) uzyskało 39,1% pacjentów. Natomiast poszczególne badania (*Rivers 2002*, *Wolf 2001*) wskazują, iż całkowite usunięcie wszystkich zmian chorobowych (CLNS) wynoszą odpowiednio 33% oraz 50%.

Micali 2014 (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 6/11 pkt.)	
	Ponadto, na podstawie badania *Pflugfelder 2012* wskazują, że długość leczenia nie wpływa na częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie (40% po 3 miesiącach vs 45% po 6 miesiącach).
Wnioski	Autorzy przeglądu wskazują, iż leczenie miejscowe AK jest dedykowane w przypadku obecności wielu zmian (zwłaszcza występujących twarzy, uszach, nosie) wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. W przypadku leczenia pola (ang. *field directed*) analizowane terapie miejscowe (tj. diklofenak, 5-FU, imikwimod, ingeloi) wykazują zbliżoną skuteczność, natomiast różny profil zdarzeń niepożądanych oraz efekt kosmetyczny; potrzeba jest również większej liczby badań bezpośrednio porównujących terapie miejscowe celem określenia najlepszego profilu skuteczności.

*Według wytycznych klinicznych AK jest formą raka kolczystokomórkowego SCC *in situ*.

Tabela 8 Przegląd systematyczny – *Martin 2012* [27]

Martin 2012 (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 4/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Ocena efektywności klinicznej (skuteczność, bezpieczeństwo) 3% diklofenaku sodu w postaci żelu w leczeniu AK w 10-letnim przedziale czasowym (2000 – 2011). Populacja: pacjenci z rogowaceniem słonecznym. Oceniane interwencje: diklofenak sodu (3% diklofenak sodu z 2,5% HA) w postaci żelu w terapii miejscowej; Komparator: brak ograniczeń. Rodzaj badania: Opublikowane badania kliniczne (randomizowane, nierandomizowane, jednoramienne), opisy przypadków. Punkty końcowe: ▪ Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): CLNS, TLNS; ▪ Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII) oraz badacza (IGII); ▪ Redukcja liczby zmian AK (różnica średnich zmian lub zmiana procentowa); ▪ Wskaźnik całkowitej grubości zmiany (ang. *total thickness score*, TTS); ▪ Zdarzenia niepożądane; ▪ Ocena jakości życia za pomocą skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Restrykcje językowe: język angielski
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: *Pubmed* Okres objęty wyszukiwaniem: od 01.01.2000 r. do 31.08.2011 r.
Wyniki wyszukiwania	Łącznie zidentyfikowano 18 publikacji (*Gebauer 2003, Nelson 2004, Fariba 2006, Smitch 2006, Nelson 2007, Ulrich 2007a, Ulrich 2007b, Berlin 2008, Kose 2008, Mastrolonardo 2008, Dirschka 2009, Nelson 2009, Van der Geer 2009, Lima 2010, Ulrich 2010, Akarsu 2011, Batra 2011, Pflugfelder 2012^*), z czego 10 badań RCT. Do analizy głównej niniejszego raportu HTA nie włączono żadnego z wymienionych badań z powodu niespełnienia predefiniowanych kryteriów PICOS. Powody wykluczenia poszczególnych badań RCT przedstawiono w rozdziale 9.1. Ponadto badanie *Pflugfelder 2012* oraz badania o charakterze obserwacyjnym (badanie *Nelson 2004* wraz z fazą extension do tego badania opisną w publikacji *Nelson 2009*) przedstawiono w analizie skuteczności praktycznej oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.
Synteza danych	Jakościowa: bez metaanalizy
Źródło finansowania	*Abbott, Astellas, DUSA, Graceway Pharmaceuticals, LEO Pharma, Medicis, Sanofi-Aventis*
Wyniki analizy- skuteczność kliniczna	Autorzy przeglądu *Martin 2012* przedstawili dane z badania *Pflugfelder 2012*, w których oceniano wpływ ocenianej interwencji na jakość życia pacjentów. Jakość życia została oceniona za pomocą kwestionariusza DLQI (załącznik 15.8). Zastosowane leczenie ocenianą interwencją wpłynęło na istotną poprawę jakości życia pacjentów stosujących DIK wg DLQI. Pacjenci wskazują, że leczenie oceniana interwencją stanowi wygodną formę terapii AK.
Wyniki analizy- bezpieczeństwo	3% diklofenak sodu w postaci żelu był dobrze tolerowany przez pacjentów, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były AEs związane z miejscowymi reakcjami skórnymi np. wyprysk, zaczerwienienie, ból.
Wnioski	Oceniana interwencja ma unikalny mechanizm oddziaływania na AK. Od czasu wprowadzenia jej na rynek, opublikowane dane dostarczyły dowodów na jej skuteczność w miejscowym leczeniu AK. DIK wykazuje porównywalną skuteczność i tolerancję z innymi miejscowymi terapiami.

^ Zaindeksowane w przeglądzie, jako *Pflugfelder 2011* wg dostępu do badania *on-line*, a nie statusu upublicznienia, czyli *Pflugfelder 2012* (tak jak zrobili to autorzy niniejszej analizy).

Tabela 9 Przegląd systematyczny – *Javor 2016* [21]

Javor 2016 (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 4/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 3% diklofenaku sodu z 2,5% HA w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego – przegląd literatury. Populacja: pacjenci z rogowaceniem słonecznym bez i z immunosupresją. Oceniane interwencje: diklofenak sodu (3% diklofenak sodu z 2,5% HA) Komparator: brak ograniczeń Rodzaj badania: badania kliniczne z metodologiczną statystyką uwzględniające istotne kliniczne punkty końcowe (badania RCT i non-RCT) Punkty końcowe: ▪ Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): CLNS, TLNS; ▪ Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII) oraz badacza (IGII); ▪ Wskaźnik całkowitej grubości zmiany (ang. *total thickness score*, TTS) ▪ 7-stopniowa skala odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź, znaczna poprawa, umiarkowana poprawa, nieznaczna poprawa, brak zmian, nieznacznie gorzej, dużo gorzej). ▪ Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, rezygnacje z badanie etc. Restrykcje językowe: język angielski
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: *PubMed* Słowa kluczowe: *diclofenac/HA, treatment., AK.* Okres objęty wyszukiwaniem: od 1997 r. do 2015 r.
Wyniki wyszukiwania	Autorzy przeglądu nie przedstawili wyników wyszukiwania (tj. liczby odnalezionych pozycji czy liczby wykluczonych artykułów). Pozycje uwzględnione w przeglądzie znajdują się w referencjach. W zakresie analizowanego problemu decyzyjnego (tj. miejscowe leczenie wielu ognisk rogowacenia słonecznego) do przeglądu *Javor 2016* włączono badania RCT, badania otwarte (ang. *open-label*), opis przypadków (ang. *case series*) oraz badania uwzględnione w przeglądzie systematycznym *Jarvis 2003*. Dwa badania włączone do przeglądu *Javor 2016* (*Rivers 2002* i *Wolf 2001*) zostały również uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu. Pozostałe wymieniane w przeglądzie badania nie zostały uwzględnione w analizie z powodu niespełnienia predefiniowanych kryteriów PICOS.
Synteza danych	Jakościowa: bez metaanalizy. W przeglądzie autorzy wskazują, że przeprowadzą metaanalizę, jednak nie podają żadnych analiz statystycznych adekwatnych dla tej formy. Część wyników zaczerpnięto z przeglądu systematycznego *Jarvis 2003*.
Źródło finansowania	Brak informacji
Wyniki analizy – skuteczność kliniczna	DIK vs placebo/BSC Badanie: *Wolf 2001* – TLNS, %: 50% vs 20%; Istotność statystyczna, p: p<0,001; CLNS, %: 49% vs 19%; Istotność statystyczna, p: p<0,001 Badanie: *Rivers 2002* – TLNS, %: 33% vs 10%; Istotność statystyczna, p: p<0,05; CLNS, %: 31% vs 8%; Istotność statystyczna, p: p<0,05 Dane zaczerpnięte z przeglądu *Jarvis 2003*: ▪ CLNS: 90 dni leczenia: CLNS=34% (DIK) vs CLNS=18% (PL/BSC (2,5% HA)): *Jarvis 2003* ▪ TLNS: 90 dni leczenia: TLNS=34% (DIK) vs TLNS=20% (PL/BSC (2,5% HA)): *Jarvis 2003*
Wyniki oceny bezpieczeństwa	Leczenie miejscowe 3% diklofenakiem sodu było dobrze tolerowane. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były dolegliwości skórne w miejscu aplikacji żelu takie jak: zapalenie skóry, świąd, bezbolesny obrzęk, obrzęk, rumień, pieczenie, nadżerka.
Wnioski	Leczenie oceniana interwencją jest skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów w leczeniu AK. Satysfakcja z leczenia wśród pacjentów jest wysoka. Podkreśla się znaczenie ochrony skóry, poddanej leczeniu diklofenakiem sodu, przed działaniem promieni słonecznych, które mogą mieć negatywny wpływ na proces leczenia. Pacjenci po zakończeniu terapii muszą być edukowani w zakresie stosowania ochrony przeciwsłonecznej w celu uniknięcia nawrotów AK.

Ponadto zidentyfikowano 1 opracowanie (*Ulrich 2014*) o charakterze poglądowym, które nie spełniało kryteriów *Cook'a*, ale mając na uwadze fakt,

iż koncentrowało się na dowodach dotyczących leczenia diklofenakiem sodu u pacjentów z rogowaceniem słonecznym wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (walidacja poprawności uwzględnionych w raporcie badań w kontekście populacji) analitycy przygotowujący niniejszy raport postanowili przedstawić pokrótce wnioski z tego opracowania.

Tabela 10 Badanie wtórne o charakterze poglądowym (*Ulrich 2014*) [52]

Opracowanie	Omówienie
Ulrich 2014 [52]	Celem niniejszego opracowania była ocena dowodów naukowych w zakresie efektywności klinicznej stosowania DIK w miejscowym leczeniu AK wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. Do opracowania włączono następujące badania: RCT - *Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011, Smith 2006;* badanie obserwacyjne - *Nelson 2004* (wraz z publikacją *Nelson 2009)* oraz badania RCT w ramach pacjentów z immunosupresją (u pacjentów po przeszczepach organów): badanie *Ulrich 2010*. Autorzy niniejszego raportu do analizy głównej włączyli badania RCT wymieniane w omawianym przeglądzie (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*), za wyjątkiem badania *Smith 2006* (nieadekwatną grupę kontrolną tj. 5-fluorouracyl), *Ulrich 2010* (nieadekwatna populacja). Badanie *Nelson 2004* (bez randomizacji) opisano w rozdziałach: 10, 11. Diklofenak ma szeroki zakres terapeutyczny. Ze względu na działanie przeciwnowotworowe znalazł zastosowanie w terapii AK. Działanie diklofenaku w leczeniu rogowacenia słonecznego wiąże się z wieloma mechanizmami takimi jak: indukcja apoptozy hamowanie angiogenezy (hamowanie cyklooksygenaz prowadząc do zmniejszenia syntezy prostaglandyny E2) oraz zmniejszenie stanu zapalnego. W terapii AK diklofenak stosowany jest miejscowo w postaci 3% żelu w połączeniu z 2,5% kwasem hialuronowym. Dodatek kwasu hialuronowego zwiększa stężenie diklofenaku w naskórku oraz w górnych warstwach skóry właściwej. Na podstawie badań RCT wykazano, że diklofenak jest skuteczną oraz bezpieczną terapią w leczeniu AK wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. Dla 90-dniowego okresu leczenia, odpowiedź na leczenie (≥75% TLNS) uzyskało 85% oraz 90% pacjentów, odpowiednio w 30-dniowym oraz rocznym okresie *follow-up*. Ponadto, 45% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (pacjenci po przeszczepach) uzyskało usunięcie zmian chorobowych dla 2-letniego okresu *follow-up*. Autorzy przeglądu stwierdzili, że 3% diklofenak sodu spełnia kryteria konieczne, aby uznać go za odpowiednią terapię AK skierowaną na leczenie obszaru zagrożenia nowotworowego (OZN).

7. Metodyka dla badań pierwotnych

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] oraz z Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [46] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*). [17] Ponadto, analizę dostosowano do aktualnych wytycznych z sierpnia 2016 r. [1]

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie. [35]

7.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

7.2. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.). Z uwagi na znaczną liczbę uzyskanych rekordów zastosowano ograniczenie dotyczące jednostki chorobowej (rogowacenie słoneczne).

Brak zawężenia wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, pozwoliło uzyskać strategię o wysokiej czułości obejmującej

wszystkie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym także do: rzadkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, efektywności eksperymentalnej.

Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.1.

Wyszukiwanie dla ocenianej interwencji przeprowadzono do dnia 08.11.16 r.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- *MEDLINE* (przez *PubMed*);
- *EMBASE*;
- *Cochrane Library*;

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Przegląd rejestrów klinicznych: *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu). (wyniki zostały przedstawione w rozdziale 7.7 oraz załączniku 15.3);
- Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- Czasopisma medyczne: Medycyna Praktyczna, Dermatologia Praktyczna, Dermatologia kliniczna, Przegląd dermatologiczny, *The Journal of Dermatology*;
- Strony organizacji: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), *British Association of Dermatologists (BAD), American Academy of Dermatology* (AAD), *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD) oraz *European Dermatology Forum* (EDF);
- Konsultacje z ekspertami medycznymi. [36]

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] oraz z Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [46] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska

Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPŁ).

Dodatkowo, przeszukano również europejskie oraz światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:

- *Database of Adverse Event Notifications* (DAEN) [4];
- *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* [6],
- *VigiAccess* (WHO) [5];
- *Food and Drug Administration* (baza FAERS) [3].

Dane odnoszące się do skuteczości praktycznej zostaną oparte na wiarygodnych i rzetelnych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data, RWD; real world evidence, RWE*). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów). [1]

7.3. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych [17]. Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków). Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

7.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dotyczące analizowanej interwencji (DIK) zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 11 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
Kryteria włączenia	<u>Populacja:</u> ❖ Osoby ≥18 r.ż. z wieloma (≥5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena**) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. Dopuszczono włączenie badań, w których do 10 pacjentów w grupie miało 3. stopień nasilenia AK z uwagi na specyfikę ocenianej analizowanej jednostki chorobwej (jeden pacjent może	Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem o refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego, dla którego opracowano analizy HTA oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku *Solacutan®*^

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	mięc zmiany o różnym stopniu nasilenia).	
	<u>Interwencja:</u> ❖ 3% diklofenak sodu (DIK) w postaci żelu (Solacutan® 30 mg/g, żel, 26 g, kod EAN: 5909991289652) podawany dwa razy dziennie† (dawkowanie zgodne z ChPL).	Dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego *Solacutan®* oraz rejestracją w Polsce.
	<u>Komparator:</u> ❖ Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (PL/BSC). Według wytycznych klinicznych [7] leczenie wspomagające (BSC) może obejmować zastosowanie emolientów, podawanych często w skojarzeniu z podłożami o charakterze nawilżającym takimi jak kwas hialuronowy. Potwierdza to opinia ekspertów medycznych, która wskazuje, że leczenie tej grupy pacjentów ograniczone jest jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym. Pacjentom w Polsce przepisuje się maści recepturowe (maści robione sporządzone w aptece na podstawie recepty lekarskiej), w których składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik [36]. Preparaty te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia) [36]	Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opiniami ekspertów medycznych.
	<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: ❖ Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): CLNS, TLNS; ❖ Częściowa odpowiedź na leczenie: ≥75% CLNS, ≥75% TLNS; ❖ Redukcja liczby zmian AK; ❖ Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII, SGA) oraz badacza (IGII, PGA); ❖ Jakość życia; ❖ Nawrót zmian chorobowych, ❖ Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie; ❖ Zgony; ❖ Utraty pacjentów z badania; ❖ Zdarzenia/działania niepożądane.	Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, metodologicznych wytycznych FDA [59], opinii ekspertów medycznych oraz zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.
	<u>Rodzaj badania</u> Analiza efektywności klinicznej: ❖ Randomizowane badania kliniczne Do analizy włączano badania <u>opublikowane</u> w postaci pełnotekstowej. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Uzupełniająco do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również długoterminowe RCT (okres leczenia dłuższy niż zalecany w ChPL wnioskowanego leku) przeprowadzone na dużej populacji (>100 pacjentów/grupę) oraz badania obserwacyjne/postmarketingowe, analizy serii przypadków (case *reports*) analizujące ocenianą interwencję w populacji AK.	Do analizy zostaną włączone badania o najwyższej dostępnej wiarygodności.

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	W celu identyfikacji działań/ zdarzeń niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zaobserwowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: o FDA (baza FAERS); o *Database of Adverse Event Notifications* (DAEN); ▪ *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database;* o *VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring).* Analiza skuteczność praktyczna Analiza skuteczności praktycznej zostanie oparta na identyfikacji badań obserwacyjnych (prospektywnych oraz retrospektywnych, postmarketingowe) analizujących DIK w leczeniu wielu zmian AK.	
	Filtry: Tak	1) Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski
Kryteria wykluczenia	Populacja: ❖ Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację np. dzieci; AK występujące tylko na ustach.	
	Interwencja: ❖ DIK podawany w skojarzeniu (np. z krioterpaią); ❖ DIK podawany w innej dawce niż w ChPL (np. raz dziennie).	
	Rodzaj badania (analiza główna; efektywność eksperymentalna): ❖ Badania pierwotne bez randomizacji; ❖ Badania przedkliniczne; ❖ Opis przypadku (*case study*); ❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowany; ❖ Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze.	

**W opinii ankietowanych ekspertów medycznych oraz danych zawartych w innych przeglądach systematycznych (*Vegter 2014*) skala Olsena jest równoważna skali BSI (ang. *Baseline Severity Index);*

‡Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, niski odsetek pacjentów z 3. st. nasilenia AK jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). Powyższe założenie wynika ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej, ponieważ częściej do lekarza zgłaszają się pacjenci w gorszym stanie klinicznym, u których wtedy identyfikuje się również zmiany o łagodniejszym nasileniu (jeden pacjent może mieć zmiany 1., 2., jak również 3. stopnia).

^Populacja rejestracyjna zgodna z ChPL leku *Solacutan®* tj. miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy [10] jest szersza w stosunku do populacji wnioskowanej. Zdecydowana większość wytycznych klinicznych (w tym polskich i zagranicznych) rekomenduje zastosowanie ocenianej interwencji w zawężonej populacji pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub OZN (ang. *field cancerization*) [40, 57, 58]. A zatem, wnioskowana populacja pacjentów objęta wnioskiem refundacyjnym odzwierciedla aktualną rzeczywistą praktykę kliniczną, co potwierdzają ankietowani eksperci medyczni.

†Wymagana dawka zależy od wielkości zmiany chorobowej. Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu). Zwykle leczenie trwa od 60 do 90 dni. Maksymalną skuteczność obserwowano pod koniec podanego, dłuższego okresu leczenia. Całkowite zagojenie zmiany (zmian) lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia.

7.5. Ocena wiarygodności

Wiarygodność wewnętrzna

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [2]

Ocena wiarygodności badań uwzględniała następujące narzędzia:

- dla randomizowanych badań klinicznych - skala JADAD [18] oraz wg kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* [17] przy użyciu programu *Review Manager 5.3*;
- dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną - kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [56];
- dla badań niekomparatywnych - skala NICE [49].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE *(ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)* – szczegóły przedstawiono w załączniku 15.4.3. [14]

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [2]

Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna, czyli określenie jak wyniki z badań włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej można odnieść do codziennej praktyki klinicznej oceniono pod kątem: reprezentatywności populacji w badaniach klinicznych w stosunku do populacji docelowej; podobieństwa ocenianej interwencji do tej stosowanej w praktyce klinicznej; zbieżności wyników obserwowanych w badaniach klinicznych z wynikami oczekiwanymi w praktyce [1, 2]

7.6. Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

7.6.1. Analiza statystyczna

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager* 5.3.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi lub ciągłymi.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczano parametry względne [2, 17]:

- Ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) lub korzyść względną (ang. *relative benefit*, RB);

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczano parametry bezwzględne [2, 17]:

- NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*).

Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*) i/lub poziomem istotności. [2, 17]

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metoda Peto (ang. *Peto odds ratio*). [17]

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych [17].

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, wyniki prezentowano w formie opisowej (liczby i odsetki pacjentów) oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań.

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie *RevMan* wersja 5.3.

7.7. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych: rejestr *ClinicalTrials.gov* (*www.clinicaltrials.gov*) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* (*www.clinicaltrialsregister.eu*).

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: *„diclofenac and actinic keratosis"*. Ostatnie wyszukiwania przeprowadzono do dn. 08.11.16 r. Informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku (15.2).

W wyniku przeszukiwania rejestrów odnaleziono łącznie 27 badań (11 badań w rejestrze *www.clinicaltrials.gov* oraz 16 badań w rejestrze *www.clinicaltrialsregister.eu*).

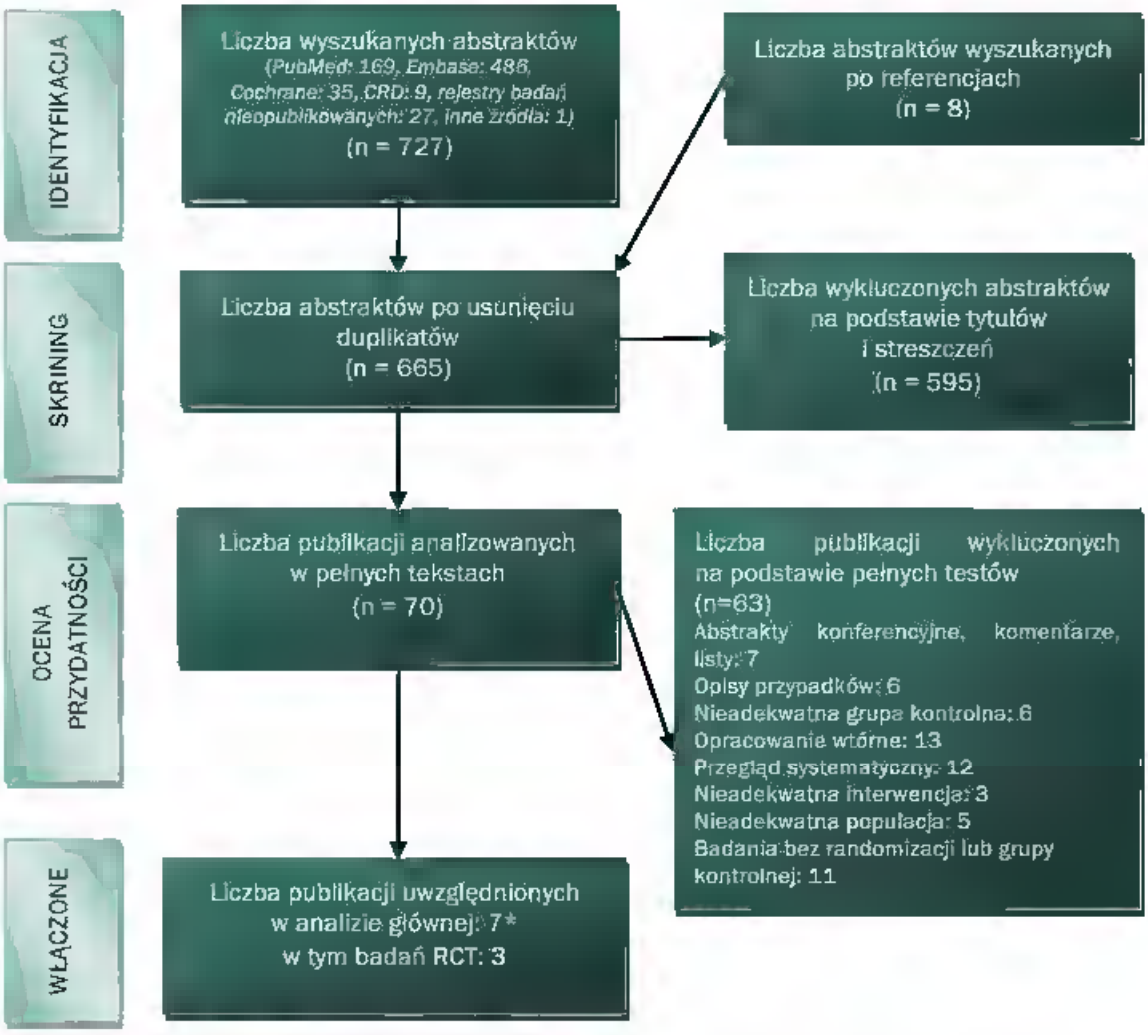
Autorzy niniejszego raportu do analizy głównej nie włączali badań nieopublikowanych, dla których wyniki dostępne były jedynie na stronach *www.clinicaltrials.gov* lub *www.clinicaltrialsregister.eu*). Należy zaznaczyć, iż wyniki dostępne na stronach ww. rejestrów zawierają dane niepełne, nierecenzowane oraz mogące zawierać błędy, dlatego też w opinii autorów analizy nie mogą same w sobie (tzn. bez dodatkowych danych w postaci raportu CSR czy pełno tekstowej publikacji) stanowić podstawy analizy.

Szczegółowe omówienie badań nieopublikowanych przedstawiono w rozdziale 15.3.

8. Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

8.1. Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 727 abstraktów, wśród których 3 badania pełnotekstowe (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [30], zgodnym z zaleceniami QUOROM [29]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.



*Wyniki badań *Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011* zostały opublikowane w postaci 4 pełnotekstowych artykułów. Odnaleziono również dodatkowe dane dla badań *Wolf 2001*, *Rivers 2002* w postaci dokumentu FDA [38] oraz komentarza obu autorów do badań [45], z kolei dla badania *Stockfleth 2011* dodatkowe dane odnaleziono w rejestrach badań niepublikowanych [61].

Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [30]

9. Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) diklofenaku sodu

9.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne w schemacie grup równoległych (*Wolf 2001* [60], *Rivers 2002* [43], *Stockfleth 2011* [50, 51]) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej niniejszego raportu.

Przedmiotem analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania diklofenaku w postaci żelu w leczeniu powierzchni zajętej przez zmiany AK wraz z OZN. Autorzy w ww. badaniach nie zastosowali wprawdzie sformułowania - obszar zagrożenia nowotworowego (*field cancerization, field effect*), ale zastosowane kryteria włączenia (blok/obszar leczenia, a nie leczenie pojedynczej zmiany) jednoznacznie wskazują na leczenie całego obszaru zajętego przez zmiany AK, czyli również obszaru OZN.
Potwierdzeniem zgodności populacji wnioskowanej z zidentyfikowanymi dowodami naukowymi jest m.in. opracowanie *Ulrich 2014* [52] (rozdz. 6), w którym omawiane badania również zostały zakwalifikowane, jako dowody naukowe analizujące stosowanie DIK w miejscowym leczeniu AK wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego.

Wszystkie włączone badania są prospektywnymi, wieloośrodkowymi badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (ang. *double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Wyniki badań *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Wolf* z 2001 r. [60] oraz *Rivers* z 2002 r. [43]), odnaleziono również dodatkowe dane w postaci dokumentu FDA [38] oraz komentarza obu autorów do ww. badań [45], w którym zostały ponownie przekalkulowane wskaźniki odpowiedzi. Z kolei, wyniki badania *Stockfleth 2011* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Stockfleth* z 2011 oraz 2012 roku [50, 51]), a dodatkowe dane odnaleziono w źródłach niepublikowanych: rejestrze *EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu)* oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)* [61].

W niniejszej analizie w pierwszej kolejności wykorzystywano wyniki zawarte w publikacjach, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy

źródłami wybierano dane z publikacji. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować, jako pochodzące z pełnotekstowych publikacji *Wolf 2001* [60], *Rivers 2002* [43] oraz *Stockfleth 2011* [50, 51] chyba, że w analizie zaznaczono inaczej.

W trzech badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną 3% diklofenaku sodu w postaci żelu stosowanego dwa razy na dobę (0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm^2) z placebo (*Stockfleth 2011:* roztwór podawany raz dziennie za pomocą małej szczoteczki) lub BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*: 2,5% kwas hialuronowy w postaci żelu podawany dwa razy dziennie) w próbie dorosłych pacjentów z wieloma (≥5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego.

Celem wszystkich analizowanych badań była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa DIK vs PL/BSC w 60-90-dniowym okresie leczenia wraz z okresem obserwacji wynoszącym min. 30 dni od zakończenia leczenia. Dodatkowo, w badaniu *Stockfleth 2011* przedstawiono wyniki dla 6-miesięcznego oraz rocznego okresu obserwacji (długi *follow-up* jest istotny w ocenie takich punktów końcowych jak nawroty).

Zastosowany w badaniach schemat leczenia ocenianej interwencji jest zgodny z preferowanym dawkowaniem zamieszczonym w ChPL leku *Solacutan®* [10] (0,5 g żelu zawierającego diklofenak na zmianę o wymiarach 5x5 cm^2).

Ponadto, odnaleziono 1 badanie RCT *Gebauer 2003* [13], w którym pacjenci na definiowany w ChPL *Solacutan®* [10] obszar leczenia (5x5 cm^2) stosują o połowę niższą dawkę żelu, tj. 0,25 g. Istotnym jest również fakt, iż w niniejszym badaniu aż 17% pacjentów miało 3. stopień zaawansowania choroby wg *Baseline Severity Index* (skali równoważnej do skali Olsena). Mając na uwadze powyższe ograniczenia, analizowana próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu. Wyniki tego badania zostały jednak uwzględnione w dyskusji (rozdział 13) oraz w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych (rozdział 6).

W tabeli poniżej zaprezentowano wszystkie zidentyfikowane randomizowane badania kliniczne analizujące efektywność kliniczną DIK w leczeniu pacjentów z AK. Przedstawiono zarówno próby kliniczne, które spełniały kryteria włączenia do analizy głównej, jak również publikacje wyłączone po pełnych tekstach wraz z powodem ich wykluczenia.

Tabela 12 Zidentyfikowane badania RCT dla DIK w AK

Badanie	RCT	P*	Liczba zmian AK (średnia)	I^	Okres leczenia	K	Status uwzględnienia w analizie	
							Włączone	Powód wyłączenia
Wolf 2001	TAK	TAK	≥5	TAK	90 dni	PL/BSC**	TAK	-
Rivers 2002	TAK	TAK	≥5	TAK	60 dni	PL/BSC**	TAK	-
Stockfleth 2011	TAK	TAK	4-10 (5,7)	TAK	12 tyg.	Placebo	TAK	-
Gebauer 2003	TAK	NIE	10,6	NIE	12 tyg.	PL/BSC**	NIE	Nieadekwatna interwencja (0,25 mg) oraz nieadekwatna populacja (3 st. Olsena: 17%);
Ulrich 2010	TAK	NIE	≥3	TAK	16 tyg.	PL/BSC**	NIE	Nieadekwatna populacja (zbyt mała liczba zmian);
McEwan 1997	TAK	NIE	≥1	TAK†	8-24 tyg.	PL/BSC**	NIE	Nieadekwatna populacja (zbyt mała liczba zmian)
Panagiotopoulos 2010	TAK	NIE	≥2	TAK	3 msc.	PL/BSC**	NIE	Nieadekwatna populacja (zbyt mała liczba zmian); badanie w języku greckim
Fariba Iraji 2006	TAK	NIE	1,6#	TAK	90 dni	PL/BSC**	NIE	Nieadekwatna populacja (zbyt mała liczba zmian);
van der Geer 2009	TAK	TAK	14,7	NIE	28 dni	PL/BSC**	NIE	Nieadekwatna interwencja (zbyt krótki okres leczenia)
Smith 2006	TAK	NIE	≥3	TAK	90 dni	5% 5-FU	NIE	Nieadekwatna populacja oraz grupa kontrolna
Segatto 2013	TAK	TAK	≥5	TAK	4-12 tyg.	5% 5-FU	NIE	Nieadekwatna grupa kontrolna
Zane 2014	TAK	NIE	≥5	TAK	90 dni	MAL-PDT	NIE	Nieadekwatna grupa kontrolna; nieadekwatna populacja o umiarkowanym lub ciężkim stopniem zaawansowania (II, III stopień)
Kose 2008	TAK	NIE	≥3	NIE	12 tyg.	5% IMI	NIE	Nieadekwatna grupa kontrolna (IMI), nieadekwatna populacja (zbyt mała liczba zmian), interwencja (raz dziennie)
Berlin 2008	TAK	TAK	5-15	NIE	4 msc.	KRIO	NIE	Nieadekwatna interwencja (DIK+ KRIO); nieadekwatna grupa kontrolna

Badanie	RCT	P*	Liczba zmian AK (średnia)	I^	Okres leczenia	K	Status uwzględnienia w analizie	
							Włączone	Powód wyłączenia
Akarsu 2011	TAK	NIE	1	TAK	12 tyg.	PL (krem bazowy), 5% IMI	NIE	Nieadekwatna populacja (1 zmiana)
Solaraze study 2±	TAK	TAK	≥5	TAK	90 dni	PL/BSC**	NIE	Brak publikacji (dane nieopublikowane)
Pflugfelder 2012	TAK	?	b.d.	TAK	do 24 tyg.	DIK podawany 6 msc.	NIE	Brak adekwatnej grupy kontrolnej

P – wnioskowana populacja; I – oceniana interwencja; **PL/BSC (ang. *best supportive care*) np. w postaci 2,5% kwasu hialuronowego; #32 zmiany AK na 20 pacjentów, co daje średnio 1,6 ognisk AK na pacjenta;
†Żel był aplikowany na pojedynczą zmianę, a nie na obszar leczenia; ±*Solaraze study 2* – brak dostępu do pełnego tekstu; badanie nieopublikowane o akronimie: CT-1101-07, cytowane w przeglądach systematycznych: *Gupta 2012, Gupta 2013, Jarvis 2003, Vegter 2014;*

Należy podkreślić, iż populacja rejestracyjna zgodna z ChPL leku *Solacutan®* tj. miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy [10] jest szersza w stosunku do populacji wnioskowanej. Zdecydowana większość wytycznych klinicznych (w tym polskich i zagranicznych) rekomenduje zastosowanie ocenianej interwencji w zawężonej populacji pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub OZN (ang. *field cancerization*) [40, 57, 58]. A zatem, wnioskowana populacja pacjentów objęta wnioskiem refundacyjnym odzwierciedla aktualną rzeczywistą praktykę kliniczną, co potwierdzają ankietowani eksperci medyczni.

A zatem możemy stwierdzić, że wyniki przeglądu na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) można przełożyć oraz uogólnić na całkowitą populację (czyli zgodną z wnioskiem refundacyjnym i ChPL), w której DIK będzie stosowany tym bardziej, że nadrzędnym celem stosowania DIK jest leczenie całej powierzchni objętej zmianami AK, a nie leczenie samej zmiany.

9.2. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do analizy głównej.

Tabela 13 Metodyka badań (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*)

Metodyka	*Wolf 2001*	*Rivers 2002*	*Stockfleth 2011*
ID badania/nazwa	*Wolf 2001 (CT1101-03, Study A)*	*Rivers 2002 (CT1101-04, Study B)*	*Stockfleth 2011 (NCT00987246, EudraCT: 2007-003889-18)*
Sponsor	*Hyal Pharmaceutical Corporation (Mississauga, Ontario, Canada); Bioglan Pharma Inc*	*Hyal Pharmaceutical Corporation (Mississauga, Ontario, Canada); Bioglan Laboratories Limited (Hitchin, Hertfordshire, U.K.)*	*Almirall, S.A*
Stan upublicznienia / inne źródła	*Wolf 2001: Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. Int J Dermatol. 2001 Nov;40(11):709-13.*	*Rivers 2001: Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y.Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Br J Dermatol. 2002 Jan;146(1):94-100.*	*Stockfleth 2011: Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. Br J Dermatol. 2011 Nov; 165(5):1101-8.* *Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. Eur J Dermatol. 2012 May-Jun;22(3):370-4.*
	Inne źródła: • *Rivers JK, Wolf J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. Acta Derm Venereol. 2007; 87(2):188-9.* • Opublikowany dokument FDA dla produktu Solarase™, Medical Officer Review for NDA (application numer: 21-005) [38]		Inne źródła: Wyniki badania opublikowane w rejstrze badań nieopublikowanych [61]: • *EU Clinical Trials Register* Study synopsis, EudraCT: 2007-003889-18: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003889-18/results; • Rejestrze *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov): https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987246?term=NCT00987246&rank=1
Miejsce badania (liczba ośrodków)	USA (wieloośrodkowe: 4 ośrodki)	Kanada (wieloośrodkowe: 6 ośrodków)	Niemcy (wieloośrodkowe: 38 ośrodków)

Metodyka	*Wolf 2001*	*Rivers 2002*	*Stockfleth 2011*
Rodzaj i typ badania	• Klasyfikacja AOTMiT: II A; • Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych, podwójne zaślepienie (*double-blind*)	• Klasyfikacja AOTMiT: II A; • Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych, podwójne zaślepienie (*double-blind*)	• Klasyfikacja AOTMiT: II A; • Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych, podwójne zaślepienie (*double-blind*)
Okres leczenia / obserwacji	Okres leczenia: 90 dni; Okres obserwacji: 30 dni po zakończeniu leczenia (EOT).	Okres leczenia: 60 dni; Okres obserwacji: 30 dni po zakończeniu leczenia (EOT).	Okres leczenia: do całkowitego usunięcia zmian lub max. 12 tyg. (84 dni); Okres obserwacji: 8 tyg., 6 msc. oraz 12 msc. po zakończeniu leczenia (EOT).
Populacja	Zgodna ze wskazaniem wnioskowanym oraz zawierająca się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego *Solacutan®*		
	120 (118 rozpoczęło leczenie) pacjentów z wieloma (≥5) ogniskami rogowacenia słonecznego rozmieszczonych w 1-3 obszarów leczenia o wymiarach 5x5 cm² oraz występujące przede wszystkim na skórze twarzy (w tym czole) i głowy (oraz na skórze rąk oraz dłonie). 89% pacjentów miało zmiany stopnia umiarkowanego oraz łagodnego wg skali BSI (odpowiednik skli Olsena).	195 pacjentów z wieloma (≥5) ogniskami rogowacenia słonecznego rozmieszczonych w 1-3 obszarów leczenia o wymiarach 5x5 cm² oraz występujące przede wszystkim na skórze twarzy (w tym czole) i głowy (oraz na skórze grzebietowej dłonie). 96% pacjentów miało zmiany stopnia umiarkowanego oraz łagodnego wg skali BSI (odpowiednik skli Olsena).	470 pacjentów z wieloma (4-10 zmian; średnia liczba ognisk powyżej 5) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia wg Olsena występujące na skórze twarzy, głowy (łysej) oraz czole. Powierzchnia wszystkich pojedynczych zmian AK wynosiła 25 cm², wraz z 5 mm obszarem wokół.
Interwencja	3% DIK w postaci żelu (zawieszony w 2,5% HA) stosowany dwa razy na dobę; 0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm²	3% DIK w postaci żelu (zawieszony w 2,5% HA) stosowany dwa razy na dobę; 0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm²	3% DIK w postaci żelu (zawieszony w 2,5% HA) stosowany dwa razy na dobę; 0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm²
Komparator	Placebo w postaci podłoża o charakterze nawilżającym: 2,5% kwas hialuronowy podawany dwa razy dziennie	Placebo w postaci podłoża o charakterze nawilżającym: 2,5% kwas hialuronowy podawany dwa razy dziennie	• Placebo w postaci roztworu podawany raz dziennie; • 0,5% 5-FU+ 10% SA^
Efekty zdrowotne	• Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie (TLNS, CLNS); • Ogólna ocena korzyści z leczenia (PGII, IGII); • Redukcja liczby zmian AK; • Wskaźnik dysycypliny terapeutycznej; • Utraty z badania; • Zdarzenia niepożądane.	• Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie (TLNS, CLNS); • Ogólna ocena korzyści z leczenia (PGII, IGII); • Redukcja liczby zmian AK; • Całkowity wskaźnik grubości zmian AK; • Wskaźnik dysycypliny terapeutycznej; • Utraty z badania; • Zdarzenia niepożądane.	• Całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS); • Histologiczna odpowiedź na leczenie; • Ogólna ocena korzyści z leczenia (PGA, SGA); • Redukcja liczby zmian AK; • Wskaźnik dysycypliny terapeutycznej; • Utraty z badania; • Zdarzenia niepożądane. • Ocena skuteczności w długim okresie obserwacji (6 i 12 msc po EOT) m.in.: nawrót choroby; wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie.

Metodyka	*Wolf 2001*	*Rivers 2002*	*Stockfleth 2011*
Opis metody randomizacji	NIE: Pacjentów poddano procesowi randomizacji do 4 grup: DIK_{30}* vs DIK_{60} vs PL/BSC_{30}* vs PL/BSC_{60}, gdzie indeks dolny oznacza liczbę dni leczenia.	NIE: Pacjentów poddano procesowi randomizacji do 4 grup: DIK_{30}* vs DIK_{60} vs PL/BSC_{30}* vs PL/BSC_{60}, gdzie indeks dolny oznacza liczbę dni leczenia.	TAK: Pacjentów poddano randomizacji do następujących 3 grup interwencyjnych: 5-FU+SA^ vs PL vs DIK w stosunku 2:1:2. Zastosowano randomizacją za pomocą elektronicznie wygenerowanych list.
Opis metody zaślepienia	Brak opisu.	Brak opisu.	TAK: procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych^^.
Zaślepienie	TAK: Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia (ang. *double-blind*).	TAK: Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia (ang. *double-blind*).	TAK: Zastosowano procedurE podwójnego zaślepienia (ang. *double-blind*).
Testowana hipoteza	Autorzy badań w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. Ocena analityków: hipoteza wyższości (*superiority*) DIK nad PL/BSC.	Autorzy badań w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. Ocena analityków: hipoteza wyższości (*superiority*) DIK nad PL/BSC.	Autorzy badań w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. Ocena analityków: hipoteza wyższości (*superiority*) DIK nad PL/BSC.
Wielkość próby	W celu wykrycia różnicy pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi potrzebne jest włączenie 54 pacjentów do każdej grupy terapeutycznej przy mocy testu wynoszącym 0,8. Zakładana wielkość próby została osiągnięta.	W celu wykrycia różnicy pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi potrzebne jest włączenie 46 pacjentów do każdej grupy terapeutycznej przy mocy testu wynoszącym 0,8. Zakładana wielkość próby została osiągnięta.	Brak szczegółowych informacji. Podano jedynie, że do badania planowano włączyć 470 pacjentów. Zakładana wielkość próby została osiągnięta.
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji
Utrata pacjentów	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: • DIK – 14 pacjentów (AEs: 8 pts; brak *compliance*: 6 pts.); • PL/BSC – 8 pacjentów (AEs: 4 pts; brak *compliance*: 2 pts; Wycofanie zgody: 2 pts.).	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: • DIK – 5 pacjentów (AEs: 4 pts.; utrata z okresu *follow-up*: 1 pt.); • PL/BSC – 1 pacjent (AEs).	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: • DIK – 16 pacjentów; • PL/BSC – 5 pacjentów.
Populacja ITT	Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w populacji, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy zastosowali leczenie.	Zachowano. Analizy przeprowadzono w populacji, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy zastosowali leczenie. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji, przyjęli analizowane leczenie.	TAK: zachowano w analizie bezpieczeństwa. Nie zachowano w analizie skuteczności (populacja FAS, nieuwzględniająca po 2 pacjentów w grupie PL oraz DIK).

Metodyka	Wolf 2001	Rivers 2002	Stockfleth 2011
JADAD	3/5: Średnia wiarygodność badania ze względu na brak opisów metody randomizacji oraz podwójnego zaślepienia.	3/5: Średnia wiarygodność badania ze względu na brak opisów metody randomizacji oraz podwójnego zaślepienia.	5/5: Badanie cechuje się najwyższą wiarygodnością. W sposób precyzyjny w publikacji opisano metodę randomizacji, opis zaślepienia, utratę pacjentów z badania.

*Grupy dla 30-dniowego okresu leczenia nie zostały uwzględnione w raporcie z uwagi na zbyt krótki okres leczenia (brak zgodności z ChPL); ^Komparator nierefundowany w Polsce – nie uwzględniony w analizie; ^^Informacje przedstawione na stronie badań nieopublikowanych: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987246?term=NCT00987246&rank=1

9.3. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie włączone badania są prospektywnymi, wieloośrodkowymi badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych. A zatem, metodologicznie ww. badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

Dwa z badań (*Wolf 2001, Rivers 2002*) włączonych do analizowanego porównania (DIK vs PL/BSC) otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadczącą o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia. Z kolei badanie *Stockfleth 2011* otrzymało ocenę 5/5 w skali Jadad, wskazującą na wysoką wiarygodność wewnętrzną analizowanej próby klinicznej.

Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* zamieszczono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji. Procedurę randomizacji w zakresie analizowanego porównania (DIK vs PL/BSC) przeprowadzono w stosunku 2:1. Zastosowano randomizacją komputerową tj. za pomocą elektronicznie wygenerowanych list.

We wszystkich włączonych badanich nie zostały przedstawione informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

We włączonych do analizy badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji i zakwalifikowani do grupy leczonej: 3% diklofenakiem sodu podawanym dwa razy na dobę (0,5 g żelu na obszar leczenia 5x5 cm^2) lub do grupy otrzymującej placebo/BSC (najczęściej podawane w postaci podłoża o charakterze nawilżająco-zmiękczającym np. 2,5% HA).

Zdaniem autorów przeglądu w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT w przypadku badania *Wolf 2001* oraz badania *Stockfleth 2011* (tylko w przypadku oceny skuteczności). Według podręcznika Cochrane Handbook możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować, co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

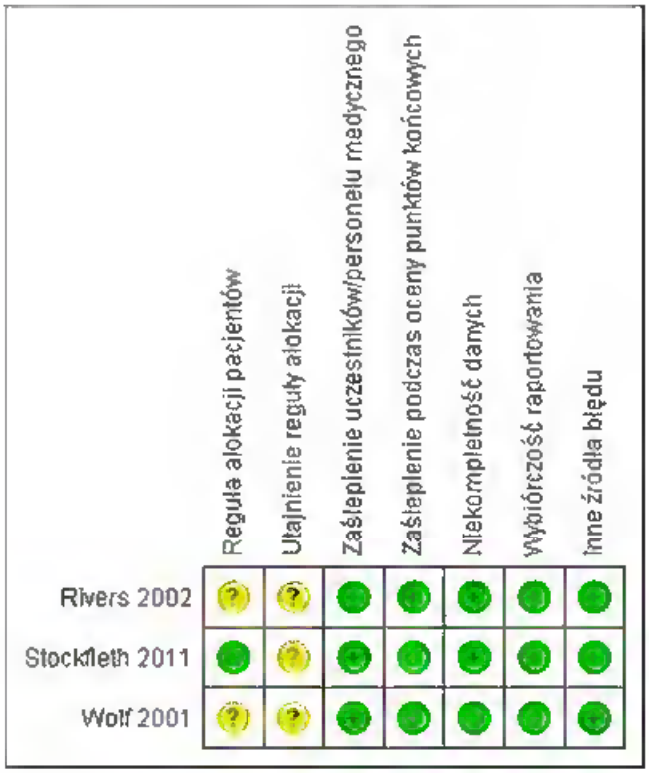
Autorzy dwóch włączonych do przeglądu badań (*Wolf 2001, Rivers 2002*) dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Należy podkreślić, iż zakładana we wszystkich badaniach wielkość próby została osiągnięta.

Ponadto, autorzy wszystkich badań w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości DIK nad placebo/BSC (są to badania kontrolowane placebo, w których standardowo stosowana jest hipoteza wyższości).

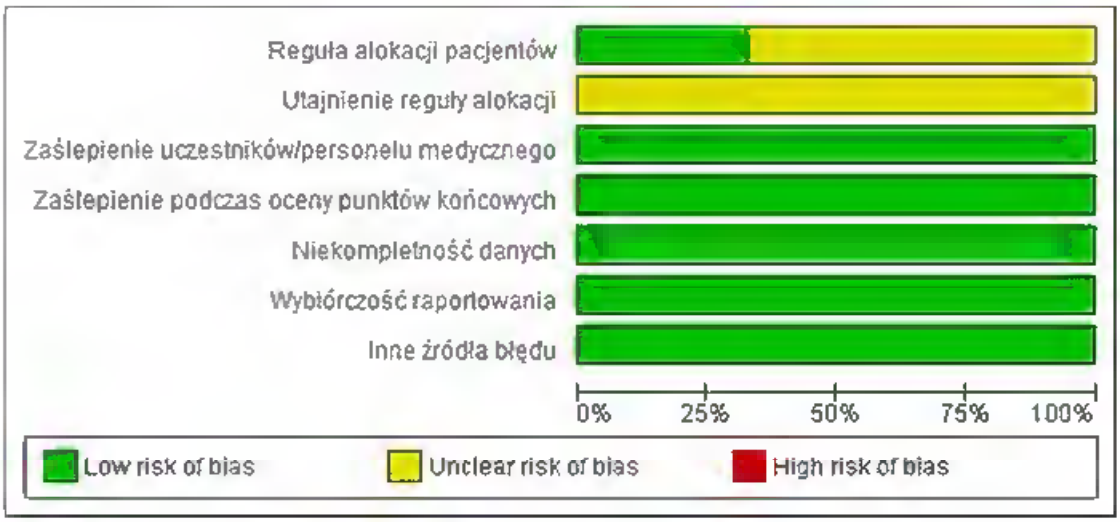
We wszystkich włączonych do analizy badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*). Oznacza to utrzymanie rodzaju interwencji w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Opis podwójnego maskowania przedstawiono jedynie w badaniu *Stockfleth 2011*, gdzie procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.

We wszystkich trzech eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania. Odsetki wystąpienia rezygnacji były porównywalne w obu grupach.

Przeprowadzona dodatkowa analiza wiarygodności włączonych badań została wykonanana podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook* 2011. W przypadku badania *Stockfleth 2011* potencjalnym źródłem błędu jest jedynie brak informacji dotyczącej utajnienia reguły alokacji. Za potencjalne źródło wypaczeń w pozostałych badaniach uznano brak informacji na temat zastosowanej reguły alokacji pacjentów oraz informacji dotyczących jej utajnienia (*Wolf 2001, Rivers 2002*).



Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)



Wykres 2 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

9.4. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*).

Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*

	Wolf 2001 (II A)	*Rivers 2002 (II A)*	*Stockfleth 2011 (II A)*
Kryteria włączenia	▪ Mężczyźni i kobiety ≥18 r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; ▪ Pacjenci ambulatoryjni z rozpoznaniem, co najmniej 5 ognisk rogowacenia słonecznego. Zmiany AK zawarte w jednym do trzech bloków (obszarów) leczenia o wymiarach 5x5 cm^2^ występujących, na co najmniej jednym obszarze ciała skórze twarzy (w tym na czole), głowy oraz rąk i dłoni; ▪ Stopień nasilenia ognisk rogowacenia słonecznego oceniony przez badaczy w okresie wyjściowym za pomocą skali *Baseline Severity Index* (BSI)*; ▪ Dobry stan zdrowia, brak innych klinicznie istotnych (znaczących) problemów zdrowotnych; ▪ Kobiety stosujące skuteczne metody antykoncepcji.	▪ Mężczyźni i kobiety ≥18 r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; ▪ Pacjenci z rozpoznaniem (kliniczną diagnozą), co najmniej 5 ognisk rogowacenia słonecznego. Zmiany AK zawarte w jednym do trzech bloków (obszarów) leczenia o wymiarach 5x5 cm^2^ występujących, na co najmniej jednym obszarze ciała: skórze twarzy (w tym na czole), głowy oraz na grzbietowej części dłoni; ▪ Dobry stan zdrowia; ▪ Kobiety wysterylizowane lub po menopauzie lub kobiety stosujące skuteczne metody antykoncepcji.	▪ Mężczyźni i kobiety pomiędzy 18, a 85 r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; ▪ Pacjenci z rozpoznaniem (potwierdzonym histopatologicznie) wielu tj. 4-10 zmian rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występujących na skórze twarzy (w tym na czole) lub głowy (łysej). ▪ Średnica każdej zmiany: ≥ 0,5 i ≤1,5 cm; ▪ Łączna powierzchnia obszaru leczenia (obszaru badawczego) wszystkich pojedynczych zmian AK wynosząca 25 cm^2 wraz z 5 mm obszarem wokół; ▪ Dobry i stabilny stan zdrowia, brak leczenia AK analizowanego obszaru w okresie ostatnich 3 miesięcy poprzedzających niniejsze badania kliniczne, ▪ Fototypy skóry według klasyfikacji Fitzpatricka I-IV typu; ▪ Wstrzymanie się od opalania oraz korzystania z solarium w czasie trwania badania; ▪ Kobiety o potencjale rozrodczym (w wieku rozrodczym), pod warunkiem, że stosowały wysoce skuteczne metody antykoncepecyjne.

	Wolf 2001 (II A)	*Rivers 2002 (II A)*	*Stockfleth 2011 (II A)*
Kryteria wykluczenia	▪ Reakcje alergiczne na na aspirynę lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); ▪ Schorzenia dermatologiczne (w tym łuszczyca) występujące w analizowanych miejscach leczenia, które mogłyby zaburzać (przeszkadzać) absorpcję, akumulację lub metabolizm badanego leku; ▪ Stosowanie leków zabronionych takich jak: masoprokol, fluorouracyl (5-FU), etretynat, cyklosporyna, retinoidy, kwas trichlorooctowy (TCA) lub kwas glikolowy.	▪ Stwierdzona w wywiadzie lub podejrzewana nadwrażliwość na którykolwiek składnik ocenianych leków (DIK lub placebo/BSC); ▪ Reakcje alergiczne na aspirynę lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); ▪ Schorzenia dermatologiczne (w tym łuszczyca) występujące w analizowanych miejscach leczenia, które mogłyby zaburzać (przeszkadzać) absorpcję, akumulację lub metabolizm badanego leku; ▪ Aktualne stosowanie leków zabronionych takich jak: masoprokol, fluorouracyl (5-FU), etretynat, cyklosporyna, retinoidy, miejscowe kortykosteroidy, kwas trichlorooctowy (TCA) lub kwas glikolowy; ▪ Brak chęci do zaprzestania stosowania kosmetyków lub kremów przeciwsłonecznych w analizowanym obszarze leczenia; ▪ Wcześniejsze uczestnictwo w aktualnym badaniu (podczas 60 dni przed włączeniem) lub innych badaniach klinicznych dotyczących tapentadolu; ▪ Leczenie jakimkolwiek z ocenianych leków lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym podczas ostatnich 60 dni; ▪ Odmowa uczestnictwa w okresie *wash-out* przed włączeniem do badania.	▪ Skuteczne leczenie rogowacenie słonecznego w okresie ostatnich 3 miesięcy poprzedzających badanie^^; ▪ Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik ocenianych leków (DIK lub 0,5% 5-FU+ 10% SA)^^; ▪ Obecność innych nowotworów złośliwych oraz łagodnych skóry w analizowanych obszarze leczenia (np. czerniak złośliwy, rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy);^^ ▪ Pacjenci przyjmujący fenytoinę;^^ ▪ Róg skórny (łac. *cornu cutaneum*) lub inne zmiany na skórze w twarzy lub głowy (tj. obszaru docelowego).^^

^Autorzy badań *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* zastosowali skrót 5 cm^2, oznaczający blok leczenia o wymiarach 5x5 cm^2, co potwierdzają zarówno opublikowane dokument FDA [38] (str. 10, 21), jak i informacje rejestracyjne dla diklofenaku sodu (https://www.drugs.com/pro/solaraze.html); *Skala *Baseline Severity Index* (BSI) oceniająca stopień nasilenia zmian AK, która w opinii ankietowanych ekspertów medycznych jest równoważna skali Olsena; ^^Informacje przedstawione na stronie badań nieopublikowanych: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987246?term=NCT00987246&rank=1;

Tabela 15 Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach włączonych; DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Parametr		*Wolf 2001*^		*Rivers 2002*		*Stockfleth 2011*	
		DIK	PL/BSC	DIK±	PL/BSC±	DIK	PL/BSC
Liczebność populacji, N		59†	59†	48	49	185	98
Średni wiek w latach (SD) [zakres]		65,4 (12,3) [35-87]	64,8 (10,6) [45-85]	70 (10) [47-86]	65 (9) [45-83]	71,6 [46-86]	72,3 [59-85]
Płeć, n (%)	Żeńska	15 (25,4*)	14 (23,7*)	15 (31,3*)	8 (16,3*)	29* (15,7)	15* (15,3)
	Męska	44 (74,6*)	45 (76,3)	33 (68,8*)	41 (83,7*)	156* (84,3)	83* (84,7)
Rasa, n (%)	Kaukaska	59 (100,0)	58 (98,3*)	b.d.	b.d.	185 (100,0)	98 (100,0)
	Inna	0 (0,0)	1 (1,7*)	b.d.	b.d.	-	-
Fototypy skóry wg klasyfikacji Fitzpatricka, n (%)	Typ I	13 (22,0*)	14 (23,7*)	11 (23)	5 (10)	b.d.	b.d.
	Typ II	36 (61,0*)	36 (61,0*)	28 (58)	36 (73)	b.d.	b.d.
	Typ III	10 (16,9*)	9 (15,3*)	9 (19)	8 (16)	b.d.	b.d.
	Typ IV	-	-	0 (0)	0 (0)	b.d.	b.d.
Kolor skóry (ocena jakościowa), n (%)	Umiarkowanie brązowa skóra	1 (1,7*)	0 (0,0)	1 (2)	0 (0)	b.d.	b.d.
	Nieco brązowa skóra	3 (5,1*)	4 (6,8*)	5 (10)	2 (4)	b.d.	b.d.
	Jasna skóra	45 (76,3*)	45 (76,3*)	30 (63)	38 (77)	b.d.	b.d.
	Blada skóra	10 (16,9*)	10 (16,9*)	12 (25)	9 (18)	b.d.	b.d.
Czas trwania rogowacenia słonecznego w latach		b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,8	5,5
Stopień nasilenia AK wg skali Olsena lub BSI**, n (%)	AK I (łagodny)	21 (35,6*)	18 (30,5*)	29 (60)	28 (57)	74* (40)	39* (40)
	AK II (umiarkowany)	33 (55,9*)	33 (55,9*)	19 (40)	19 (39)	111* (60)	59* (60)
	AK III (ciężki)	5 (8,5*)	8 (13,6*)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)		b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	38* (20,5)	15* (15,3)

Parametr		Wolf 2001^		Rivers 2002		Stockfleth 2011	
		DIK	PL/BSC	DIK‡	PL/BSC‡	DIK	PL/BSC
Wcześniejsze leczenie inne niż chirurgiczne, n (%)		b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	119* (64,3)	69* (70,4)
Miejsce zajęte przez AK, n (%)	Głowa (łysa)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	66 (35,7)	33 (33,7)
	Twarz (czoło)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	86 (46,5)	47 (48,0)
	Twarz i czoło	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	33 (17,8)	18 (18,4)
Średnia liczba zmian na pacjenta, średnia (SD)		6,7^	7,1^	7,0 (2,5)	7,4 (2,6)	5,8 (1,7)	5,5 (1,5)
Całkowita powierzchnia objęta zmianami AK na pacjenta w mm², średnia (SD)		b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	345,7 (118,7)	341,4 (132,9)
Stopień nasilenia zmian AK w ocenie histopatologicznej wg skali Röwert-Huber, n (%)	AK I	NA	NA	NA	NA	54 (29,2)	29 (29,6)
	AK II	NA	NA	NA	NA	118 (63,8)	64 (65,3)
	AK III	NA	NA	NA	NA	13 (7,0)	5 (5,1)

** W badaniu *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* zastosowano skalę BSI, natomiast w skalę Olsena w badaniu *Stockfleth 2011*; b.d. – brak danych; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów zaczerpnięte z dokumentu FDA [38] str. 15, 17; †Charakterystyka wyjściowa przedstawiona na 118 pacjentów ze 120 pacjentów poddanych procesowi randomizacji: 2 pacjentów wyłączonych z badania po randomizacji (po jednym z każdej grupy); NA – nie dotyczy; ‡Charakterystyki grup (DIK, PL/BSC) przyjmujących terapię przez 60 dni.

Autorzy badań *Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011* nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic charakterystyki klinicznej ani demograficznej pomiędzy porównywanymi grupami. Istotnym jest fakt, że we wszystkich włączonych badaniach analizowano populację pacjentów z licznymi zmianami rogowacenia słonecznego określonymi w kryteriach włączenia (≥5 zmian AK; *Wolf 2001, Rivers 2002*) lub w charakterystyce wyjściowej pacjentów (średnia liczba zmian AK powyżej 5; *Stockfleth 2011).* Ponadto, łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia choroby (I lub II stopień wg skali Olsena lub BSI) ma ponad 95% pacjentów (zgodność z docelową populacją objęta wnioskiem refundacyjnym).

Istotnym jest również fakt, że badanie *Stockfleth 2011* zostało przeprowadzone w Niemczech, a zatem stanowi badanie o wysokim odniesieniu do populacji polskiej.

Różnice/podobieństwa pomiędzy populacjami badań *Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011* omówiono w rozdziale dotyczącym heterogeniczności klinicznej.

9.5. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*).

Kryteria włączenia do badań *Wolf 2001, Rivers 2002* oraz *Stockfleth 2011* były precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kluczowych kryteriów demograficznych, jak i klinicznych.

Do badań *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* włączano pacjentów powyżej 18. r.ż., z kolei do badania *Stockfleth 2011* włączano pacjentów w wieku od 18. do 85. roku życia. Należy jednak podkreślić, iż średni wiek pacjentów we włączonych badaniach, był zbliżony i wyniósł 65 lat w badaniu *Wolf 2001*, 65-70 lat w badaniu *Rivers 2002* oraz 72 lata w próbie *Stockfleth 2011*.

Analizowana populacja pacjentów wszystkich włączonych badań to najczęściej mężczyźni (około 70%-80%) rasy kaukaskiej (prawie 100%).

Do trzech badań włączano osoby obu płci z klinicznym rozpoznaniem wielu zmian rogowacenia słonecznego (w badaniu *Stockfleth 2011* rozpoznanie było dodatkowo potwierdzone histopatologicznie) występujących przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy. W dwóch badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002)* włączano pacjentów, u których obecnych było, co najmniej 5 ognisk AK zawartych w jednym do trzech bloków (obszarów) leczenia o wymiarach 5x5 cm^2. Z kolei kryteria włączenia do próby *Stockfleth 2011* dopuszczały włączenia pacjentów z obecnością 4-10 zmian AK, przy czym

średnia wyjściowa liczba zmian również była powyżej 5. Łączna powierzchnia obszaru leczenia (obszaru badawczego) wszystkich pojedynczych zmian AK badania klinicznego *Stockfleth 2011* wynosiła, podobnie jak dwóch pozostałych prób, 25 cm^2 (wraz z 5 mm obszarem wokół).

W zidentyfikowanych badaniach stopień nasilenia AK określano za pomocą skali *Baseline Severity Index* (*Wolf 2001, Rivers 2002*) lub wg skali Olsena (*Stockfleth 2011*) określonej w ChPL leku *Solacutan®*. Skala BSI jest skalą o zbliżonym opisie do skali Olsena. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych, obie skale można uznać za równoważne [36]. Potwierdzają to również autorzy przeglądów systematycznych (np. *Vegter 2014*, w którym stopień nasilenia AK wg BSI jest wpisywany pod skalą Olsena).

Łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia choroby (I/II stopień wg skali Olsena lub BSI) ma ponad 95% pacjentów uczestniczących w ww. badaniach (zgodność z docelową populacją objętą wnioskiem refundacyjnym). W badaniu *Stockfleth 2011* odpowiednio 40% oraz 60% pacjentów ma 1. (łagodny) oraz 2. (umiarkowany) stopień nasilenia AK wg skali Olsena. Natomiast w badaniach *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* u kilku pacjentów (*Wolf 2001*: DIK=5 pts.; PL/BSC=8 pts.; *Rivers 2002*: PL/PBSC= 2 pts.) odnotowano 3. stopień rogowacenia słonecznego wg BSI. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, niski odsetek pacjentów z 3. st. nasilenia AK jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). Powyższe założenie wynika ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej, ponieważ częściej do lekarza zgłaszają się pacjenci w gorszym stanie klinicznym, u których wtedy identyfikuje się również zmiany o łagodniejszym nasileniu (jeden pacjent może mieć zmiany łagodne, umiarkowane lub ciężkie).

Ponadto, dobry stan zdrowia, brak innych klinicznie istotnych (znaczących) problemów zdrowotnych, a w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji to dodatkowe kryteria włączenia ujęte we wszystkich analizowanych badaniach.

Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* określono czas trwania rogowacenia słonecznego wynoszącego średnio powyżej 5 lat, świadcząc o nawrotowości omawianego schorzenia.

We wszystkich badaniach pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w próbie klinicznej. Proces wyłączania pacjentów ww. prób klinicznych przebiegał według zbliżonych kryteriów. Wszystkie trzy analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą dawkowaniem oraz sposobem podawania/aplikacji ocenianej interwencji (jedne różnica dotyczy grupy kontrolnej, która w badaniu *Stockfleth 2011* był podawana raz dziennie). Oceniane interwencje stosowano przez okres 60-90 dni (w badaniu *Rivers 2002* analizowano również grupy stosujące oceniane interwencje przez 30 dni, które z uwagi na zapis w ChPL nie uwzględniono w analizie),

z uwzględnieniem okresu obserwacji po zastosowanym okresie leczenia wynoszącym od 30 dni (*Wolf 2001* oraz *Rivers 2002*) do 1 roku (*Stockfleth 2011*).

Analizowane publikacje różniły się pod względem liczby pacjentów włączonych do badań: najmniejszą próbę analizowano w badaniach: *Wolf 2001* (120 pacjentów) oraz *Rivers 2002* (97 pacjentów), natomiast największa liczba pacjentów analizowana była w badaniu *Stockfleth 2011* (283 pacjentów).

Podczas dokonywania agregacji danych w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa autorzy niniejszego przeglądu przeprowadzili analizy dla okresu leczenia wynoszącego 60-90 dni + okres obserwacji (wynoszący od 30-60 dni). Wyniki dla rocznego okresu obserwacji przedstawiono osobno.

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników.

9.6. Interwencja

Opis interwencji ocenianej we włączonych badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Charakterystyka interwencji (DIK vs PL/BSC)

Badanie	Opis interwencji	Okres leczenia/ obserwacji
Wolf 2001	Pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: 1) DIK: 3% diklofenak sodu w postaci żelu podawany dwa razy dziennie; 0,5 g żelu na obszar o wymiarach 5x5 cm²† 2) PL/BSC: placebo (brak leczenia aktywnego) w postaci żelu zawierającego 2,5% HA (podłoże o charakterze nawilżającym stanowiące tzw. BSC) podawane dwa razy dziennie; 0,5 g żelu na obszar o wymiarach 5x5 cm²†	Okres leczenia: 90 dni; Okres obserwacji: 30 dni od zakończenia leczenia (EOT)
Rivers 2002	Pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: 1) DIK: 3% diklofenak sodu w postaci żelu podawany dwa razy dziennie (co najmniej 6h przerwa); 0,5 g żelu na obszar o wymiarach 5x5 cm²† 2) PL/BSC: placebo (brak leczenia aktywnego) w postaci żelu zawierającego 2,5% HA (podłoże o charakterze nawilżającym stanowiące tzw. BSC) podawane dwa razy dziennie; 0,5 g żelu na obszar o wymiarach 5x5 cm²†	Okres leczenia: 60 dni^; Okres obserwacji: 30 dni od zakończenia leczenia (EOT)

Badanie	Opis interwencji	Okres leczenia/ obserwacji
Stockfleth 2011	Pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: 1) DIK*: 3% diklofenak sodu w postaci żelu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem); 0,5 g żelu na obszar o pow. 25 cm². W przypadku wystąpienia AEs DIK mógł być podawany 1 raz dziennie; 2) PL/BSC: placebo (brak leczenia aktywnego) w postaci roztworu podawanego raz dziennie za pomocą małej szczoteczki (schemat dawkowania zbieżny z grupą niestanowiącą przedmiotu niniejszej analizy: 0,5% 5-FU+ 10% SA); 0,5 g roztworu na obszar o pow. 25 cm². W przypadku wystąpienia AEs częstość podawania mogła być zmniejszona do 3 razy w tyg.	Okres leczenia: do całkowitego usunięcia zmian lub max. 12 tyg. (84 dni); Okres obserwacji: 8 tyg. (56 dni) po EOT oraz 6 i 12 miesięcy po EOT

†Autorzy badań *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* zastosowali skrót 5 cm², oznaczający blok leczenia o wymiarach 5x5 cm², co potwierdzają zarówno opublikowane dokument FDA [38] (str. 10, 21), jak i informacje rejestracyjne dla diklofenaku sodu (https://www.drugs.com/pro/solaraze.html);
^Grupy dla 30-dniowego okresu leczenia nie zostały uwzględnione w raporcie z uwagi na zbyt krótki okres leczenia (brak zgodności z ChPL); *Szczegółowe dane dotyczące dawkowania DIK zidentyfikowano w rejestrze badań nieopublikowanych *EU Clinical Trials Register* Study synopsis. EudraCT: 2007-003889-18: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003889-18/results

Aktualnie w Polsce brak jest refundowanej terapii dla populacji pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN. Według wytycznych klinicznych [7] leczenie wspomagające (BSC) może obejmować zastosowanie emolientów, podawanych często w skojarzeniu z podłożami o charakterze nawilżającym takimi jak kwas hialuronowy (HA). Potwierdza to opinia ekspertów medycznych, która wskazuje, że leczenie tej grupy pacjentów ograniczone jest jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym. Pacjentom w Polsce przepisuje się maści recepturowe (maści robione sporządzone w aptece na podstawie recepty lekarskiej), w których składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik [36]. Maści te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia) [36]. Dodatkowo, w ramach najlepszego leczenia wspomagającego, należy wskazać ograniczenie nadmiernej ekspozycji na słońce oraz zastosowanie ochrony przeciwsłonecznej, stanowiące podstawowy element zachowawczy.

W dwóch z trzech włączonych badań, placebo było podawane w postaci 2,5% kwas hialuronowego w postaci żelu. Jedynie autorzy badania *Wolf 2001* przedstawili informację o zaleceniu ograniczenia przez pacjentów nadmiernej ekspozycji na słońce oraz zastosowania ochrony przeciwsłonecznej. Pomimo braku takich informacji w innych badaniach, należy założyć, iż powyższe podstawowe zalecenia w zakresie leczenia rogowacenia słonecznego zostały zastosowane w pozostałych badaniach. Powyższe zalecenia są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej oraz opinią ekspertów klinicznych.

Wszystkie badania (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) składały się z: fazy skryningu (pierwsza wizyta; 6 dni przed przyjęciem leku), fazy leczenia wynoszącego 60-90 dni oraz fazy obserwacji (*follow-up*) po zakończonym leczeniu wynoszącej 30 dni w przypadku badań *Wolf 2001, Rivers 2002* oraz 8 tyg. (56 dni), 6 miesięcy i 1 rok w przypadku badania *Stockfleth 2011*.

60-dniowy okres leczenia zastosowany w badaniu *Rivers 2002* może wynikać z mniejszego stopnia zaawansowania AK pacjentów uczestniczących w badaniu (około 60% stanowili pacjenci z łagodnym stopniem AK).

Najdłuższy okres obserwacji (6 i 12 miesięcy po EOT) przedstawiony w próbie klinicznej *Stockfleth 2011* (dane zawarte w publikacji *Stockfleth 2012*) pozwoliły na ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych, jakim są nawroty AK. Ponadto, zawarty w ulotce zapis, że *„całkowite zagojenie zmiany (zmian) lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia"*, tłumaczy zastosowany w badaniu *Stockfleth 2011* okres obserwacji wynoszący 56 dni (8 tyg po EOT).

Dawkowanie oraz długość leczenia przedstawiony we wszystkich włączonych badaniach jest zgodny z ChPL ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż dawkowanie DIK jest zgodne z ChPL dla produktu *Solacutan®*, a przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

9.7. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przestawione w ocenie efektywności klinicznej DIK.

Tabela 17 Charakterystyka punktów końcowych

Badanie	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność kliniczna		
Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych)		
Wolf 2001, Rivers 2002	CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*) ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia. Wyniki zostały przedstawione, jako 100% czystość skóry – brak wszystkich zmian AK (CLNS=0) w analizowanym obszarze leczenia.	Liczba i odsetek pacjentów RB (95% CI), p
Wolf 2001, Rivers 2002	TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*): ocena jedynie zrogowaciałych zmian (ognisk) AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym. Wyniki zostały przedstawione, jako 100% czystość skóry – brak zmian AK zidentyfikowanym w okresie wyjściowym (TLNS=0) w analizowanym obszarze leczenia.	Liczba i odsetek pacjentów RB (95% CI), p
Stockfleth 2011	Całkowita czystość skóry (całkowite usunięcie wszystkich zmian chorobowych, CLNS) – ocena kliniczna (wizualna). Wyniki zostały przedstawione jako 100% czystość skóry – brak wszystkich zmian AK w analizowanym obszarze leczenia.	Liczba i odsetek pacjentów RB (95% CI), p

Częściowa odpowiedź na leczenia (≥75% redukcja zmian chorobowych)		
Wolf 2001, Rivers 2002	Częściowa odpowiedź na leczenie definiowana, jako uzyskanie, co najmniej 75% redukcji zmian chorobowych (≥75% CLNS, ≥75% TLNS). Pacjentów, u których redukcja zmian osiągnęła poziom 75% lub więcej należy określać jako tych, którzy odpowiedzieli na terapię miejscową (ang. *responders*).	Liczba i odsetek pacjentów RB (95% CI), p
Histologiczna odpowiedź na leczenie (pojedynczej zmiany AK)		
Stockfleth 2011	Histologiczna odpowiedź na leczenie to czystość (brak oznak AK) jednej predefiniowanej, reprezentatywnej zmiany AK przeprowadzonej na podstawie biopsji. Wyniki przedstawiono, jako odsetki pacjentów, u których biopsja wykazała brak zmian o charakterze rogowacenia słonecznego.	Liczba i odsetek pacjentów RB (95% CI)
Ogólna ocena korzyści (satysfakcji) z leczenia w ocenie pacjenta lub lekarza		
Wolf 2001, Rivers 2002	Ogólna ocena korzyści z leczenia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza PGII (ang. *Patient Global Improvement Indices*) oraz IGII (ang. *Investigator Global Improvement Indices*). Kwestionariusz PGII jest narzędziem wypełnianym przez pacjenta, natomiast IGII jest narzędziem wypełnianym przez lekarza (badacza). Stopień ogólnej kondycji pacjent/lekarz określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 4 – całkowita poprawa (ang. *completly improved*); 3 – istotna poprawa (ang. *significantly improved*); 2 – umiarkowane poprawa (ang. *moderately improved*); 1- nieznaczna poprawa (ang. *slightly improved*); 0- brak zmian (ang. *not change*); -1 – nieznaczne pogorszenie (ang. *slightly worse*); -2 – istotne pogorszenie (ang. *significantly worse*). Subiektywna ocena pacjenta oraz obiektywna ocena lekarza w zakresie korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGII oraz IGII została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali: jakąkolwiek poprawę definiowaną jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali całkowitą poprawę (PGII=4; IGII=4).	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI)
Stockfleth 2011	Ogólna ocena korzyści z zastosowanego leczenia określono na podstawie 5-stopniowej skali PGA (*Physician's Global Assessement*) oraz SGA (*Subject's Global Assessement = Subject's overall assessment of clinical improvement*) tzw. odpowiedzi PGA i SGA. Ocenę w skali PGA przeprowadzał lekarz, natomiast ocenę SGA określił pacjent. Do oceny tego punktu końcowego wykorzystano pięciopunktową skalę, od braku korzyści (ang. *none*) do bardzo dużych korzyści uzyskanych z leczenia (ang. *very good*). Ocena pacjenta/badacza w zakresie uzyskania satysfakcji (korzyści) z leczenia została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy określili zastosowane leczenia jako: '*dobre*' lub '*bardzo dobre*'.	Liczba i odsetek pacjentów RB (95% CI)
Całkowity wskaźnik grubości zmian AK		
Rivers 2002	Całkowity wskaźnik grubości zmian AK (ang. *Total Thickness Score*, TTS) określony w ocenie wzrokowej i dotykowej, gdzie R: zmiany chorobowe ustąpiły całkowicie; 0: uszkodzenie widoczne, ale nie wyczuwalne; 1: uszkodzenie widoczne i namacalne; 2: uszkodzenie podniesione z widocznym skalowaniem; 3: zmiany hiperkeratotyczne >1 mm grubości.	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)
Redukcja liczby zmian AK		
Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011	Redukcja liczby zmian AK względem wartości wyjściowych. Ocena średniej liczby zmian AK przypadająca na pacjenta zidentyfikowanych w okresie wyjściowym oraz w okresie *follow-up*. Wyniki zostały wyrażone, jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w liczbie zmian AK (TLNS).	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)
Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie		
Stockfleth 2011	Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi definiowano, jako utrzymanie się całkowitego wygojenia wszystkich zmian chorobowych po 6 i 12 miesiącach od zakończenia 12-tyg. leczenia. W publikacji, brak jednoznacznego wskazania czy	Opisowo

	analizowane odsetki dotyczą pacjentów z brakiem zmian AK (wykres), czy może braku zmian AK (tekst). Ponadto nie określono na jaką populację zostały przedstawione wyniki.	
Nawrót choroby		
Stockfleth 2011	Nawrót zmian AK definiowany, jako brak utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (tj. całkowitej czystości skóry) 6 i 12 miesięcy po zakończeniu 12 tyg. leczenia. W publikacji, brak jednoznacznego wskazania czy analizowane odsetki dotyczą pacjentów z brakiem zmian AK (wykres), czy może braku zmian AK (tekst). Ponadto nie określono na jaką populację zostały przedstawione wyniki.	Opisowo
Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)		
Stockfleth 2011	Stopień dyscypliny terapeutycznej (DIK, PL/BSC) tzw. *compliance* po zastosowanym okresie leczenia. *Compliance* zdefiniowano, jako % pacjentów, którzy mieli dobry (ang. „*good*") *compliance*.	Liczba i odsetek pacjentów RB (95% CI)
Wolf 2001, Rivers 2002	Wskaźnik *compliance* określono jako: ▪ ilości wykorzystanego przez pacjentów żelu (łączna liczba gram wszystkich zużytych przez pacjenta tubek leku /łączną liczbę dni); ▪ liczba dni, w których pacjenci aplikowali oceniane interwencje (całkowita liczba aplikacji/liczbę dni).	Opisowo
Subiektywna ocena pacjenta w zakresie m.in. aplikacji/rekomendacji zastosowanych terapii miejscowych		
Stockfleth 2011	Praktyczna ocena pacjentów dotycząca zastosowanych terapii miejscowych dla następujących okresów: ▪ Po 6 miesiącach okresu obserwacji od momentu zakończenia leczenia: kompatybilność leków (*'dobra'* lub *'bardzo dobra'*), rekomendacja zastosowanego leczenia, ▪ Po 12 miesiącach okresu obserwacji od momentu zakończenia leczenia: możliwość samodzielnej aplikacji przez pacjenta, precyzja aplikacji, ogólna ocena aplikacji zastosowanego leczenia (*'dobra'* lub *'bardzo dobra'*) Wyniki przedstawiono, jako liczby i odsetki, u których wystąpił ww. punkt końcowy.	Liczba i odsetek pacjentów RB (95% CI)
Bezpieczeństwo		
Zdarzenia niepożądane		
Wolf 2001	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (ogółem, według 'Układów i narządów', ciężkie zdarzenia niepożądane).	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI)
Rivers 2002	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (ogółem, według 'Układów i narządów', ciężkie zdarzenia niepożądane).	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI)
Stockfleth 2011	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (ogółem TEAE, według klasyfikacji SOC, w zależności od stopnia nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, ADR = AEs związane z zastosowanym leczeniem).	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI)
Utrata pacjentów badania		
Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje (ogółem oraz z powodu wystąpienia AEs).	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI)
Ocena tolerancji leczenia		
Stockfleth 2011	Odsetki pacjentów, którzy tolerancję zastosowanego leczenia określili, jako „dobrą" lub „bardzo dobrą".	Opisowo
Parametry laboratoryjne oraz test serologiczny		

Wolf 2001, Rivers 2002	Informacje dotyczące parametrów laboratoryjnych oraz test na obecność przeciwciał przeciwko diklofenakowi (test serologiczny).	Opisowo

W ocenie skuteczności klinicznej analizowano punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie rozumianą, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (100%). Punkt końcowy CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score)* dotyczył oceny zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia (czyli wszystkich zmian AK), natomiast TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*) ograniczał się do zrogowaceń zidentyfikowanych we wstępnej ocenie klinicznej. Ocena liczby pacjentów z CLNS jest zalecana przez FDA na poziomie badań klinicznych we wskazaniu rogowacenie słoneczne [59]. Jednakże, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną i opinię środowiska ekspertów medycznych prezentowaną w literaturze medycznej uzyskanie 100% poprawy na skutek terapii miejscowej nie przesądza o sukcesie terapeutycznym, zarówno w oczach dermatologów jak i samych pacjentów.

Ocena punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej została przeprowadzona po okresie *follow-up* (4-8 tyg. oraz 6 i 12 msc.), który jest liczony od zakończenia terapii (EOT, ang. *end of treatment*) trwającej od 60 (*Rivers 2002*) do 90 dni (*Wolf 2001, Stockfleth 2011)*. Ocena po okresie *follow-up* jest praktykowana w przypadku terapii miejscowych oraz zalecana w ChPL dla diklofenaku 3% (optymalne działanie terapeutyczne może nie być możliwe do zaobserwowania przed czasem 30 dni od zakończenia aktywnej terapii).

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych oraz zapisami zawartymi w ChPL dla ocenianej interwencji, optymalne działanie terapeutyczne diklofenaku nie jest widoczne w momencie zakończenia leczenia, a dopiero po min. 30 dniach od jego zakończenia. Jest to zrozumiałe, ponieważ potrzeba dłuższego czasu, aby leczona skóra się zagoiła i pacjent uzyskał wizualną poprawę wyglądu skóry. A zatem, autorzy większości badań nie przedstawiają wyników po samym okresie leczenia (tj. po 60 lub 90 dniach). Powyższe dane nie stanowią również o końcowym efekcie terapeutycznym ocenianej interwencji. Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu uznali za zasadne, aby nie wnioskować o skuteczności porównywanych interwencji na podstawie wyników skuteczności po okresie leczenia (EOT), a dane dla tego okresu zostały przedstawione jedynie w załączniku 15.6.

Nadrzędnym celem miejscowej terapii DIK jest leczenie całej powierzchni objętej zmianami AK wraz z OZN, a nie tylko leczenie samej zmiany.

A zatem, całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS=0) jest kluczowym punktem końcowym w omawianych jednostkach chorobowych i będzie stanowić główny punkt końcowy w analizę klinicznej oraz będzie na nim oparta analiza efektywności kosztowej.

We włączonych do analizy głównej badaniach nie analizowano oceny jakości życia pacjentów. Należy jednak podkreślić, iż w dyskusji niniejszego raportu zostaną przedstawione wyniki jakości życia w oparciu o kwestionariusz DLQI na podstawie randomizowanego badania *Pflugfelder 2012*, w którym u pacjentów z rogowaceniem słonecznym bezpośrednio porównywano 3-miesięczne leczenie DIK z leczeniem 6-miesięcznym. Kwestionariusz *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) jest zalecanym wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych, którego celem jest zbadanie w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na życie pacjenta.

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o włączone badania (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym lekiem, poszczególne zdarzenia niepożądane wg SOC (Układów i narządów). Dodatkowo, w badaniu *Stockfleth 2011* przedstawiono ogólną ocenę tolerancji leczenia.

Analizowane punkty końcowe w opinii ankietowanych ekspertów medycznych zostały uznane za klinicznie istotne w kontekście omawianej jednostki chorobowej, w których nadrzędnym celem jest leczenie całej powierzchni objętej zmianami AK wraz z OZN, a nie tylko samej zmiany.

9.8. Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) bezpośrednio porównujące DIK vs PL/BSC w leczeniu wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. Ocenianą interwencję podawano w postaci żelu, natomiast placebo/BSC w postaci żelu lub roztworu.

Należy podkreślić, iż włączone badanie *Stockfleth 2011* stanowiło badanie o najwyższej wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej oceniające DIK w postaci żelu w populacji docelowej. Próba kliniczna *Stockfleth 2011* jest wieloośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym bezpośrednio

porównującym DIK vs PL/BSC i włączającym w ramach analizowanego porównania 283 pacjentów z wieloma zmianami AK. Z kolei badania *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* charakteryzują się umiarkowaną wiarygodnością z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia. Są to również badania wieloośrodkowe przeprowadzone w docelowej populacji pacjentów z wieloma zmianami AK wraz z OZN.

W związku z faktem, iż pomiędzy porównywanymi badaniami nie zidentyfikowano istotnych heterogeniczności metodologicznych oraz klinicznych utrudniających proces statystycznej agregacji wyników, zdecydowano się o przeprowadzeniu metaanalizy w zakresie zbieżnych punktów końcowych. Wyniki dla głównego punktu końcowego (całkowita odpowiedź na leczenie: CLNS) będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Podczas dokonywania agregacji danych w ocenie skuteczności klinicznej autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizy statystyczne dla okresu leczenia wynoszącego 60-90 dni wraz z zastosowanym okresem obserwacji (wynoszącym od 30-60 dni po EOT). Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 i 12 miesięcy po zakończononym leczeniu (EOT) przedstawiono osobno.

Należy podkreślić, iż zgodnie z: opinią ekspertów klinicznych oraz zapisami zawartymi w ChPL dla ocenianej interwencji, optymalne działanie terapeutyczne diklofenaku nie jest widoczne w momencie zakończenia leczenia, a dopiero po min. 30 dniach od jego zakończenia. Jest to zrozumiałe, ponieważ potrzeba dłuższego czasu, aby leczona skóra się zagoiła i pacjent uzyskał wizualną poprawę wyglądu skóry. A zatem, w większości badań, autorzy nie przedstawiają wyników po samym okresie leczenia (tj. po 60 lub 90 dniach). Powyższe dane nie stanowią również o końcowym efekcie terapeutycznym ocenianej interwencji. Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu uznali za zasadne, aby nie wnioskować o skuteczności porównywanych interwencji na podstawie wyników skuteczności po okresie leczenia (EOT), a dane dla tego okresu zostały przedstawione jedynie w załączniku 15.6.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych ocenianych w badaniach *Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011* (szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 9.7):

- Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): CLNS oraz TLNS;
- Częściowa odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS oraz ≥75% TLNS);
- Ogólna ocena korzyści (satysfakcji) z leczenia w opinii badacza (IGII, PGA) oraz pacjenta (PGII, SGA);
- Histologiczna odpowiedź na leczenie (pojedynczej zmiany AK);
- Redukcja liczby zmian AK;

- Całkowity wskaźnik grubości zmian AK;
- Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie;
- Nawrót choroby;
- Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*);
- Subiektywna ocena pacjentów dotycząca precyzji oraz możliwości samodzielnej aplikacji leków, rekomendacji zastosowanego leczenia czy kompatybilności leków.

W ocenie skuteczności klinicznej główny punkt końcowy związany był z całkowitą odpowiedzią na leczenie rozumianą, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (100% czystość skóry). Punkt końcowy CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score)* dotyczył oceny zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia, natomiast TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*) ograniczał się do zrogowaceń zidentyfikowanych we wstępnej ocenie klinicznej. Ocena liczby pacjentów z CLNS jest zalecana przez FDA na poziomie badań klinicznych we wskazaniu rogowacenie słoneczne [59].

W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy badań *Rivers 2002* oraz *Wolf 2001* posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF *(ang. last observation carried forward).*

9.8.1. Całkowita odpowiedź na leczenie: CLNS

We wszystkich włączonych badaniach (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*) oceniono całkowitą odpowiedź na leczenie definiowaną, jako całkowite usunięcie wszystkich zmian chorobowych (tj. zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia). Wyniki zostały przedstawione jako 100% czystość skóry – brak wszystkich zmian AK (CLNS=0) w analizowanym obszarze leczenia. Z uwagi na charakter populacji docelowej, tj. leczenie wielu ognisk rogowacenia słonecznego wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego, ocena CLNS jest nadrzędna, ponieważ ocenia wszystkie zmiany, nawet te, które nie były widoczne w okresie wyjściowym.

Ocena głównych punktów końcowych z zakresu skuteczności została przeprowadzona po okresie *follow-up* (min. 30 dni), co jest zgodne z zaleceniami praktyki klinicznej oraz zapisami zawartymi w ChPL dla ocenianej interwencji [10].

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej (CLNS) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%*) DIK	N/n (%*) PL/BSC	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
CLNS	3	493	289/101 (34,9)	204/29 (14,2)	2,50 (1,72; 3,62)	5 (4; 8)	Średnia^

N - Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Analiza ITT niezachowana

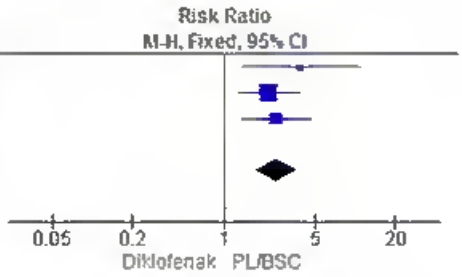
Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż u pacjentów stosujących terapię diklofenakiem istotnie częściej niż w grupie PL/BSC obserwowano całkowite usunięcie wszystkich zmian chorobowych. Około 35% pacjentów z grupy DIK zauważyło poprawę wszystkich zmian skórnych w porównaniu do 14,2% z grupy PL/BSC.

Poniżej przedstawiono metaanalizy wyników badań *Wolf 2001, Rivers 2002* oraz *Stockfleth 2011* dla CLNS=0 po okresie *follow-up*.

Wykres 3 Całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS): DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	Diklofenak Events	Diklofenak Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Rivers 2002	15	48	4	49	11.9%	3.83 [1.37, 10.71]
Stockfleth 2011	59	183	14	96	55.3%	2.21 [1.30, 3.75]
Wolf 2001	27	58	11	59	32.8%	2.50 [1.37, 4.55]
Total (95% CI)		289		204	100.0%	2.50 [1.72, 3.62]
Total events	101		29			

Heterogeneity: Chi² = 0.87, df = 2 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.84 (P < 0.00001)



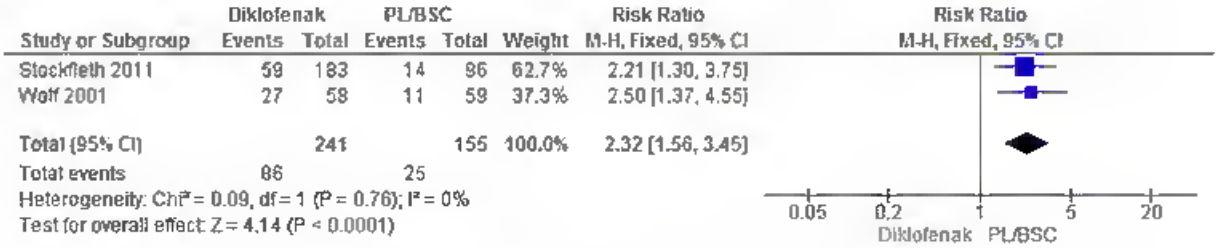
Obliczona w wyniku metaanalizy korzyść względna wynosi 2,50 (95% CI: 1,72, 3,62), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitego usunięcia wszystkich zmian AK (CLNS) w grupie pacjentów leczonych DIK jest 2,5 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL/BSC. Otrzymany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (p<0,00001).

Obliczony parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 8). Zatem lecząc 5 pacjentów DIK zamiast PL/BSC przez okres 60-90 dni + *follow-up* uzyska się 1 dodatkową całkowitą odpowiedź na leczenie CLNS. Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

Niska górna wartość przedziału ufności parametru NNT dla punktu końcowego „całkowita odpowiedź na leczenie" sugeruje zarówno istotność statystyczną jak i kliniczną wyniku.

Dodatkowo, przedstawiono również metaanalizę dla ocenianego punktu końcowego z wyłączeniem danych z badania *Rivers 2002*, gdzie zastosowany okres leczenia wynosił 60 dni. Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4 Całkowita odpowiedź na leczenie: CLNS (90-dniowy okres leczenia wraz z *follow-up*); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*)



Wyniki metaanalizy potwierdzają statystycznie istotną wyższość terapii DIK nad PL/BSC po 90-dniach leczenia + *follow-up* w zakresie oceny 100% czystości skóry.

Obliczona korzyść względna wynosi 2,32 (95% CI: 1,56, 3,45) co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitego usunięcia wszystkich zmian AK (CLNS) w grupie pacjentów leczonych DIK jest 2,32 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL/BSC. Otrzymany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (p<0,0001). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

Oszacowana wartość NNT wynosi 4 (95% CI: 5; 9) wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Podsumowując, bez względu na zastosowaną długość terapii, DIK wykazał znamiennie wyższą skuteczność kliniczną w odniesieniu do PL/BSC (p<0,0001) w ocenie 100% czystości skóry wszystkich zmian AK.

9.8.2. Całkowita odpowiedź na leczenie: TLNS

Autorzy 2 włączonych badań (*Wolf 2001, Rivers 2002*) analizowali również odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie TLNS, definiowana, jako całkowite usunięcie zrogowaciałych zmian (ognisk) AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym. Wyniki zostały przedstawione, jako 100% czystość skóry, czyli brak zidentyfikowanych w okresie wyjściowym zmian AK (TLNS=0) w analizowanym obszarze leczenia. Leczenie trwało od 60 do 90 dni. Wyniki przedstawiono po okresie obserwacji wynoszącym 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki ocenianych leków. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19 Wyniki skuteczności klinicznej (TLNS) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%*) DIK	N/n (%*) PL/BSC	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
TLNS	2	214	106/45 (42,5)	108/17 (15,7)	2,70 (1,66; 4,38)	4 (3; 7)	Średnia^

N - Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Analiza ITT niezachowana

Ponad 40% pacjentów z grupy DIK zauważyło całkowite usunięcie zmian chorobowych zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (poprawę zmian AK) w porównaniu do 15% z grupy DIK/PL.

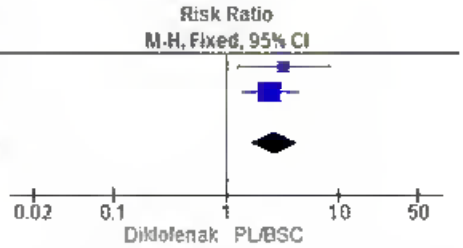
Autorzy badania *Rivers 2002* wskazują ponado, że procentowa poprawa zmian AK w zakresie TLNS była istotnie większa (p<0,05) w grupie DIK (64%), niż w grupie kontrolnej (34%).

Wynik metaanalizy dla omawianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie *forest plot*.

Wykres 5 Całkowita odpowiedź na leczenie: TLNS; DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

Study or Subgroup	Diklofenak Events	Diklofenak Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Rivers 2002	16	48	5	49	29.4%	3.27 [1.30, 8.21]
Wolf 2001	29	58	12	59	70.6%	2.46 [1.39, 4.33]
Total (95% CI)		106		108	100.0%	2.70 [1.66, 4.38]
Total events	45		17			

Heterogeneity: Chi² = 0.27, df = 1 (P = 0.60); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.01 (P < 0.0001)



W przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (TLNS), obliczona w wyniku metaanalizy 2 badań korzyść względna wynosi 2,70 (95% CI: 1,66; 4,38) i również wykazuje istotność statystyczną (p<0,0001) na korzyść grupy stosującej diklofenak. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitego usunięcia zidentyfikowanych w okresie wyjściowym zmian AK (TLNS) w grupie DIK jest 2,7 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL/BSC. Obliczona wartość NNT [4 (95% CI: 3; 7)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

9.8.3. Częściowa odpowiedź na leczenie

Częściowa odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS oraz ≥75% TLNS) analizowana była w dwóch włączonych badaniach: *Rivers 2002* i *Wolf 2001*. Wyniki dotyczące wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie zaczerpnięto z danych dodatkowych, tj. z publikacji *Rivers 2007* [45], gdzie autorzy ww. prób klinicznych zdecydowali się na ponowne przekalkulowanie wskaźnika odpowiedzi na leczenie.

Autorzy zwrócili uwagę, że restrykcyjne podejście wymagające 100% eliminacji zmian, wyklucza pacjentów, u których zdecydowana większość ognisk zrogowacenia w obszarze zagrożenia nowotworowego odpowiedziała na zastosowaną terapię (np. 9 zmian na 10), co stanowi o powodzeniu jej stosowania. W opinii środowiska eksperckiego, posługiwanie się oceną redukcji zmian chorobowych określoną, jako częściowa, na poziomie ≥75%, z punktu widzenia przydatności klinicznej należy traktować jako prawidłowe

i wystarczające w przypadku terapii o charakterze miejscowym. Pacjentów, u których redukcja zmian osiągnęła poziom 75% lub więcej należy określać, jako tych, którzy odpowiedzieli na terapię miejscową (ang. *responders*). Należy podkreślić, że uzyskanie odpowiedzi na leczenie poprzez określenie proporcji pacjentów, u których redukcja zmian osiągnęła 75% lub więcej, jest praktyką powszechnie stosowaną w badaniach klinicznych z użyciem terapii miejscowych w leczeniu rogowacenia słonecznego.

Leczenie porównywanymi interwencjami trwało od 60 (*Rivers 2002*) do 90 dni (*Wolf 2001*), a wyniki przedstawiono po okresie obserwacji wynoszącym 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki ocenianych leków.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli,

Tabela 20 Wyniki skuteczności klinicznej (CLNS) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

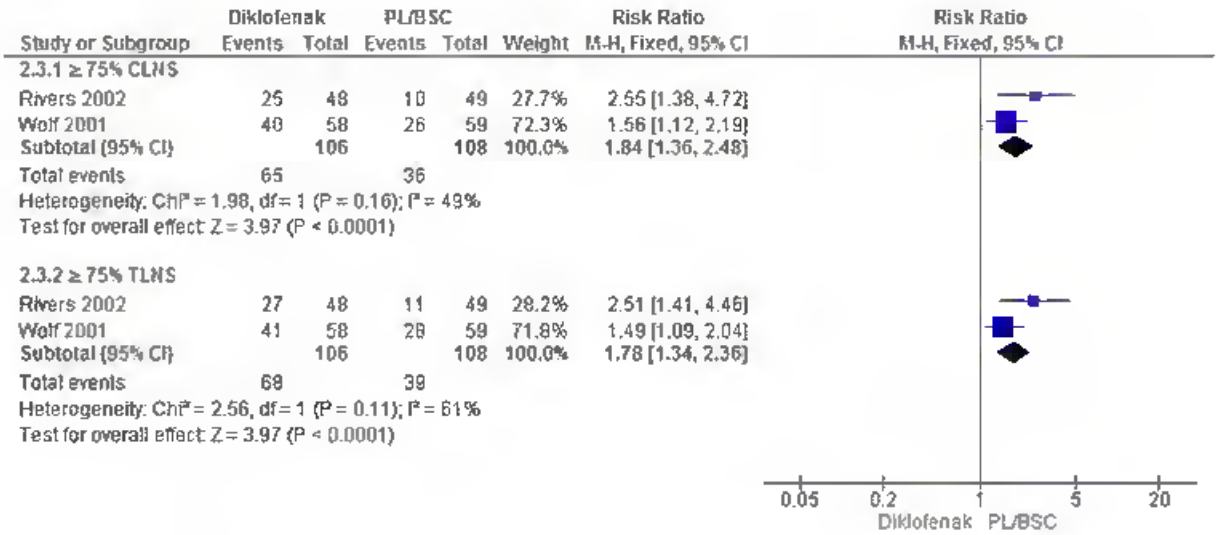
Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%*) DIK	N/n (%*) PL/BSC	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
≥75% CLNS±	2	214	106/65 (61,3)	108/36 (33,3)	1,84 (1,36; 2,48)	4 (3; 7)	Średnia^
≥75% TLNS±	2	214	106/68 (64,2)	108/39 (36,1)	1,78 (1,34; 2,36)	4 (3; 7)	Średnia^

N - Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Analiza ITT nie zachowana; ±Dane zaczerpnięte z publikacji *Rivers 2007* [45]

U ponad 60% pacjentów stosujących miejscową terapię DIK odnotowano ≥75% redukcję zmian CLNS oraz TLNS, czyli u prawie 2-krotnie większej liczby pacjentów niż w grupie kontrolnej.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań *Rivers 2002* i *Wolf 2001* dla ≥75% CLNS oraz 75% TLNS.

Wykres 6 Częściowa odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS, ≥75% TLNS); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)



Obliczone na podstawie metaanalizy korzyści względne wynoszą odpowiednio 1,84 (95% CI: 1,36; 2,48) dla ≥75% CLNS oraz 1,78 (95% CI: 1,34; 2,36) dla ≥75% TLNS. Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianych punktów końcowych w grupie leczonej diklofenakiem jest 1,84 (dla ≥75% CLNS) oraz 1,78 (dla ≥75% TLNS) razy większe od tych prawdopodobieństw w grupie PL/BSC. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść leczenia diklofenakiem (p<0,0001). Parametry NNT wynoszą 4 (95% CI: 3; 7), co oznacza, że lecząc 4 pacjentów przez 60-90 dni DIK zamiast PL/BSC można uzyskać 1 dodatkowy przypadek częściowej odpowiedzi na leczenie (≥75% CLNS, ≥75% TLNS). Obliczone wartości NNT wskazują na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

9.8.4. Histologiczna odpowiedź na leczenie

Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* przedstawiono dane dotyczące histologicznej czystość jednej predefiniowanej, reprezentatywnej zmiany AK – ocena na podstawie biopsji. Wyniki przedstawiono, jako odsetki pacjentów, u których biopsja wykazała brak zmian o charakterze rogowacenia słonecznego. Wyniki przedstawiono w 20 tyg. badania (tj. 12 tyg. leczenia + 8 tyg. okresu obserwacji) dla populacji *per protocol*. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Wyniki skuteczności klinicznej (wskaźnik czystości histologicznej zmiany AK); DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*)

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Stockfleth 2011	12 tyg. leczenia + 8 tyg. *follow-up*	DIK	164	97* (59,1)	1,32 (1,01; 1,72)	8 (4; 100)	Średnia^
		PL/BSC	87	39* (44,8)			

^Analiza ITT niezachowana; *Obliczone na podstawie dostępnych danych

Dane powyżej wskazują, że u prawie 60% pacjentów otrzymujących diklofenak biopsja wykazała brak zmian o charakterze rogowacenia słonecznego, w porównaniu do prawie 45% w grupie PL/BSC.

Obliczona korzyść względna wystąpienia czystości zmiany w ocenie histologicznej wynosi 1,32 (95% CI: 1,01; 1,72). Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie leczonej DIK jest 1,32 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL/BSC. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść leczenia diklofenakiem. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 4; 100), co oznacza, że lecząc 8 pacjentów DIK zamiast PL/BSC można uzyskać 1 dodatkowy przypadek czystości histologicznej reprezentatywnej zmiany AK.

9.8.5. Ogólna ocena korzyści z leczenia

We wszystkich włączonych do analizy badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) przedstawiono dane dotyczące ogólnej oceny korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII lub SGA) lub lekarza (IGII lub SGA).

W badaniach *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* ogólna ocena korzyści z leczenia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza PGII (ang. *Patient Global Improvement Indices*) oraz IGII (ang. *Investigator Global Improvement Indices*) Kwestionariusz PGII jest narzędziem wypełnianym przez pacjenta, natomiast IGII jest narzędziem wypełnianym przez lekarza (badacza).

Natomiast w badaniu *Stockfleth 2011* zastosowano 5-stopniową skalę PGA *(Physician's Global Assessement)* oraz SGA (*Subject's Global Assessement = Subject's overall assessment of clinical improvement).* Ocenę w skali PGA przeprowadzał lekarz, natomiast ocenę SGA określił pacjent. Ocena pacjenta/badacza w zakresie uzyskania satysfakcji (korzyści) z leczenia została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy określili zastosowane leczenia jako: '*dobre*' lub '*bardzo dobre*'.

Leczenie porównywanymi interwencjami trwało od 60 (*Rivers 2002*) do 90 dni (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*), a wyniki przedstawiono po okresie obserwacji wynoszącym minimalnie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki ocenianych leków.

Z uwagi na różne definicje zastosowanych skal (PGII, IGII względem PGA, SGA), autorzy raportu odstąpili od przeprowadzenia metaanalizy statystycznej. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22 Wyniki skuteczności klinicznej (PGII=4, IGII=4) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%*) DIK	N/n (%*) PL/BSC	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
PGII=4	2	214	106/38 (35,8)	108/15 (13,9)	2,58 (1,52; 4,39)	5 (3; 9)	Średnia^
IGII=4	2	214	106/42 (39,6)	108/16 (14,8)	2,67 (1,61; 4,43)	4 (3; 8)	Średnia^

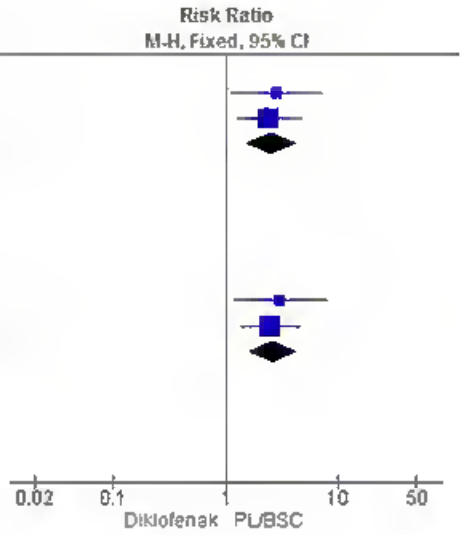
N - Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Analiza ITT niezachowana

Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjentów (PGII) była zbliżona do oceny przeprowadzonej przez badaczy (IGII). Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowitą poprawę w skali PGII oraz IGII jest większy w grupie DIK (35,8%-39,6%) niż w grupie PL/BSC (13,9%-14,8%).

Statystyczna agregacja danych dla analizowanych punktów końcowych (PGII=4; IGII=4) po zastosowanym okresie obserwacji została przedstawiona na poniższym wykresie *forest plot*.

Wykres 7 Ogólna ocena korzyści z leczenia (PGII=4, IGII=4); DIK vs PL/BSC

Study or Subgroup	Diklofenak Events	Diklofenak Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.4.1 PGII (4)						
Rivers 2002	14	48	5	49	33.3%	2.86 [1.12, 7.32]
Wolf 2001	24	58	10	59	66.7%	2.44 [1.28, 4.64]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	2.58 [1.52, 4.39]
Total events	38		15			
Heterogeneity: Chi² = 0.07, df = 1 (P = 0.79); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.50 (P = 0.0005)						
2.4.2 IGII (4)						
Rivers 2002	15	48	5	49	31.2%	3.06 [1.21, 7.77]
Wolf 2001	27	58	11	59	68.8%	2.50 [1.37, 4.55]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	2.67 [1.61, 4.43]
Total events	42		16			
Heterogeneity: Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.81 (P = 0.0001)						



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że leczenie DIK jest związane z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia korzyści z leczenia zarówno w ocenie pacjenta (PGII), jak i badcza (IGII) niż leczenie PL/BSC. Obliczona korzyść względna wystąpienia PGII=4 wynosi 2,58 (95% CI: 1,52; 4,39), natomiast IGII=4 wynosi 2,67 (95% CI: 1,61; 4,43). Prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy PGII=4 oraz IGII=4 w grupie leczonej DIK jest odpowiednio 2,58 oraz 2,67 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL/BSC. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść grupy przyjmującej diklofenak. Obliczone wartości NNT [5 (95% CI: 3; 9) dla PGII=4; 4 (95% CI: 3; 8) dla IGII=4] dla analizowanych punktów końcowych wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic.

Ponadto, w badaniu *Wolf 2001* przedstawiono również ocenę korzyści z leczenia w skali PGII oraz IGII definiowaną, jako uzyskanie całkowitej poprawy (wartość 4 na skali) lub istotnej poprawy (wartość 3 na skali). Autorzy próby klinicznej *Stockfleth 2011* przedstawili ocenę PGA oraz SGA.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej (PGII, IGII, PGA, SGA) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*)

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Wolf 2001	PGII (3 lub 4)	DIK	58	45* (77)	2,41 (1,62; 3,58)	3 (2; 4)	Średnia^
		PL/BSC	59	19* (33)			
	IGII (3 lub 4)	DIK	58	46* (79)	1,73 (1,27; 2,36)	3 (2; 6)	Średnia^
		PL/BSC	59	27* (45)			
Stockfleth	PGA (bardzo	DIK	175	129 (73,8)	1,22 (1,04; 1,44)	7 (4; 25)	Wysoka

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
2011	dobry lub dobry)	PL/BSC	93	51 (54,9)			
	SGA (bardzo dobry lub dobry)	DIK	174	142 (81,6)	1,34 (1,10; 1,65)	6 (4; 15)	Średnia^
		PL/BSC	93	62 (66,7)			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Analiza ITT niezachowana

Prawie 80% pacjentów z grupy DIK zauważyło całkowitą lub istotną poprawę w skali PGII oraz IGII w porównaniu do 33%-45% w grupie PL/BSC.

Podobnie, aż 73,8% oraz 81,6% pacjentów uczestniczących w badaniu *Stockfleth 2011* uzyskało wynik '*bardzo dobry*' lub '*dobry*' odpowiednio w skali PGA oraz SGA. W obu analizowanych badaniach pacjenci otrzymujący terapię ocenianą interwencją istotnie częściej niż w grupie kontrolnej uzyskało poprawę zmian chorobowych wynikającą z zastosowanego leczenia, zarówno w ocenie samych chorych, jak i badaczy.

Wszystkie obliczone korzyści względne wykazują istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem, prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy PGII, IGII (4 lub 3) oraz PGA, SGA w grupie pacjentów leczonych DIK jest odpowiednio 2,41, 1,73 oraz 1,22, 1,34 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL/BSC. Obliczone parametry NNT [3 (95% CI: 2; 4) dla PGII=3 lub 4; 3 (95% CI: 2; 6) dla IGII=3 lub 4] wskazują na na istotność kliniczną obserwowanych różnic w zakresie skali PGII oraz IGII.

9.8.6. Redukcja liczby zmian AK

We wszystkich włączonych badaniach (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*) autorzy przedstawili redukcję liczby zmian AK względem wartości wyjściowych. W przypadku badań *Wolf 2001*, *Rivers 2002* wyniki przedstawiono dla zrogowaciałych zmian (ognisk) AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (TLNS). Wyniki zostały wyrażone, jako różnice średnich zmian po okresie obserwacji (60-90 dni leczenia + *follow-up*) względem wartości wyjściowych w liczbie zmian AK.

Raportowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych w przypadku badań *Rivers 2002* oraz *Stockfleth 2011* przedstawiono bez miary rozrzutu (tj. SD, SE), a tym samym niemożliwe jest przeprowadzenie jakichkolwiek obliczeń statystycznych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24 Wyniki skuteczności klinicznej (redukcja liczby zmian AK) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

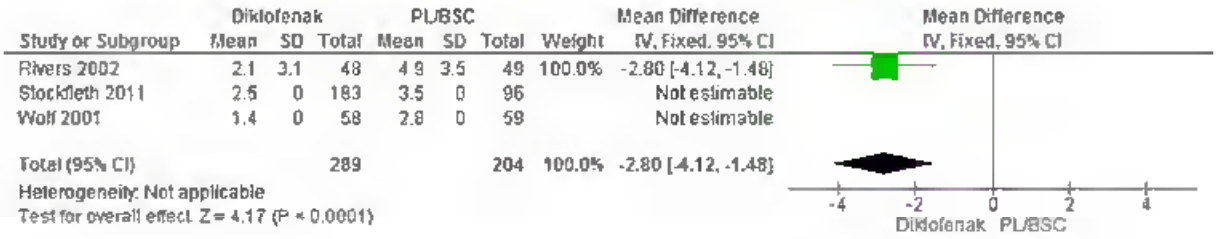
Badanie	I	N	Średnia wyjściowa liczba zmian, (SD)	Średnia zmiana liczby zmian względem wartości wyjściowych (SD)	Różnica średnich zmian MD (95% CI), p	GRADE
Wolf 2001±	DIK	58	6,7	1,4*	p=0,019±	Niska[1]
	PL/BSC	59	7,1	2,8*		
Rivers 2002	DIK	48	7,0 (2,5)	2,1 (3,1)	-2,8 (-4,12; -1,48), p<0,0001	Wysoka
	PL/BSC	49	7,4 (2,6)	4,9 (3,5)		
Stockfleth 2011	DIK	183	5,8	2,5	p<0,001†	Niska[1^]
	PL/BSC	96	5,5	3,5		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ±Wyniki dla badania *Wolf 2001* zaczerpnięto z danych dodatkowych FDA [38], †Wyniki przedstawiony przez autorów *Stockfleth 2011*; ^Analiza ITT nie zachowana (wyniki przedstawione na populację FAS); [1]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

We wszystkich włączonych badaniach średnia liczba zmian AK przypadająca na pacjenta wynosiła powyżej 5 ognisk rogowacenia słonecznego (od 5,5 zmian AK w badaniu *Stockfleth 2011* do powyżej 7 zmian AK w badaniu *Rivers 2002*). Po analizowanym okresie obserwacji wynoszącym minimalnie 30 dni po zakończeniu 60-90-dniowego leczenia odnotowano istotnie większą redukcję liczby zmian AK w grupie ocenianej interwencji (redukcja do 1,4 – 2,5 zmiany AK), względem grupy kontrolnej. Otrzymane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść DIK.

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8 Redukcja liczby zmian AK; DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)



Obliczona na podstawie badania *Rivers 2002* różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla analizowanego punktu końcowego wynosi -2,8 (95% CI: -4,12; -1,48) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść DIK (p<0,0001). A zatem, w grupie DIK średnia zmiana liczby ognisk AK względem wartości wyjściowych była mniejsza o ok. 3 zmiany chorobowe AK, niż w grupie PL/BSC w 90-dniowym okresie obserwacji (60 dni leczenia + 30 dni *follow-up*).

9.8.7. Całkowity wskaźnik grubości zmian AK

W badaniu *Rivers 2002* analizowano również całkowity wskaźnik grubości zmian AK (ang. *Total Thickness Score*, TTS) określony w ocenie wzrokowej oraz dotykowej za pomocą skali, w której określono następujące stopnie:

- R: zmiany chorobowe ustąpiły całkowicie;
- 0: uszkodzenie widoczne, ale nie wyczuwalne;
- 1: uszkodzenie widoczne i namacalne;
- 2: uszkodzenie podniesione z widocznym skalowaniem;
- 3: zmiany hiperkeratotyczne o >1 mm grubości.

W badaniu analizowano ocenę TTS=0, czyli liczby i odsetki pacjentów, u których zmiany AK są widoczne, ale nie wyczuwalne. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 25 Wyniki skuteczności klinicznej (TTS=0) DIK vs PL/BSC (*Rivers 2002*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Rivers 2002	DIK	48	12* (25)	4,08 (1,23; 13,57)	6 (3; 20)	Wysoka
	PL/BSC	49	3*(6)			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Dane powyżej wskazują, że już 60-dniowa terapia ocenianą interwencją wraz z 30-dniowym okresem obserwacji zmniejsza grubość zmian AK do poziomu TTS=0 u ponad 4-krotnie większej grupy pacjentów, niż w grupie kontrolnej (PL/BSC). Procentowa poprawa zmian ognisk rogowacenia słonecznego w zakresie zmniejszenia grubości była istotnie większa w grupie DIK (59%), niż w grupie kontrolnej (31%), p<0,05.

Obliczona korzyść względna wystąpienia TTS=0 wynosi 4,08 (95% CI: 1,23; 13,57) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie DIK jest ponad 4-krotnie większe, niż w grupie PL/BSC. Oszacowana wartości NNT wynosi 6 (95% CI: 3; 20).

9.8.8. Wskaźnik dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

W literaturze kwestia stosowania do zaleceń lekarskich u pacjentów dermatologicznych (stosujących terapie miejscowe) jest często podnoszona[3]. Należy jednak zwrócić uwagę na zróżnicowanie definicji wskaźników

[3] Ahn CS, Culp L, Huang WW, Davis SA, Feldman SR. Adherence in dermatology. J Dermatolog Treat. 2016 May 15:1-10. [Epub ahead of print]

związanych ze stosowaniem się do zaleceń w badaniach.

Autorzy dwóch badań klinicznych (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*) wskaźnik *compliance* zdefiniowali, jako (dane zaczerpnięto z materiałów dodatkowych, tj. dokumentu FDA [38]):

- ilości wykorzystanego przez pacjentów żelu (łączna liczba gram wszystkich zużytych przez pacjenta tubek leku /łączną liczbę dni);
- liczba dni, w których pacjenci aplikowali oceniane interwencje (całkowita liczba aplikacji/liczbę dni).

W celu oceny ww. danych pacjenci byli zobowiązani do prowadzenia dzienniczków. W badaniu *Wolf 2001* średnia długość leczenia trwała 74,7 dni w przypadku ocenianej interwencji oraz 79,5 dnia w przypadku grupy kontrolnej. Średnia łączna liczba zużytych gramów żelu wyniosła 106,9 g dla diklofenaku oraz 127,7 g dla PL/BSC.

Natomiast w badaniu *Rivers 2002*, średnia długość leczenia w przypadku diklofenaku oraz placebo/BSC wyniosła odpowiednio 61 i 58 dni. Z kolei, średnia łączna liczba zużytych gram żelu wyniosła 112 dla DIK oraz 101 dla PL/BSC.

Zaraportowane wskaźniki *compliance*, nawet pomimo krótszego czasu trwania terapii (77 dni) niż spodziewany czas trwania terapii (do 90 dni) w badaniu *Wolf 2001* był bliski 100% dla diklofenaku i nieznacznie przekraczał 100% dla placebo. A zatem założyć można, iż nawet krótszy czas przyjmowania leku (niższy *persistance/adherence*) nie przekłada się na zmniejszenie spodziewanego zużycia żelu.

Compliance mierzony właśnie ilością wykorzystanego żelu przez pacjentów, jest wskaźnikiem, który powinien zostać wykorzystany w analizie ekonomicznej, jako zmienna, która może mieć kluczowy wpływ na zużycie leku.

Stopień dyscypliny terapeutycznej raportowano również w badaniu *Stockfleth 2011* (publikacja *Stockfleth 2012*). Wyniki tego punktu końcowego przedstawiono po zastosowanym okresie leczenia, tj. po 12 tyg. Jest to jedyny punkt końcowy, który należy oceniać po zastosowanym leczeniu.

Wskaźnik dyscypliny terapeutycznej zdefiniowano, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik *compliance* na poziomie dobrym (ang. '*good*') tj. zawierającym się w przedziale 80% - 120%. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej (wskaźnik *compliance*) DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)	RB (95% CI)	GRADE
Stockfleth 2011	12 tyg.	DIK	185	150 (81,1)	0,93 (0,84; 1,04)	Wysoka
		PL/BSC	98	85 (86,7)		

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż ponad 80% pacjentów uczestniczących w badaniu *Stockfleth 2011* uzyskało 'dobry' *compliance*.

Obliczona korzyść względna wystąpienia wskaźnika *compliance* na poziomie '*dobrym*' wynosi 0,93 (95% CI: 0,84; 1,04) i nie wykazuje znamienności statystycznej, świadcząc o braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

9.8.9. Skuteczność w długim okresie *follow-up*

Z uwagi na nawrotowy charakter rogowacenia słonecznego w analizie klinicznej zasadne jest uwzględnienie wyników skuteczności dla dłuższego okresu *follow-up* tj. po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* (wyniki przedstawione w publikacji *Stockfleth 2012*) [51] analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej DIK vs PL/BSC w długim okresie obserwacji tj.:

- Nawrót choroby;
- Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie;
- Praktyczna ocena pacjentów dotycząca aplikacji ocenianych interwencji, kompatybilności oraz rekomendacji zastosowanego leczenia.

Nawrót zmian AK definiowany był, jako brak utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (tj. całkowitej czystości skóry) 6 i 12 miesięcy po zakończeniu 12 tyg. leczenia. Z kolei, wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi definiowano, jako utrzymanie się całkowitego wygojenia zmian chorobowych.

W ww. badaniu brakuje jednoznacznego wskazania czy analizowane odsetki wystąpienia wskaźnika utrzymującej się odpowiedzi na leczenie dotyczą odsetka pacjentów z brakiem zmian AK (jak wskazuje wykres), czy może odsetka braku zmian AK. Ponadto brak wskazania przez autorów publikacji, na jaką populację zostały przedstawione raportowane dane. Zarówno nawrót, jak i wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi powinno się przedstawić na pacjentów, u których po 8-tyg. *follow-up* uzyskano odpowiedź na leczenia. W związku z powyższym, autorzy raportu odstąpili od przeprowadzenia analizy statystycznej, a wyniki przedstawiono w sposób opisowy.

Szczegółowe dane zostały przedstawione na poniższym wykresie.

Tabela 27 Wyniki skuteczności w długim okresie *follow-up*: 6 i 12 miesięcy po okresie leczenia (EOT); DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*)

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	RB/RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
	Okres obserwacji: 6 miesięcy po okresie leczenia						
Stockfleth 2011	Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie	DIK	-	82,8	NA	NA	Niska±
		PL/BSC	-	86,2			
	Nawrót choroby	DIK	-	17,2*)	NA	NA	Niska±
		PL/BSC	-	13,8*			
	Kompatybilność leków (dobra lub bardzo dobra)	DIK	159	144 (90,5)	1,00 (0,92; 1,08)	NA	Średnia†
		PL/BSC	89	81 (91,0)			
	Rekomendacja zastosowanego leczenia	DIK	159	141 (88,7)	1,08 (0,97; 1,21)	NA	Średnia†
		PL/BSC	88	72 (79,5)			
	Okres obserwacji: 12 miesięcy po okresie leczenia						
	Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie	DIK	-	81,0	NA	NA	Niska±
		PL/BSC	-	79,8			
	Nawrót choroby	DIK	-	19*	NA	NA	Niska±
		PL/BSC	-	20,2*			
	Możliwość samodzielnej aplikacji przez pacjenta	DIK	102	71 (69,6)	0,96 (0,78; 1,17)	NA	Średnia†
		PL/BSC	59	43 (72,9)			
	Precyzja aplikacji	DIK	99	90 (90,9)	1,06 (0,94; 1,19)	NA	Średnia†
		PL/BSC	57	49 (86)			
	Ogólna ocena aplikacji zastosowanego leczenia ('dobra' lub 'bardzo dobra')	DIK	175	173 (98,8)	1,09 (1,02; 1,17)	12 (7; 50)	Średnia†
		PL/BSC	93	84 (90,4)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy; †Analiza ITT niezachowana; ±Brak jednoznacznego wskazania czy analizowane odsetki dotyczą pacjentów z brakiem zmian AK (jak sugeruje wykres), czy może dotyczą braku zmian AK.

Po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia, aż 80% zmian rogowacenia słonecznego nie powróciło. A zatem, wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie po zastosowanej terapii DIK był wysoki.

Wskaźnik nawrotów choroby po 12 miesiącach od zakończenia leczenia DIK był niski i wyniósł 19%. Prawie 90% pacjentów stosujących miejscową terapię 3% diklofenakiem w postaci żelu wydało pozytywną rekomendację dotyczącą

zastosowania ocenianej interwencji. Ponadto, prawie wszyscy pacjenci (98,8%) określili ogólną ocenę aplikacji diklofenaku, jako '*dobrą*' lub '*bardzo dobrą*', świadcząc o atrakcyjności i praktyczności ocenianej interwencji w kontekście jego zastosowania w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Obliczone paramtery względne prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych raportowanych dla długiego okresu *follow-up* nie wykazują istotności statystycznej. Jedynie ogólna ocena aplikacji zastosowanego leczenia wykazała znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Obliczone korzyść względna wynosi: 1,09 (95% CI: 1,02; 1,17), a zatem prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego jest 1,09 razy większe w grupie DIK, niż w grupie PL/BSC.

9.9. Bezpieczeństwo

We włączonych badaniach klinicznych (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- Rezygnacje z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Działania niepożądane (ang. *adverse drug reaction*);
- Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane pogrupowane m.in. wg klasyfikacji Układów i Narządów;
- Ocena tolerancji zastosowanego leczenia (*Stockfleth 2011*);
- Parametry laboratoryjne oraz test na obecność przeciwciał przeciwko diklofenakowi: test serologiczny (*Wolf 2001, Rivers 2002*).

Analiza bezpieczeństwa w trzech analizowanych próbach klinicznych została przeprowadzona na populacji *safety set*, czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie. Należy podkreślić, iż w dwóch badaniach (*Rivers 2002* oraz *Stockfleth 2011*) wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, przyjęli również leczenie, a zatem została u nich zachowana analiza ITT. Natomiast, w przypadku próby klinicznej *Wolf 2001* analiza ITT została spełniona jedynie w przypadku oceny rezygnacji z badania.

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować, co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*). W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze,

że w przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie populacja *safety set*.

Autorzy badania *Stockfleth 2011* zaznaczyli, że ocenie poddano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ocenianego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*). A zatem są to zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane według Klasyfikacji Układów i Narządów.

Okres leczenia zastosowany w analizowanych próbach klinicznych, który uwzględniono w analizie statystycznej niniejszego raportu wynosi od 60 do 90 dni wraz z okresem *follow-up* (okres po przyjęciu ostatniej dawki leku) wynoszący minimalnie 30 dni. Nie uwzględniono wyników po 30 dniach leczenia (*Rivers 2002*) oraz po 6 tyg. leczenia (*Stockfleth 2011*) z uwagi na brak zgodności z minimalnym czasem leczenia określonym w ChPL ocenianej interwencji [10]. Powyższe założenie zostało potwierdzone opinią ekspertów medycznych biorących udział w badaniu ankietowym [36].

9.9.1. Zgony

W dwóch próbach klinicznych *Wolf 2001, Rivers 2002* nie odnotowano zgonów. Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* w grupie ocenianej interwencji wystąpiły 3 przypadki zgonu, uznane przez badaczy za niemające związku z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28 Wyniki bezpieczeństwa (zgony) DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)	GRADE
Stockfleth 2011	Zgony	DIK	185	3^ (1,62*)	3,73 (0,19; 71,41)	Wysoka
		PL/BSC	98	0 (0)		

^Dane pochodzące z rejestru *EU Clinical Trials Register:* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003889-18/results; *Obliczone na podstawie dostępnych danych

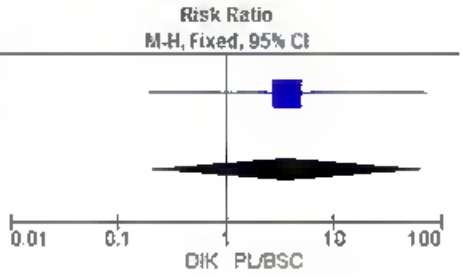
Obliczone ryzyko względne wystąpienia omawianego punktu końcowego

wynosi 3,73 (95% CI: 0,19; 71,41) i nie wykazuje znamienności statystycznej, świadcząc o braku róznic pomiędzy porównywanymi grupami.

Wykres 9 Zgony: DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Rivers 2002	0	48	0	49		Not estimable
Stockfleth 2011	3	185	0	98	100.0%	3.73 [0.19, 71.41]
Wolf 2001	0	58	0	59		Not estimable
Total (95% CI)		291		206	100.0%	3.73 [0.19, 71.41]
Total events	3		0			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)



9.9.2. Utrata pacjentów z badania

We wszystkich włączonych badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) analizowano utratę pacjentów z badania. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 29 Wyniki bezpieczeństwa (rezygnacje ogółem, rezygnacje z powodu AEs) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%*) DIK	N/n (%*) PL/BSC	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Rezygnacje z badania ogółem	3	500	293/35 (11,9)	207/14 (6,8)	1,94 (1,08; 3,49)	17 (9; 100)	Wysoka
Rezygnacje z powodu AEs	3	500	293/21 (7,2)	207/6^ (2,9)	2,90 (1,17; 7,19)	20 (12; 100)	Wysoka

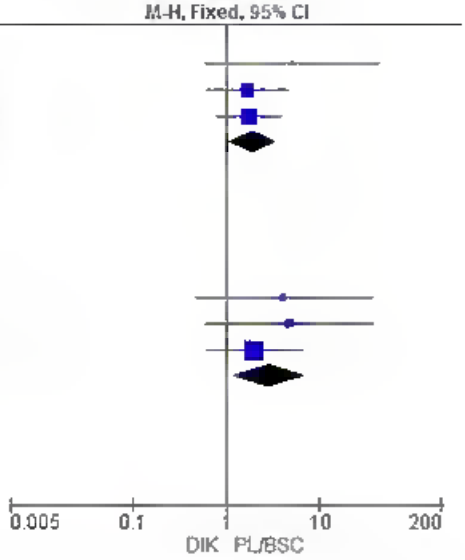
*Obliczone na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N - Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ^Dane dla grupy PL/BSC pochodzące z badania *Stockfleth 2011* zaczerpnięto z rejestru *EU Clinical Trials Register*: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003889-18/results;

We wszystkich trzech włączonych badaniach, częstość wystąpienia przerwania udziału w badaniu ogółem oraz z powodu AEs była większa w grupie pacjentów przyjmujących diklofenak, niż w grupie pacjentów przyjmujących PL/BSC.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów oraz szczegółowe dane o liczbie pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (ogółem, z powodu AEs) wraz z obliczonymi ryzykami względnymi zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 10 Utraty z badania (rezygnacje ogółem, rezygnacje z powodu AEs): DIK vs PL/BSC

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.1.1 Rezygnacje z badania ogółem						
Rivers 2002	5	48	1	49	6.4%	5.10 [0.62, 42.09]
Stockfleth 2011	16	185	5	98	42.1%	1.70 [0.64, 4.49]
Wolf 2001	14	60	8	60	51.5%	1.75 [0.79, 3.86]
Subtotal (95% CI)		293		207	100.0%	1.94 [1.08, 3.49]
Total events	35		14			
Heterogeneity: Chi² = 0.95, df = 2 (P = 0.62); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)						
1.1.2 Rezygnacje z badania z powodu AEs						
Rivers 2002	4	48	1	49	15.7%	4.08 [0.47, 35.23]
Stockfleth 2011	9	185	1	98	20.8%	4.77 [0.61, 37.09]
Wolf 2001	8	60	4	60	63.5%	2.00 [0.64, 6.29]
Subtotal (95% CI)		293		207	100.0%	2.90 [1.17, 7.19]
Total events	21		6			
Heterogeneity: Chi² = 0.73, df = 2 (P = 0.70); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.30 (P = 0.02)						



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyka względne zarówno wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, jak i rezygnacji z powodu AEs wynoszą odpowiednio 1,94 (95% CI: 1,08; 3,49) oraz 2,90 (95% CI: 1,17; 7,19) i wykazują znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Oszacowane wartości NNH wynoszą 17 (95% CI: 9; 100) dla rezygnacji z badania ogółem oraz 20 (95% CI: 12; 100) dla rezygnacji z powodu AEs i wskazują na brak istotności klinicznej obserwowanych różnic.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż miejscowe zdarzenia niepożądane (np. rumień, strupy, łuszczenie się skóry) będące najczęstszą przyczyną zaniechania terapii, a tym samym rezygnacji z badania są działaniem leku. Stosując diklofenak skóra w okresie leczenia będzie wyglądała gorzej (potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

9.9.3. Zdarzenia niepożądane (ogółem, SAEs, ADR)

We wszystkich włączonych badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) oceniano częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs). Z kolei, jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* przedstawiono dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych (ADR), tj. zdarzeń niepożądanych uznanych za mający związek z zastosowanym leczeniem. W badaniu *Stockfleth 2011* raportowane zdarzenia niepożądane określono, jako TEAE.

We włączonych badaniach zastosowano nazewnictwo zgodne

z obowiązującymi normami[4], które wskazują, że:

- Zdarzenie niepożądane – to każde zdarzenie niepożądane występujące u uczestnika badania klinicznego, które w ocenie lekarza zostanie uznane za ważne z medycznego punktu widzenia (*adverse event*, AE), niezależnie czy jest związane z danym produktem czy nie;
- Działanie niepożądane – to każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celu leczenia chorób, w celach profilaktycznych, diagnostycznych lub modyfikacji funkcji fizjologicznych (*adverse drug reaction*, ADR) – nie można wykluczyć związku przyczynowego między zastosowanym lekiem a powikłaniem;
- Ciężkie zdarzenie niepożądane, ciężkie działanie niepożądane obejmuje takie wydarzenia jak zgon, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną (*serious adverse event*, *serious adverse drug reaction*).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem, ADR, SAEs) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%*) DIK	N/n (%*) PL/BSC	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
AEs ogółem¥	3	497	291/232 (79,7)	206/176 (85,4)	0,94 (0,87; 1,02)	NA	Wysoka
SAEs¥	3	497	291/11 (3,8)	206/7 (3,4)	1,01 (0,40; 2,55)	NA	Wysoka
ADR±	1	283	185/118† (63,8)	98/74† (75,5)	0,84 (0,72; 0,99)	9 (5; 100)	Wysoka

NA – nie dotyczy, N – Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; ¥ SAEs raportowane w badaniu *Wolf 2001* oraz AEs raportowane w badaniu *Rivers 2002* zaczerpnięto z dodatkowych danych FDA [38]; †Dane pochodzące z rejestru *EU Clinical Trials Register*: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003889-18/results; ±Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem w opinii badacza

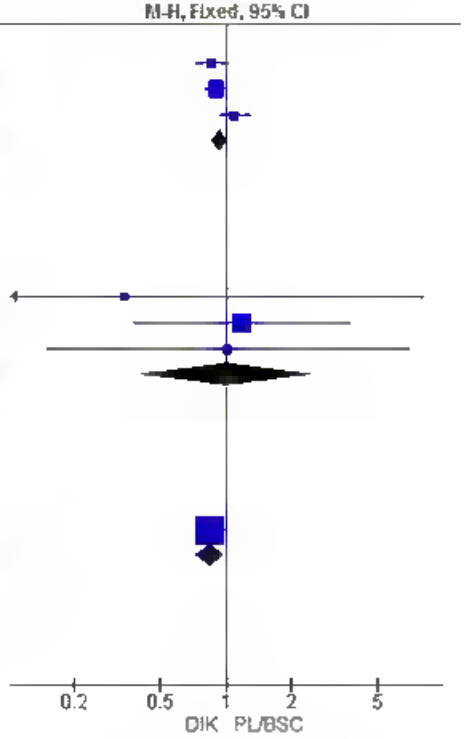
Należy podkreślić, że autorzy wszystkich analizowanych badań scharakteryzowali nasilenie zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych, jako łagodne lub umiarkowane. Wszystkie odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane we wszystkich włączonych badaniach zostały uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Częstość wystąpienia SAEs była porównywalna w obu grupach oraz niska (<4%). Działania niepożądane (ADR) istotnie częściej obserwowano w grupie kontrolnej (75,5%) niż w grupie ocenianej interwencji (63,8%).

Statystyczna agregacja danych dla AEs, SAEs oraz ADR została zamieszczono na poniższym wykresie.

[4] Definicje zawarte w ustawie *Prawo Farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 Dz.U. Nr126, poz 1381*. Art. 2

Wykres 11 Zdarzenia niepożądane (ogółem, SAEs, ADR); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem						
Rivers 2002	38	48	45	49	22.2%	0.86 [0.73, 1.02]
Stockfleth 2011	142	185	83	98	54.1%	0.91 [0.81, 1.02]
Wolf 2001	52	58	48	59	23.7%	1.10 [0.95, 1.28]
Subtotal (95% CI)		291		206	100.0%	0.94 [0.87, 1.02]
Total events	232		176			
Heterogeneity: Chi² = 5.69, df = 2 (P = 0.06); I² = 65%						
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)						
1.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Rivers 2002	0	48	1	49	17.1%	0.34 [0.01, 8.15]
Stockfleth 2011	9	185	4	98	60.1%	1.19 [0.38, 3.77]
Wolf 2001	2	58	2	59	22.8%	1.02 [0.15, 6.98]
Subtotal (95% CI)		291		206	100.0%	1.01 [0.40, 2.55]
Total events	11		7			
Heterogeneity: Chi² = 0.53, df = 2 (P = 0.77); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.01 (P = 0.99)						
1.2.3 ADR						
Stockfleth 2011	119	185	74	98	100.0%	0.84 [0.72, 0.99]
Subtotal (95% CI)		185		98	100.0%	0.84 [0.72, 0.99]
Total events	119		74			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)						



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że pomiędzy DIK, a PL/BSC nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w ocenie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Obliczone ryzyka względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wynoszą odpowiednio 0,94 (95% CI: 0,87; 1,02) oraz 1,01 (95% CI: 0,40; 2,55).

Natomiast obliczone na podstawie metaanalizy ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych wynosi 0,84 (95% CI: 0,72; 0,99). Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie leczonej diklofenakiem stanowi 84% tego prawdopodobieństwa w grupie otrzymującej placebo/BSC. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść leczenia diklofenakiem (p=0,03). Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 100), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów DIK zamiast PL/BSC uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

9.9.4. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Autorzy eksperymentów (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej (ogółem, świąd, wysypka, sucha skóra, rumień, wysypka

pęcherzykowa, złuszczenie skóry, owrzodzenie skóry) w 60-90-dniowym okresie leczenia + *follow-up*.

Należy podkreślić, iż wyniki dla świądu z badania *Stockfleth 2011* zostały sklasyfikowane, jako tzw. reakcje w miejscu podania. Specyfika tego zdarzenia niepożądanego, jak również ocenianych interwencji (terapia miejscowa) dopuszcza możliwość przyporządkowania *'świądu'* zarówno, jako reakcji w miejscu podania, jak również, jako zaburzenie skóry. Pomimo tych rozbieżności, autorzy raportu uznali za zasadne ujęcie ww. AEs w statystycznej agregacji danych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31 Wyniki bezpieczeństwa (zaburzenia skóry i tkanki podskórnej) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%)	N/n (%)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
			DIK	PL/BSC			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	2	400	243/80 (32,9^)	157/45 (28,7^)	1,66 (0,71; 3,90)	NA	Wysoka
Świąd	3	497	291/119 (40,9^)	206/100 (48,5^)	0,83 (0,55; 1,27)	NA	Wysoka
Wysypka	2	214	106/38 (35,8^)	108/25 (23,1^)	1,55 (1,01; 2,37)	8 (4; 100)	Wysoka
Sucha skóra	2	214	106/37 (34,9^)	108/20 (18,5^)	1,88 (1,17; 3,03)	7 (4; 20)	Wysoka
Rumień	1	117	58/15 (26)	59/4 (7)	3,81 (1,35; 10,81)	6 (4; 17)	Wysoka
Wysypka pęcherzykowa	1	117	58/3 (5)	59/0 (0)	7,12 (0,38; 134,83)	NA	Wysoka
Złuszczenie skóry	1	117	58/3 (5)	59/0 (0)	7,12 (0,38; 134,83)	NA	Wysoka
Owrzodzenie skóry¥	2	214	106/5 (4,7^)	108/0 (0^)	6,11 (0,75; 49,93)	NA	Wysoka

^Obliczone na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ¥ Owrzodzenie skóry raportowane w badaniu *Rivers 2002* zaczerpnięto z dodatkowych danych FDA [38]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej występowały z podobną częstością w grupie ocenianej interwencji (32,9%), jak i w grupie kontrolnej (28,7%).

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze skórą był świąd, który nieznaczenie częściej odnotowano w grupie PL/BSC (48,5%), niż w grupie DIK (40,9%).

W grupie ocenianej interwencji istotnie częściej wystąpiła wysypka (35,8% vs 23,1%), sucha skóra (34,9% vs 18,5%) oraz rumień (26% vs 7%). Częstość pozostałych AEs dot. skóry (wysypki pęcherzykowej, złuszczenia skóry, owrzodzenia skóry) była stosunkowo niska (do 5%) oraz raportowana jedynie w grupie ocenianej interwencji.

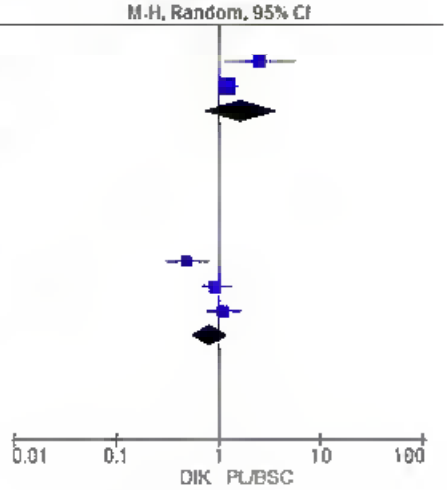
Istotnym jest jednak fakt, iż miejscowe zdarzenia niepożądane w zakresie

skóry (suchość skóry, rumień, złuszczenie i owrzodzenie skóry) to objawy działania ocenianego leku. Stosując terapię miejscową przy udziale DIK skóra początkowo będzie wyglądała gorzej (potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry ogółem oraz świąd. Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizę wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

Wykres 12 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ogółem, świąd); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.3.1 Zaburzenia skóry ogółem						
Stockfleth 2011	34	185	7	98	40.8%	2.57 [1.18, 5.59]
Wolf 2001	46	58	38	59	59.2%	1.23 [0.98, 1.55]
Subtotal (95% CI)		243		157	100.0%	1.66 [0.71, 3.90]
Total events	80		45			
Heterogeneity: Tau² = 0.30; Chi² = 4.58, df = 1 (P = 0.03); I² = 78%						
Test for overall effect: Z = 1.17 (P = 0.24)						
1.3.2 Świąd						
Rivers 2002	15	48	31	49	28.9%	0.48 [0.31, 0.79]
Stockfleth 2011	72	185	40	98	36.7%	0.95 [0.71, 1.29]
Wolf 2001	32	58	29	59	34.4%	1.12 [0.79, 1.59]
Subtotal (95% CI)		291		206	100.0%	0.83 [0.55, 1.27]
Total events	119		100			
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 7.97, df = 2 (P = 0.02); I² = 75%						
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)						

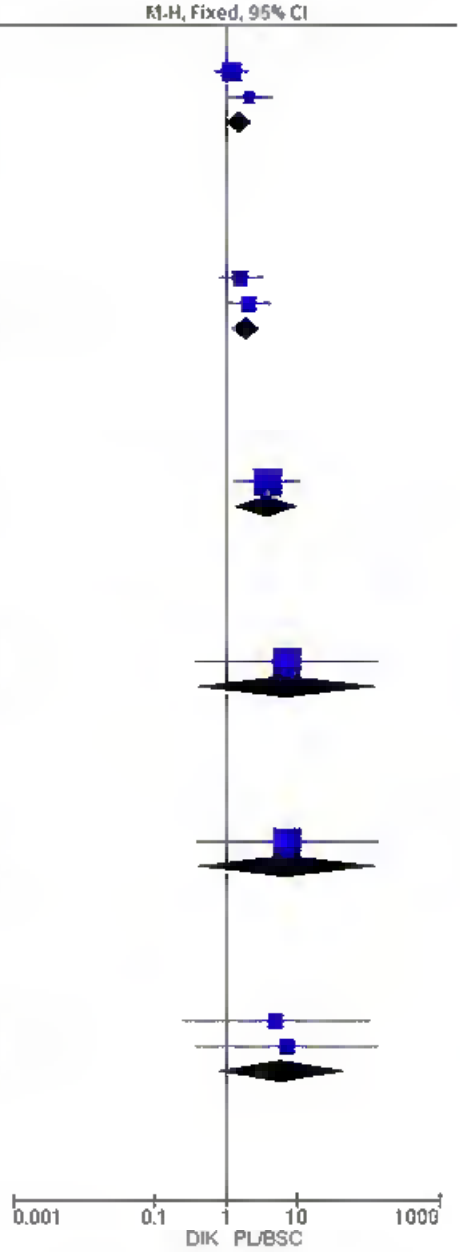


Na podstawie przeprowadzonej statystycznej agregacji danych można stwierdzić, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano różnic znamiennych statystycznych. Obliczone ryzyka względne wystąpienia zaburzeń skóry ogółem oraz świądu nie wykazują istotności statystycznej.

Statystyczna agregacja danych dla poszczególnych zaburzeń związanych ze skórą (wysypka, sucha skóra, rumień, wysypka pęcherzykowa, złuszczanie skóry, owrzodzenie skóry) wraz z obliczonymi ryzykami względnymi zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 13 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, sucha skóra, rumień, wysypka pęcherzykowa, złuszczanie skóry, owrzodzenie skóry); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.3.3 Wysypka						
Rivers 2002	19	48	16	49	64.0%	1.21 [0.71, 2.07]
Wolf 2001	19	58	9	59	36.0%	2.15 [1.06, 4.35]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	1.55 [1.01, 2.37]
Total events	38		25			
Heterogeneity: Chi² = 1.64, df = 1 (P = 0.20); I² = 39%						
Test for overall effect: Z = 2.02 (P = 0.04)						
1.3.4 Sucha skóra						
Rivers 2002	16	48	10	49	50.0%	1.63 [0.83, 3.23]
Wolf 2001	21	58	10	59	50.0%	2.14 [1.10, 4.13]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	1.88 [1.17, 3.03]
Total events	37		20			
Heterogeneity: Chi² = 0.31, df = 1 (P = 0.58); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.62 (P = 0.009)						
1.3.5 Rumień						
Wolf 2001	15	58	4	59	100.0%	3.81 [1.35, 10.81]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	3.81 [1.35, 10.81]
Total events	15		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.52 (P = 0.01)						
1.3.6 Wysypka pęcherzykowa						
Wolf 2001	3	58	0	59	100.0%	7.12 [0.38, 134.83]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	7.12 [0.38, 134.83]
Total events	3		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)						
1.3.7 Złuszczanie skóry						
Wolf 2001	3	58	0	59	100.0%	7.12 [0.38, 134.83]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	7.12 [0.38, 134.83]
Total events	3		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)						
1.3.8 Owrzodzenie skóry						
Rivers 2002	2	48	0	49	50.0%	5.10 [0.25, 103.58]
Wolf 2001	3	58	0	59	50.0%	7.12 [0.38, 134.83]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	6.11 [0.75, 49.93]
Total events	5		0			
Heterogeneity: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)						



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyka względne zarówno wystąpienia wysypki, suchej skóry oraz rumienia wynoszą odpowiednio 1,55 (95% CI: 1,01; 2,37), 1,88 (95% CI: 1,17; 3,03) oraz 3,81 (95% CI: 1,35; 10,81) i wykazują znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników. Oznacza to, że prawdopodbieństwo wystąpienia wysypki, suchej skóry oraz rumienia jest odpowiednio 1,55; 1,88 oraz 3,81 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Oszacowane wartości NNH wskazują jednak na brak istotności klinicznej obserwowanych różnic.

9.9.5. Zaburzenia układu nerwowego

Autorzy trzech eksperymentów (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego (ogółem, parestezja, przeczulica). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32 Wyniki bezpieczeństwa (zaburzenia układu nerwowego) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%)	N/n (%)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
			DIK	PL/BSC			
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	2	400	243/25 (10,3^)	157/27 (17,2^)	0,79 (0,50; 1,26)	NA	Wysoka
Parestezja¥	2	214	106/12 (11,3^)	108/10 (9,3^)	1,22 (0,56; 2,68)	NA	Wysoka
Przeczulica¥	2	214	106/7 (4,4^)	108/9 (8,3^)	0,79 (0,31; 2,05)	NA	Wysoka

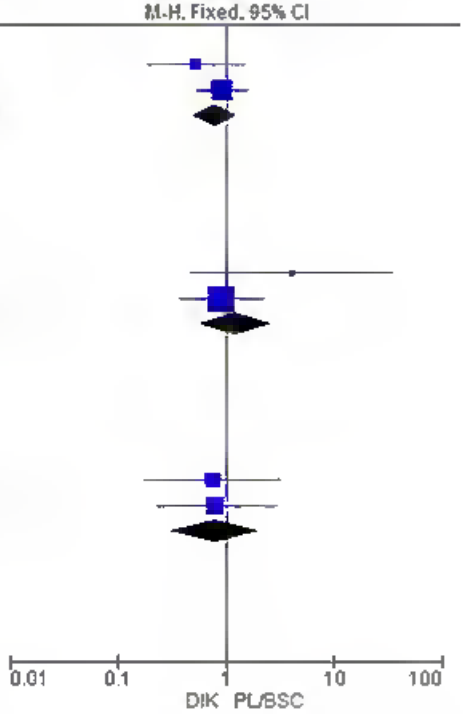
^Obliczone na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ¥Parestezja oraz przeczulica raportowane w badaniu *Wolf 2001* zaczerpnięto z dodatkowych danych FDA [38]

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli możemy stwierdzić, że rzadziej w grupie ocenianej interwencji, niż w grupie kontrolnej odnotowano wystąpienie zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz przeczulicy. Częstość wystąpienia parestezji była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (11,3% vs 9,3%).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych DIK vs PL/BSC, u których zaobserwowano wystąpienie zaburzeń układu nerwowego (ogółem, parestezja, przeczulica).

Wykres 14 Zaburzenia układu nerwowego (ogółem, parestezje, przeczulica); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.4.1 Zaburzenia układu nerwowego ogółem						
Stockfleth 2011	7	185	7	98	31.6%	0.53 [0.19, 1.47]
Wolf 2001	18	58	20	59	68.4%	0.92 [0.54, 1.55]
Subtotal (95% CI)		243		157	100.0%	0.79 [0.50, 1.26]
Total events	25		27			
Heterogeneity: Chi² = 0.89, df = 1 (P = 0.35); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.97 (P = 0.33)						
1.4.2 Parestezja						
Rivers 2002	4	48	1	49	10.0%	4.08 [0.47, 35.23]
Wolf 2001	8	58	9	59	90.0%	0.90 [0.37, 2.18]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	1.22 [0.56, 2.68]
Total events	12		10			
Heterogeneity: Chi² = 1.85, df = 1 (P = 0.20); I² = 40%						
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)						
1.4.3 Przeczulica						
Rivers 2002	3	48	4	49	44.4%	0.77 [0.18, 3.24]
Wolf 2001	4	58	5	59	55.6%	0.81 [0.23, 2.88]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	0.79 [0.31, 2.05]
Total events	7		9			
Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.95); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)						



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że pomiędzy DIK a PL/BSC nie odnotowano statystycznie istotnych różnic. Obliczone ryzyka względne wystąpienia zaburzeń układu nerwowego ogółem, parestezji oraz przeczulicy nie wykazują znamienności statystycznej. Ponadto nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

9.9.6. Reakcje w miejscu podania

W trzech włączonych badaniach (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) analizowano odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu podania ogółem. Z kolei poszczególne stany w miejscu podania zostały przedstawiono w pojedynczych badaniach *Rivers 2002* (kontaktowe zapalenie skóry, trądzik) lub *Stockfleth 2011* (podrażenienie, zapalenie). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

Tabela 33 Wyniki bezpieczeństwa (reakcje w miejscu podania) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%) DIK	N/n (%) PL/BSC	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Reakcje w miejscu podania ogółem	3	497	291/144 (49,5^)	206/97 (47,0^)	0,91 (0,77; 1,07)	NA	Wysoka
Kontaktowe zapalenie skóry	1	97	48/4 (8)	49/1 (2)	4,08 (0,47; 35,23)	NA	Wysoka
Trądzik	1	97	48/0 (0)	49/3 (6)	0,15 (0,01; 2,75)	NA	Wysoka
Podrażnienie	1	283	185/71 (38,4)	98/60 (61,2)	0,63 (0,49; 0,80)	NA	Wysoka
Zapalenie	1	283	185/71 (38,4)	98/35 (35,7)	1,07 (0,78; 1,48)	NA	Wysoka

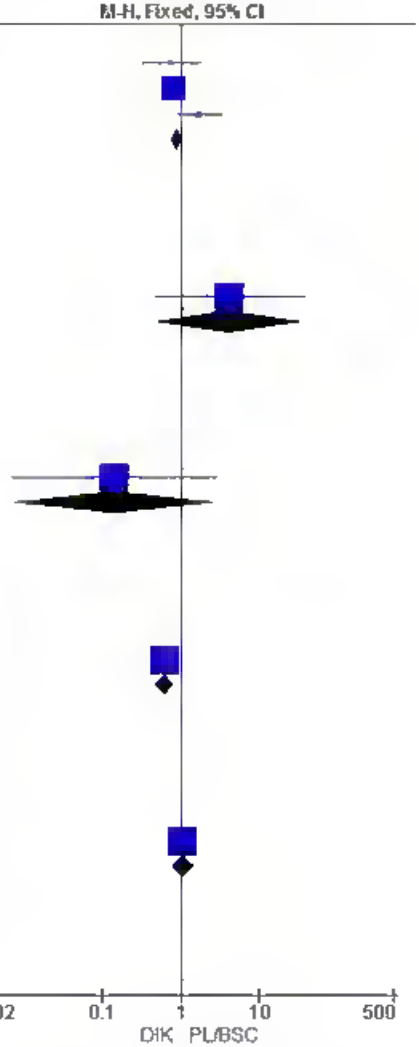
^Obliczone na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Z danych powyżej wynika, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu podania ogółem oraz podrażnienie były niższe w DIK, niż w PL/BSC. Natomiast częstość wystąpienia kontakowego zapalenia skóry była większa w grupie ocenianej interwencji (8%), niż w grupie kontrolnej (4%). Trądzik odnotowano jedynie w grupie placebo/BSC.

Na poniższym wykresie zaprezentowano obliczone ryzyka względne wystąpienia reakcji w miejscu podania (ogółem, kontaktowe zapalenie skóry, trądzik, podrażenienie, zapalenie) dla porównania DIK z PL/BSC. Statystycznej agregacji wyników dokonano jedynie dla reakcji w miejscu podania ogółem.

Wykres 15 Reakcje w miejscu podania (ogółem, kontaktowe zapalenie skóry, trądzik, podrażnienie, zapalenie); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.5.1 Reakcje w miejscu podania ogółem						
Rivers 2002	8	48	11	49	9.1%	0.74 [0.33, 1.68]
Stockfleth 2011	116	185	74	98	80.9%	0.83 [0.71, 0.97]
Wolf 2001	20	58	12	59	10.0%	1.70 [0.91, 3.14]
Subtotal (95% CI)		291		206	100.0%	0.91 [0.77, 1.07]
Total events	144		97			
Heterogeneity: Chi² = 5.40, df = 2 (P = 0.07); I² = 63%						
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)						
1.5.2 Kontaktowe zapalenie skóry						
Rivers 2002	4	48	1	49	100.0%	4.08 [0.47, 35.23]
Subtotal (95% CI)		48		49	100.0%	4.08 [0.47, 35.23]
Total events	4		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)						
1.5.3 Trądzik						
Rivers 2002	0	48	3	49	100.0%	0.15 [0.01, 2.75]
Subtotal (95% CI)		48		49	100.0%	0.15 [0.01, 2.75]
Total events	0		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)						
1.5.4 Podrażnienie						
Stockfleth 2011	71	185	60	98	100.0%	0.63 [0.49, 0.80]
Subtotal (95% CI)		185		98	100.0%	0.63 [0.49, 0.80]
Total events	71		60			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.80 (P = 0.0001)						
1.5.5 Zapalenie						
Stockfleth 2011	71	185	35	98	100.0%	1.07 [0.78, 1.48]
Subtotal (95% CI)		185		98	100.0%	1.07 [0.78, 1.48]
Total events	71		35			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)						



Obliczone w wyniku metaanalizy 3 badań ryzyko względne wystąpienia rekacji w miejscu podania ogółem wynosi 0,91 (95% CI: 0,77; 1,07). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie (p = 0,07). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

Wszystkie pozostałe ryzyka względne (ogółem, kontaktowe zapalenie skóry, trądzik, podrażenienie, zapalenie) obliczone na podstawie wyników z pojedynczych badań również nie wykazują znamienności statystycznej (p>0,05). A zatem, dla analizowanego okresu leczenia nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupą 3% diklofenaku, a grupą placebo/BSC w ocenie reakcji w miejscu podania.

9.9.7. Zdarzenia niepożądane w obrębie całego ciała

Autorzy 2 włączonych badań (*Wolf 2001, Rivers 2002*) analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w obrębie całego ciała (ang. *body as a whole*) według klasyfikacji '*Body system*': ogółem, zespół grypowy, zakażenia, ból głowy. Wyniki dotyczą 60-90-dniowego okresu leczenia + 30 dni okresu obserwacji po przyjęciu ostatniej dawki ocenianych leków. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane w obrębie całego ciała) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%) DIK	N/n (%) PL/BSC	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
AEs w obrębie całego ciała ogółem	1	117	58/13 (22)	59/12 (20)	1,10 (0,55; 2,21)	NA	Wysoka
Zespół grypowy¥	2	214	106/7 (6,6^)	108/5 (4,6^)	1,43 (0,47; 4,33)	NA	Wysoka
Zakażenia (infekcje)¥	2	214	106/3 (2,8^)	108/4 (3,7^)	0,76 (0,18; 3,32)	NA	Wysoka
Ból głowy¥	2	214	106/3 (2,8^)	108/8 (7,4^)	0,42 (0,12; 1,41)	NA	Wysoka

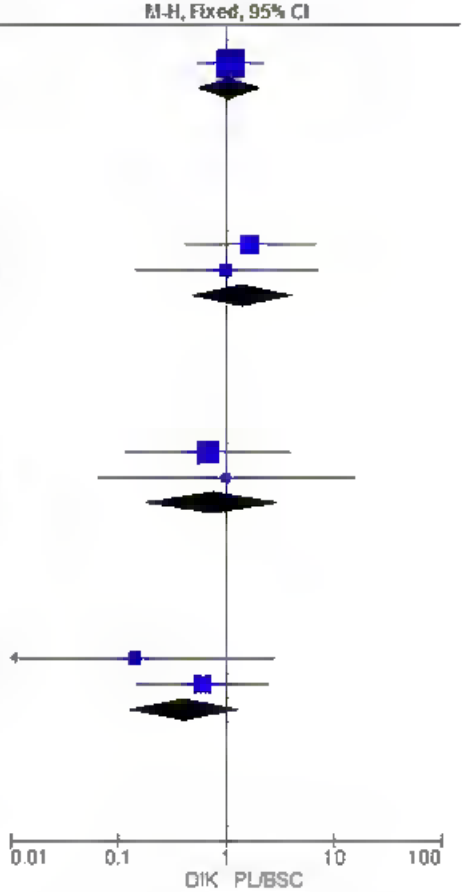
^Obliczone na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ¥Zespół grypowy, zakażenia oraz ból głowy raportowany w badaniu *Wolf 2001* zaczerpnięto z dodatkowych danych FDA [38]

Częstość wystąpienia zakażenia oraz bólu głowy była nieznacznie niższa w grupie DIK niż w grupie placebo. Natomiast przypadku wystąpienia AEs w obrębie całego ciała ogółem oraz grypy odnotowano zbliżone częstości pomiędzy porównywanymi grupami.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów oraz szczegółowe dane o liczbie pacjentów, u których wystąpiły AEs w obrębie całego ciała (ogółem, zespół grypowy, zakażenia, ból głowy) wraz z obliczonymi ryzykami względnymi zamieszczono na poniższym *forest plocie*.

Wykres 16 AEs w obrębie całego ciała (ogółem, zespół grypowy, zakażenia, ból głowy); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.6.1 AEs w obrębie całego ciała ogółem						
Wolf 2001	13	58	12	59	100.0%	1.10 [0.55, 2.21]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	1.10 [0.55, 2.21]
Total events	13		12			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.78)						
1.6.2 Zespół grypowy						
Rivers 2002	5	48	3	49	60.0%	1.70 [0.43, 6.73]
Wolf 2001	2	58	2	59	40.0%	1.02 [0.15, 6.98]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	1.43 [0.47, 4.33]
Total events	7		5			
Heterogeneity: Chi² = 0.18, df = 1 (P = 0.67); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)						
1.6.3 Zakażenia (infekcje)						
Rivers 2002	2	48	3	49	75.0%	0.68 [0.12, 3.88]
Wolf 2001	1	58	1	59	25.0%	1.02 [0.07, 15.88]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	0.76 [0.18, 3.32]
Total events	3		4			
Heterogeneity: Chi² = 0.06, df = 1 (P = 0.81); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)						
1.6.4 Ból głowy						
Rivers 2002	0	48	3	49	41.1%	0.15 [0.01, 2.75]
Wolf 2001	3	58	5	59	58.9%	0.61 [0.15, 2.44]
Subtotal (95% CI)		106		108	100.0%	0.42 [0.12, 1.41]
Total events	3		8			
Heterogeneity: Chi² = 0.78, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)						



Na podstawie pojedycznego badania *Wolf 2001* obliczone ryzyko względne wystąpienia AEs w obrębie całego ciała ogółem wynosi 1,10 (95% CI: 0,55; 2,21) i nie wykazuje istotności statystycznej wyniku (p=0,78).

Obliczone w wyniku metaanalizy 2 badań (*Wolf 2001, Rivers 2002*) ryzyka względne wystąpienia zespołu grypowego, zakażenia oraz bólu głowy również nie wykazują znamienności statystycznej (p>0,05). Ponadto, nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

9.9.8. Zaburzenia układu oddechowego

We włączonych próbach klinicznych analizowano również zaburzenia układu oddechowego (*Wolf 2001:* ogółem; *Wolf 2001, Rivers 2002:* zapalenie gardła oraz zapalenie oskrzeli). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 35 Wyniki bezpieczeństwa (zaburzenia układu oddechowego) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

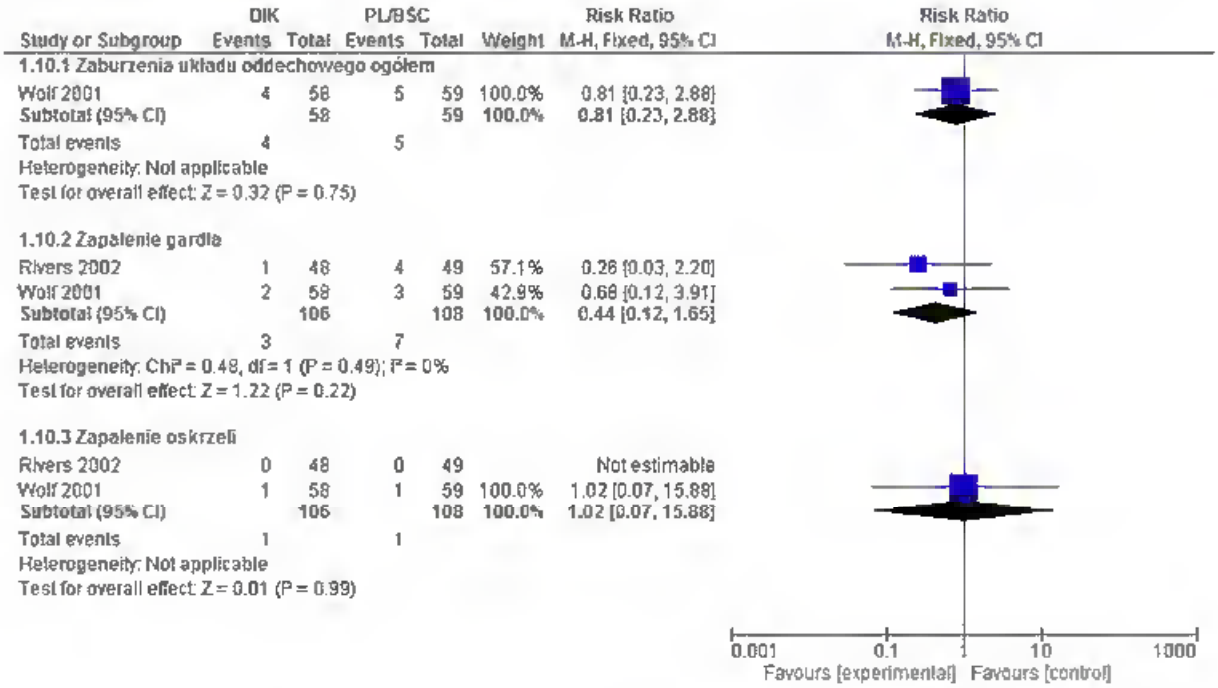
Punkt końcowy	Liczba badań	N	N/n (%) DIK	N/n (%) PL/BSC	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zaburzenia układu oddechowego ogółem	1	117	58/4 (7)	59/5 (8)	0,81 (0,23; 2,88)	NA	Wysoka
Zapalenie gardła¥	2	214	106/3 (2,8^)	108/7 (6,5^)	0,44 (0,12; 1,65)	NA	Wysoka
Zapalenie oskrzeli¥	2	214	106/1 (0,9^)	108/1 (0,9^)	1,02 (0,07; 15,88)	NA	Wysoka

^Obliczone na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ¥Zapalenie gardła oraz oskrzeli raportowane w badaniu *Wolf 2001* zaczerpnięto z dodatkowych danych FDA [38]

Częstość wystąpienia zaburzeń układu oddechowego (ogółem, zapalenia gardła oraz zapalenia oskrzeli) była niska, zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w grupie kontrolnej.

Statystyczna agregacja danych dla omawianych punktów końcowych została zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 17 Zaburzenia układu oddechowego (ogółem, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli): DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*)



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy możemy wnioskować, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zapalenia gardła (p=0,22) oraz zapalenia oskrzeli (p=0,99). Obliczone ryzyka względne na podstawie agragacji danych z dwóch badań wynoszą odpowiednio 0,44 (95% CI: 0,12, 1,65) dla zapalenia gardła oraz 1,02 (95% CI: 0,07; 15,88) dla zapalenia

oskrzeli. Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanych wyników.

Ponadto, obliczone na podstawie wyników z badania *Wolf 2001* ryzyko względne wystąpienia zaburzeń układu oddechowego ogółem również nie osiągnęło znamienności statystycznej, jednak obserwowana różnica ma kierunke korzystny dla DIK. Interpretując wynik należy mieć na uwadze niską liczebność próby w tym badaniu.

9.9.9. Pozostałe zdarzenia niepożądane

Dodatkowo przedstawiono również poszczególne zdarzenia niepożądane sklasyfikowane według Klasyfikacji Układów i Narządów (SOC) analizowane we włączonych badaniach RCT (*Stockfleth 2011, Wolf 2001*). Brak zbieżności raportowanych zdarzeń niepożądanych uniemożliwiał przeprowadzenie statystycznej agregacji danych.

Szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonej analizy statystycznej przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki w postaci wykresów *forest plot* wykonane w programie *Review Manager 5.3* przedstawiono w załączniku 15.7.

Tabela 36 Wyniki bezpieczeństwa (pozostałe zdarzenia niepożądane) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*)

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Stockfleth 2011	Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	DIK	185	118 (63,8)	0,84 (0,72; 0,99)	NNT: 9 (5; 100)	Wysoka
		PL/BSC	98	74 (75,5)			
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	DIK	185	19 (10,3)	1,26 (0,57; 2,77)	NA	Wysoka
		PL/BSC	98	8 (8,2)			
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	DIK	185	13 (7,0)	0,77 (0,34; 1,73)	NA	Wysoka
		PL/BSC	98	9 (9,2)			
Wolf 2001	Zaburzenia układu moczowo-płciowego	DIK	58	2 (3)	0,34 (0,07; 1,61)	NA	Wysoka
		PL/BSC	59	6 (10)			
	Zaburzenia ucha i oka (*special senses*)	DIK	58	4 (7)	4,07 (0,47; 35,32)	NA	Wysoka
		PL/BSC	59	1 (2)			
	Zaburzenia sercowo-naczyniowe	DIK	58	3 (5)	3,05 (0,33; 28,49)	NA	Wysoka
		PL/BSC	59	1 (2)			
	Zaburzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego	DIK	58	1 (2)	1,02 (0,07; 15,88)	NA	Wysoka
		PL/BSC	59	1 (2)			
	AEs "*unknown*"	DIK	58	1 (2)	0,51	NA	Wysoka

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		PL/BSC	59	2 (3)	(0,05; 5,46)		
	Zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania	DIK	58	10 (17)	5,09 (1,16; 22,22)	NNH: 8 (4; 34)	Wysoka
		PL/BSC	59	2 (3)			
	Zaburzenia układu pokarmowego	DIK	58	5 (9)	0,85 (0,27; 2,62)	NA	Wysoka
		PL/BSC	59	6 (10)			

NA – nie dotyczy, N - Łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Po analizowanym okresie leczenia (60-90 dni + *follow-up*) do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC zaliczono zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania, występujące istotnie częściej w grupie kontrolnej (75,5%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (63,8%). Obliczone ryzyko względne w oparciu o dane z badania *Stockfleth 2011* wynosi 0,84 (95%CI: 0,72; 0,99) i wykazuje znamienność statystyczną. Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie leczonej diklofenakiem stanowi 84% tego prawdopodobieństwa w grupie otrzymującej placebo/BSC. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść leczenia DIK (p=0,03). Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 100), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów przez okres 12 tyg. DIK zamiast PL/BSC uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania.

W obu porównywanych grupach raportowano ze zbliżoną częstością: zaburzenia układu pokarmowego (9% vs 10%), AEs sklasyfikowane jako '*nieznane*' (2% vs 3%), zaburzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego (2% vs 2%), zaburzenia sercowo-naczyniowe (5% vs 2%), zaburzenia ucha i oka (7% vs 2%), zaburzenia układu moczowo-płciowego (3% vs 10%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (7% vs 9,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (10,3% vs 8,2%). Częstość wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC była stosunkowo niska (do około 10%). W przypadku ww. zdarzeń niepożądanych pogrupowanych zgodnie z klasyfikacją Układów i Narządów obliczone ryzyka względne są nieistotne statystycznie. A zatem można stwierdzić, że dla zastosowanego okresu leczenia porównywane interwencje (DIK vs PL/BSC) charakteryzuje zbliżony profil bezpieczeństwa.

Jedynie obliczone ryzyko względne dotyczące wystąpienia zaburzeń metabolizmu oraz odżywiania wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Obliczony parametr RR wynosi 5,09 (95% CI: 1,16; 22,22), co oznacza, że prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie leczonej diklofenakiem jest ponad 5 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie otrzymującej placebo/BSC. Oszacowana

wartość NNH [8 (95% CI: 4; 34) wskazuje na brak istotności klinicznej obserwowanej różnicy.

Autorzy wszystkich analizowanych badań scharakteryzowali nasilenie zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych, jako łagodne lub umiarkowane.

9.9.10. Ocena tolerancji zastosowanego leczenia

W badaniu *Stockfleth 2011* przedstawiono informacje dotyczące oceny tolerancji zastosowanego leczenia. Ocena została przedstawiona w 20 tyg. trwania badania, tj. po 12 tyg. leczenia + 8 tyg. okresu *follow-up*.

Bardzo dobrą lub dobrą tolerancję zastosowanego leczenia (DIK lub PL/BSC) odnotowano aż u 85%-90% pacjentów. Ocena została określona przez badaczy, a następnie potwierdzona opinią pacjentów.

Ponadto, autorzy prób klinicznych *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* stwierdzili, iż porównywane terapie (DIK vs PL/BSC) były dobrze tolerowane.

Mając powyższe na uwadze, należy stwierdzić, iż 60-90-dniowe leczenie 3% diklofenakiem sodu podwanym dwa razy dziennie w postaci żelu jest terapią bardzo dobrze tolerowaną przez pacjentów z wieloma zmianami AK wraz z OZN.

9.9.11. Parametry laboratoryjne oraz test serologiczny

W badaniach *Wolf 2001* i *Rivers 2002* przedstawiono informacje dotyczące parametrów laboratoryjnych oraz test na obecność przeciwciał przeciwko diklofenakowi (test serologiczny). W analizowanym okresie obserwacji (60-90 dni leczenia + 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku) nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami (DIK vs PL/BSC), jak również nie zidentyfikowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych (hematologia, biochemia, badanie ogólne moczu). Wynik testu serologicznego był negatywny.

9.10. Podsumowanie wyników

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 opublikowane, randomizowane badania kliniczne (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ocenianych interwencji w miejscowym leczeniu wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).

W zidentyfikowanych badaniach stopień nasilenia AK określano za pomocą skali *Baseline Severity Index* (*Wolf 2001, Rivers 2002*) lub wg skali Olsena (*Stockfleth 2011*) określonej w ChPL leku *Solacutan®*. Obie skale można uznać za równoważne, co potwierdzają eksperci medyczni oraz autorzy innych przeglądów systematycznych (np. *Vegter 2014*).

Należy podkreślić, iż populacja rejestracyjna zgodna z ChPL leku *Solacutan®* tj. miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy [10] jest szersza w stosunku do populacji wnioskowanej. Zdecydowana większość wytycznych klinicznych (w tym polskich i zagranicznych) rekomenduje zastosowanie ocenianej interwencji w zawężonej populacji pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub OZN (ang. *field cancerization*) [40, 57, 58]. A zatem, wnioskowana populacja pacjentów objęta wnioskiem refundacyjnym odzwierciedla aktualną rzeczywistą praktykę kliniczną, co potwierdzają ankietowani eksperci medyczni.

A zatem możemy stwierdzić, że wyniki przeglądu na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) można przełożyć oraz uogólnić na całkowitą populację (tj. zgodną z wnioskiem refundacyjnym i ChPL), w której DIK będzie stosowany, tym bardziej, że nadrzędnym celem stosowania DIK jest leczenie całej powierzchni objętej zmianami AK, a nie leczenie samej zmiany.

Biorąc pod uwagę powyższe, populacje pacjentów w zidentyfikowanych opracowaniach zawierają się w populacji zawartej we wniosku refundacyjnym jak również są zgodne z populacją wskazaną w ChPL.

Wszystkie włączone badania są prospektywnymi, wieloośrodkowymi badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych. A zatem, metodologicznie ww. badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

Dwa z badań (*Wolf 2001, Rivers 2002*) włączonych do analizowanego porównania otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadczącą o umiarkowanej

wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia. Z kolei badanie *Stockfleth 2011* otrzymało ocenę 5/5 w skali Jadad, wskazującą na wysoką wiarygodność wewnętrzną analizowanej próby klinicznej.

W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną 3% diklofenaku sodu w postaci żelu stosowanego dwa razy na dobę (0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm^2) z placebo (*Stockfleth 2011:* roztwór podawany raz dziennie za pomocą małej szczoteczki) i/lub BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*: 2,5% kwas hialuronowy w postaci żelu podawany dwa razy dziennie).

Schemat podawania diklofenaku w badaniach *Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011* jest zgodny z dawkowaniem zamieszczonym w ChPL leku *Solacutan®* [10].

Przedstawiony okres leczenia (60-90 dni) oraz obserwacji w badaniach (4-8 tyg. oraz 6-12 msc.) jest wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku. Z kolei wyniki zostały przedstawione dla klinicznie istotnych punktów końcowych, które zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt.

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności metodologicznych i klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników oraz wpłynąć na odstąpienie od przeprowadzenia statystycznej agragcji danych.

Włączone badania cechowały się również wysoką wiarygodnością zewnętrzną (stosunkowo wysoka łączna liczba pacjentów, okres obserwacji i dawkowanie zgodne z ChPL), a zatem uzyskane wyniki maja duże odniesienie do codziennej praktyki klinicznej.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że wszystkie włączone do analizy głównej badania stanowią wiarygodne próby kliniczne, a ich wyniki powinny być podstawą analizy efektywności kosztowej. W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną 3% diklofenaku sodu w postaci żelu stosowanego dwa razy na dobę (0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm^2) z placebo (*Stockfleth 2011:* roztwór podawany raz dziennie za pomocą małej szczoteczki) i/lub BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*: 2,5% kwas hialuronowy w postaci żelu podawany dwa razy dziennie).

Poniżej przedstawiono w postaci tabelarycznej wyniki dla wszystkich punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.

Tabela 37 Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej dla DIK vs PL/BSC

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	RB (95% CI)	Istotność statystyczna	NNT (95% CI)	Statystyka
Wyniki po okresie obserwacji wynoszącym 4-8 tyg. po zastosowanym okresie leczenia (60-90 dni)						
Całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS)	3	493	2,50 (1,72, 3,62)	↑ (IS)	5 (4; 8)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie (TLNS)	2	214	2,70 (1,66, 4,38)	↑ (IS)	4 (3; 7)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Częściowa odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS)	2	214	1,84 (1,36; 2,48)	↑ (IS)	4 (3; 7)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Częściowa odpowiedź na leczenie (≥75% TLNS)	2	214	1,78 (1,34, 2,36)	↑ (IS)	4 (3; 7)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Ogólna ocena korzyści z leczenia (PGII=4)	2	214	2,58 (1,52; 4,39)	↑ (IS)	5 (3; 9)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Ogólna ocena korzyści z leczenia (IGII=4)	2	214	2,67 (1,61; 4,43)	↑ (IS)	4 (3; 8)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Ogólna ocena korzyści z leczenia (PGII=3 lub 3)	1	117	2,41 (1,62; 3,58)	↑ (IS)	3 (2; 4)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Ogólna ocena korzyści z leczenia (IGII=4 lub 3)	1	117	1,73 (1,27; 2,36)	↑ (IS)	3 (2; 6)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
PGA (*'dobre'* lub *'bardzo dobre'*)	1	267	1,22 (1,04; 1,44)	↑ (IS)	7 (4; 25)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
SGA (*'dobre'* lub *'bardzo dobre'*)	1	268	1,34 (1,10; 1,65)	↑ (IS)	6 (4; 15)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Histologiczna odpowiedź na leczenie	1	251	1,32 (1,01; 1,72)	↑ (IS)	8 (4; 100)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Redukcja liczby zmian AK	3	493	2,80 (-4,12; -1,48)	↑ (IS)	NA	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)
Całkowity wskaźnik grubości zmian AK	1	97	4,08 (1,23; 13,57)	↑ (IS)	6 (3; 20)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Wskaźnik *compliance*	1	283	0,93 (0,84; 1,04)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Wyniki dla długiego okresu obserwacji (6 miesięcy po EOT)						
Kombatybilność leków *'dobra'* lub *'bardzo dobra'*	1	248	1,00 (0,92; 1,08)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Rekomendacja zastosowanego leczenia	1	247	1,08 (0,97; 1,21)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Wyniki dla długiego okresu obserwacji (12 miesięcy po EOT)						
Możliwość samodzielnej aplikacji przez pacjenta	1	161	0,96 (0,78; 1,17)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Precyzja aplikacji	1	156	1,06 (0,94; 1,19)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Ogólna ocena aplikacji zastosowanego leczenia (*'dobra'* lub *'bardzo dobra'*)	1	268	1,09 (1,02; 1,17)	↑ (IS)	NNT: 12 (7; 50)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)

= (NS) – brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami; ↑ (IS) - wynik istotny statystycznie na korzyść DIK;
↓ (IS) – wynik istotny statystycznie na korzyść PL/BSC (czyli na niekorzyść DIK).

Tabela 38 Podsumowanie oceny bezpieczeństwo dla DIK vs PL/BSC

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	RR/RB (95% CI)	Istotność	NNT/NNH (95% CI)	Statystyka
Rezygnacje z badania ogółem	3	500	1,94 (1,08; 3,49)	↓ (IS)	NNH: 17 (9; 100)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Rezygnacje z badania z powodu AEs	3	500	2,90 (1,17; 7,19)	↓ (IS)	NNH:20 (12; 100)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	3	497	0,94 (0,87; 1,02)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	3	497	1,01 (0,40; 2,55)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
ADR	1	283	0,84 (0,72; 0,99)	↑ (IS)	NNT:9 (5; 100)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia skóry ogółem	2	400	1,66 (0,71; 3,90)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)
Świąd	3	497	0,83 (0,55; 1,27)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)
Wysypka	2	214	1,55 (1,01; 2,37)	↓ (IS)	NNH:8 (4; 100)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Sucha skóra	2	214	1,88 (1,17; 3,03)	↓ (IS)	NNH: 7 (4; 20)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Rumień	1	117	3,81 (1,35; 10,81)	↓ (IS)	NNH: 6 (4; 17)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Wysypka pęcherzykowa	1	117	7,12 (0,38; 134,83)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Złuszczanie skóry	1	117	7,12 (0,38; 134,83)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Owrzodzenie skóry	2	214	6,11 (0,75; 49,93)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	2	400	0,79 (0,50; 1,26)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Parestezja	2	214	1,22 (0,56; 2,68)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Przeczulica	2	214	0,79 (0,31; 2,05)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Reakcje w miejscu podania ogółem	3	497	0,91 (0,77; 1,07)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Kontaktowe zapalenie skóry	1	97	4,08 (0,47; 35,23)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Trądzik	1	97	0,15 (0,01; 2,75)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Podrażnienie	1	283	0,63 (0,49; 0,80)	↑ (IS)	NNT: 5 (3; 9)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zapalenie	1	283	1,07 (0,78; 1,48)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
AEs w obrębie całego ciała ogółem	1	117	1,10 (0,55; 2,21)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zespół grypowy	2	214	1,43 (0,47; 4,33)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zakażenie (infkecja)	2	214	0,76 (0,18; 3,32)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Ból głowy	2	214	0,42 (0,12; 1,41)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia układu pokarmowego	1	117	0,85 (0,27, 2,62)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	RR/RB (95% CI)	Istotność	NNT/NNH (95% CI)	Statystyka
Zaburzenia układu oddechowego ogółem	1	117	0,81 (0,23; 2,88)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zapalenie gardła	2	214	0,44 (0,12; 1,65)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zapalenie oskrzeli	2	214	1,02 (0,07; 15,88)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	1	283	0,84 (0,72; 0,99)	↑ (IS)	NNT: 9 (5; 100)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1	283	1,26 (0,57; 2,77)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	1	283	0,77 (0,34; 1,73)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia układu moczowo-płciowego	1	117	0,34 (0,07; 1,61)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia ucha i oka (*special senses*)	1	117	4,07 (0,47; 35,32)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	1	117	3,05 (0,33; 28,49)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego	1	117	1,02 (0,07; 15,88)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
AEs "unknown"	1	117	0,51 (0,05; 5,46)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania	1	117	5,09 (1,16; 22,22)	↓ (IS)	NNH: 8 (4; 34)	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
Zaburzenia układu pokarmowego	1	117	0,85 (0,27; 2,62)	= (NS)	NA	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)

= (NS) – brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami; ↑ (IS) - wynik istotny statystycznie na korzyść DIK;
↓ (IS) – wynik istotny statystycznie na korzyść PL/BSC (czyli na niekorzyść DIK).

10. Analiza skuteczności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania obserwacyjne bez grup kontrolnych (*Nelson 2004* [33, 34], *Maltusch 2011* [26], *Ortonne 2004* [39]) bezpośrednio analizujące skuteczność praktyczną diklofenaku sodu w leczeniu rogowacenia słonecznego.

Badanie *Nelson 2004* stanowi wieloośrodkowe, postmarketingowe (IV faza) badanie typu *open-label*, do którego włączono pacjentów z licznymi (≥5 zmian) zmianami rogowacenia słonecznego łagodnego lub umiakrowanego stopnia nasilenia, występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. W badaniu analizowano skuteczność praktyczną oraz bezpieczeństwo diklofenaku sodu podawanego dwa razy dziennie przez okres 90 dni + 30-dniowy okres obserwacji. Kontynuacja badania *Nelson 2004* (tzw. faza *extension*) została przedstawiona w publikacji *Nelson 2009*, w którym analizowano skuteczność praktyczną diklofenaku sodu po okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

W publikacji *Ortonne 2004* opisano retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniono skuteczność oraz tolerancję diklofenaku sodu u 334 pacjentów z rogowaceniem słonecznym (70% pts. powyżej 7 zmian AK). Dane zostały zebrane za pomocą kwestionariusza wypełnionego zarówno przez lekarza jak i pacjenta po 1-, 2-i 3-miesiącach terapii.

Z kolei w badaniu *Maltusch 2011* uczestniczyło 20 mężczyzn z licznymi zmianami (średnia liczba AK na pacjenta wynosiła 8,2 ± 1,5) rogowacenia słonecznego, których poddano leczeniu diklofenakiem sodu aplikowanym na zmiany przez okres 90 dni.

Profil bezpieczeństwa z badań *Nelson 2004 oraz Ortonne 2004* został przedstawiony w rozdziale 11.

Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NICE. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 15.4.4.3.

Tabela 39 Metodyka badań (*Nelson 2004, Maltusch 2011, Ortonne 2004*)

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja
Nelson 2004/2009	Wieloośrodkowe badanie IV fazy, typu *open-label*	120 dni (*Nelson 2004*) 12 msc. (*Nelson 2009*)	▪ 76 pacjentów ≥18 *r.ż.* z ≥5 zmianami ognisk rogowacenia słonecznego (zawartych w 1 do 3 bloków, obszarów leczenia) występujące przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy (*Nelson 2004*). ▪ Zgoda na zmniejszenie zażywania doustnych NLPZ w czasie trwania badania (*Nelson 2004*). Średnia wieku pacjentów 68,2 lata. Stopień zaawansowania zmian w skali BSI: łagodne (33%), umiarkowane (58%). Większość zmian zlokalizowana na czole (58%). ▪ Pacjenci, którzy ukończyli 120-dniowy (90 dni leczenia+30 dniowy okres obserwacji) oraz nie otrzymali innego leczenia AK niż DIK zostali włączeni do fazy *extension*: *Nelson 2009*.	▪ Diklofenak sodu (3%) w postaci żelu aplikowany na zmianę dwa razy dziennie; ▪ DIK aplikowany na zmiany przez okres 90 dni, a następnie 30 dniowy okres obserwacji (*Nelson 2004*); ▪ Faza *extension* – 12 msc. (*Nelson 2009*).
Wiarygodność badania	Skala NICE: 8/8			
Maltusch 2011	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	90 dni	▪ 20 mężczyzn z co najmniej 3 typowymi, klinicznie widocznymi, potwierdzonymi histopatologiczne zmianami AK w obrębie pola (50 cm²), zlokalizowanymi w okolicach twarzy, czoła lub głowy. ▪ Średnia liczba AK na pacjenta wynosiła 8,2 ± 1,5 (łącznie 165 zmian AK na 20 pts.).	▪ Dikolfenak sodu jako 3% żel zawieszony w 2,5% kwasie hialuronowym aplikowany na zmiany dwa razy dziennie przez okres 90 dni; ▪ Pacjentom przed i po okresie leczenia wykonano biopsję w celu oceny skuteczności DIK.
Wiarygodność badania	Skala NICE: 6/8			
Ortonne 2004	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	3 msc.	▪ Pacjenci, którym przepisano diklofenak sodu po konsultacji z dermatologiem; ▪ Łącznie w badaniu wzięło udział 334 pacjentów ze zmianami AK; ▪ Średnia wieku pacjentów 72,4 (SD: 9,9) lata, ▪ 2% pts. <3 zmian AK, 17% pts. z 4 - 6 zmianami AK, 70% pts. powyżej 7 zmian AK (16% pts. z 7-8 zmianami AK, 19% pts. z 8-10 zmianami AK, 35% pts. >11 zmianami AK).	▪ Dikolofenak sodu (Solaraze®) w postaci żelu aplikowany na zmiany dwa razy dziennie.
Wiarygodność badania	Skala NICE: 5/8			

10.1. Skuteczność praktyczna

Nelson 2004 [33, 34]

W badaniu *Nelson 2004* oceniono całkowitą (100% czystość skóry) oraz częściową odpowiedź na leczenie (≥75%): CLNS oraz TLNS. Ponadto, analizowano ogólną ocenę korzyści z leczenia za pomocą kwestionariusza wypełnianego przez lekarza (IGII) według 7-punktowej skali (-2 do 4 punktów). W badaniu *Nelson 2004* przedstawiono również korzyści z zastosowanego leczenia w ocenie lekarza w podgrupach pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania zmian skórnych w skali BSI.

Wyniki zostały przedstawione dla 60-, 90- i 120-dniowego (*Nelson 2004*) oraz 12-miesięcznego (*Nelson 2009*) okresu obserwacji. Szczegółowe dane zamieszono w tabeli poniżej.

Tabela 40 Wyniki skuteczności praktycznej dla całkowitej (100%) oraz częściowej (≥75%) odpowiedzi na leczenie: CLNS, TLNS (*Nelson 2004*)

ID badania	Parametr		90 dni N=72	120 dni N=67	12 miesięcy* N=47
Nelson 2004	Całkowita odpowiedź na leczenie % (95% CI)	TLNS	41% (29%; 52%)	58% (46%; 70%)	79% (67%; 90%)
		CLNS	32% (22%; 43%)	45% (33%; 57%)	30% (17%; 43%)
	Częściowa odpowiedź na leczenia^^ % (95% CI)	TLNS	78% (68%; 87%)	85% (77%; 94%)	91% (83%; 99%)
		CLNS	69% (58%; 80%)	72% (61%; 82%)	70% (57%; 83%)

*Wyniki z publikacji *Nelson 2009*; CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*), czyli ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia; TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*), czyli ocena jedynie zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym.

U 78% pacjentów usunięto ≥ 75% zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowych, natomiast częściową odpowiedź na leczenie określono, jako usunięcie wszystkich ognisk AK (CLNS) uzyskano aż u 69% pacjentów. Wynik ten po 12 msc. okresie obserwacji zwiększył się odpowiednio do 91% dla TLNS oraz do 70% dla CLNS. Aż 79% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (TLNS) po 12 msc. okresie obserwacji.

Tabela 41 Wyniki skuteczności praktycznej dla redukcji liczby zmian AK określonych jako TLNS i CLNS (*Nelson 2004/2009*)

ID badania	Parametr	Średnia liczba zmian na pacjenta				
		Okres obserwacji				
		Wartość wyjściowa N=76	60 dni N=72	90 dni N=71	120 dni N=67	12 miesięcy* N=47
Nelson 2004	TLNS, średnia (SD)	8,4	3,2 (2,67)	1,4 (1,92)	0,8 (1,17)	0,3 (0,7)
	CLNS, średnia (SD)		3,8 (3,44)	1,8 (2,69)	1,2 (1,52)	1,5 (1,5)

*Wyniki z badania *Nelson 2009*; SD – odchylenie standardowe; CLNS –(ang. *Cumulative Lesion Number Score*) czyli ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia; TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*) czyli ocena jedynie zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym.

W 120. dniu badania *Nelson 2004* (tj. po 90 dniach leczenia oraz 30 dniach obserwacji) odpowiednio u 72% i 85% pacjentów stosujących miejscową terapię DIK odnotowano ≥75% usunięcie wszystkich (CLNS) bądź tylko tych zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (TLNS) zmian AK. W rocznym horyzoncie badania wynik częściowej odpowiedzi na leczenie dla CLNS utrzymał się na zbliżonym poziomie (70% pts.), natomiast w przypadku TLNS analizowane odsetki pacjentów wzrosły do wartości 91%. Spektakularnie wysokie odsetki pacjentów (79%) odnotowano również w ocenie całkowitej odpowiedzi na leczenie (TLNS) po 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 42 Wyniki skuteczności praktycznej dla ogólnej oceny korzyści z leczenia DIK w ocenie lekarza (*Nelson 2004*)

ID badania	Parametr		Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie lekarza		
			90 dni N=71	120 dni N=67	12 miesięcy* N=47
Nelson 2004	IGII^^, n (%)^	Znacząca poprawa (IGII=3)	32 (45)	28 (42)	19 (40.4)^
		Całkowita poprawa (IGII=4)	19 (27)	28 (42)	18 (38.3)^

*Wyniki z badania *Nelson 2009*; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^^ IGII: 2 oznacza znaczące pogorszenie, -1 oznacza nieznaczne pogorszenie, 0 oznacza brak zmian, 1 oznacza znaczącą poprawę, 2 oznacza umiarkowaną poprawę, 3 oznacza znaczącą poprawę oraz 4 oznacza całkowitą poprawę.

Po 90-dniowym okresie leczenia ocenianą interwencją, blisko połowa lekarzy stwierdziła znacząca poprawę zmian AK, zbliżony odsetek utrzymywał się przez cały okres obserwacji. Należy zaznaczyć, iż całkowitą poprawę stwierdzono, aż u 42% pacjentów po 120-dniowym okresie badania.

Tabela 43 Wyniki skuteczności praktycznej dla ogólnej oceny korzyści z leczenia w ocenie lekarza w podgrupach pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania zmian skórnych w skali BSI (*Nelson 2004*)

ID badania	Parametr		Okres badania: 120 dni	
			Łagodne BSI N=25	Umiarkowane BSI N=44
Nelson 2004	IGII, n (%)*	Znacząca poprawa (IGII=3)	6 (26)	22 (51)
		Całkowita poprawa (IGII=4)	17 (68)	16 (37)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

U 70% pacjentów z łagodnym stopniem zaawansowania zmian AK w skali BSI stwierdzono całkowitą poprawę IGII po 120-dniowym okresie badania. Z kolei u 37% pacjentów z umiarkowanym stopniem zaawansowania ognisk AK uzyskało całkowitą poprawę IGII.

Maltusch 2011 [26]

W badaniu *Maltusch 2001* analizowano całkowitą liczbę zmian AK po 90-dniowym okresie leczenia DIK. Ocenę zmian AK dokonywano podczas każdej wizyty kontrolnej. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 44 Wyniki skuteczności praktycznej dla całkowitej liczby zmian AK (*Maltusch 2011*)

ID badania	Całkowita liczba zmian AK	Okres obserwacji
		90 dni
Maltusch 2011	Przed leczeniem	165
	Po leczeniu	36

Po 90-dniowym okresie leczenia diklofenakiem sodu jedynie 36 zmian AK było w dalszym ciągu widocznych kliniczne, co wskazywało na 78% redukcję liczby redukcję zmian o charakterze rogowacenia słonecznego.

Ortonne 2004 [39]

W obserwacyjnym badaniu *Ortonne 2004* oceniono skuteczność praktyczną diklofenaku sodu po okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące. Za pomocą specjalnego kwestionariusza pacjenci wskazywali, czy leczenie ocenianą interwencją jest według nich skuteczne. Ponadto, analizowano ogólne korzyści z leczenia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 45 Wyniki skuteczności praktycznej dla skuteczności diklofenaku sodu w ocenie pacjenta (*Ortonne 2004*)

ID badania	Skuteczność w ocenie pacjenta	Okres obserwacji		
		1 msc. N=128	2 msc. N=95	3 msc N=64
Ortonne 2004	Dobra skuteczność leku, n (%)	100 (78)	82 (86)	57 (89)

W ocenie 78% pacjentów diklofenak sodu już po 1 msc. jego stosowania był wskazywany, jako lek o dobrej skuteczności. Ponadto, blisko 90% pacjentów uczestniczących w retrospektywnym badaniu *Ortonne 2004* przeprowadzonym na dużej populacji pacjentów z licznymi zmianami AK (334 pts, z czego 70% ma powyżej 7 ognisk AK) wskazuje, że diklofenak jest lekiem skutecznym w terapii rogowacenia słonecznego.

Tabela 46 Wyniki skuteczności praktycznej dla ogólnej korzyści z leczenia diklofenakiem sodu w ocenie pacjenta (*Ortonne 2004*)

ID badania	Ogólne korzyści z leczenia	Okres obserwacji		
		1 msc. N=128	2 msc. N=95	3 msc N=64
Ortonne 2004	Ogółem	76 (59)	69 (73)	35 (55)
	Bardzo zadowolony	23 (18)	17 (18)	23 (36)

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Ortonne 2004* już po 2 msc. ponad 70% pacjentów potwierdziło, iż DIK przynosi korzyści z leczenia. Po 3 msc. okresie terapii DIK blisko 40% pacjentów było bardzo zadowolonych z efektów leczenia.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, że DIK podawany dwa razy dziennie przez okres 90 dni jest skuteczną terapią w leczeniu powierzchni zajętej przez wiele zmian AK. Przedstawione dane (*Nelson 2004, Maltusch 2011, Ortonne 2004*) świadczą, że oceniany produkt leczniczy (*Solacutan®*) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT. Rzeczywista praktyka kliniczna potwierdza wysoką skuteczność ocenianej interwencji w leczeniu pacjentów z licznymi zmianami rogowacenia słonecznego.

11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o działania niepożądane ujawniające się w długim okresie obserwacji oraz takie, które generują wysokie koszty.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa diklofenku (każdy gram żelu zawiera 30 mg soli diklofenaku sodowego) w miejscowym leczeniu ognisk rogowacenia słonecznego.

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa przeszukano strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak (aktualne na dzień 22 listopada 2016 r.):

- EMA - *European Medicines Agency* [http://www.ema.europa.eu];
- URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [http://www.urpl.gov.pl];
- FDA – *Food and Drug Administration* [http://www.fda.gov].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [10]

W celu zidentyfikowania działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:

- *Database of Adverse Event Notifications* (DAEN) [4];
- *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* [6],
- *VigiAccess* (WHO) [5];
- *Food and Drug Administration* (baza FAERS) [3].

Należy podkreślić, iż substancja czynna, jaką jest diklofenak sodu należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stosowanych w różnych postaciach (tabletki, roztwór do wstrzykiwań, czopki, krople do oczu, kapsułki, żele) oraz w bardzo wielu wskazaniach. A zatem, wyniki ujęte w ww. bazach danych zgłoszeń spontanicznych przedstawione ogólnie dla substancji nie stanowią o bezpieczeństwie ocenianej interwencji w leczeniu rogowacenia słonecznego. Jedynie dane dotyczące ocenianej interwencji (lub produktu oryginalnego *Solaraze®*) w leczeniu AK przedstawiają rzeczywisty profil bezpieczeństwa w zakresie praktyki klinicznej.

Ponadto, do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono opublikowane badania obserwacyjne (bez grupy kontrolnej), postmarketingowe (IV fazy), analizy serii przypadków (*case reports*) oraz długoterminowe badanie RCT (okres leczenia dłuższy niż zalecany w ChPL wnioskowanego leku)

przeprowadzone na dużej populacji tj. powyżej 100 pacjentów w grupie, które nie zostało włączone do analizy głównej ze względu na nie spełnienie założonych kryteriów PICOS (np. brak adekwatnej grupy kontrolnej) w leczeniu pacjentów AK.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest 3% diklofenak stosowany w postaci żelu u pacjentów z AK. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań czy rodzaj komparatora.

11.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Działania niepożądane dla diklofenaku w postaci żelu (*Solacutan®*) uporządkowane zostały zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze, zgodnie z następującą klasyfikacją:

- bardzo często: (>1/10);
- często: (≥1/100 do <1/10);
- niezbyt często: (≥1/1000 do <1/100);
- rzadko (≥1/10000 do <1/1000);
- bardzo rzadko (<1/10 000);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47 Działania niepożądane zgodne z ChPL [10]

Układy i narządy	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Ból oka, zaburzenia łzawienia	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból brzucha, biegunka, nudności	-	Krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania (w tym zapalenie, podrażnienie, ból i mrowienie lub pęcherze w miejscu podania)	-	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-		-	Wszystkie rodzaje reakcji nadwrażliwości (w tym: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy).
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-		-	Wysypka krostkowa
Zaburzenia układu	Przeczulica, hipertonia,		-	-

Układy i narządy	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
nerwowego	miejscowe parestezje			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-		-	Niewydolność nerek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			-	Astma
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry (w tym kontaktowe zapalenie skóry), wyprysk, suchość skóry, rumień, obrzęk, świąd, wysypka, wysypka łuskowata, przerost skóry, owrzodzenie skóry, wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa	Łysienie, obrzęk twarzy, wysypka grudkowo-plamista, łojotok	Pęcherzowe zapalenie skóry	Reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia naczyniowe		Krwotok (krwawienie skórne)		-

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są miejscowe reakcje skórne, takie jak kontaktowe zapalenie skóry, rumień i wysypka lub reakcje w miejscu podania, takie jak zapalenie, podrażnienie, ból i pęcherze.

Podczas badań klinicznych nie obserwowano zwiększenia liczby reakcji lub występowania określonych typów reakcji zależnych od wieku.

Zgłaszano przemijające odbarwienie włosów w miejscu podania. Istotnym jest fakt, że działanie to zwykle ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Testy skórne wcześniej leczonych pacjentów wskazują na 2,18% prawdopodobieństwo wystąpienia alergicznego, kontaktowego zapalenia skóry (typu IV) po podaniu diklofenaku, o dotąd nieustalonym znaczeniu klinicznym. Nie jest prawdopodobne wystąpienie reakcji krzyżowej z innymi lekami z grupy NLPZ.

Badanie surowicy przeprowadzone u ponad 100 pacjentów nie wykazało obecności przeciwciał (typu I) przeciwko diklofenakowi.

Ponieważ ogólnoustrojowe wchłanianie diklofenaku po podaniu miejscowym jest bardzo małe, wystąpienie interakcji jest bardzo mało prawdopodobne.

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono zakresu dawkowania i wskazań do stosowania produktu leczniczego *Solacutan®* u dzieci.

Przedawkowanie

W związku z niewielkim wchłanianiem ogólnoustrojowym diklofenaku po miejscowym zastosowaniu, przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Skórę należy jednak przemywać wodą. Nie zgłoszono klinicznych przypadków połknięcia żelu zawierającego diklofenak.

W razie przypadkowego połknięcia produktu do stosowania miejscowego zawierającego dikofenak (1 tuba ze 100 g produktu leczniczego *Solacutan®* zawiera równowartość 3000 mg diklofenaku sodowego) mogą wystąpić działania niepożądane, podobne do tych obserwowanych po przedawkowaniu tabletek zawierających diklofenak. Jeśli po przypadkowym połknięciu produktu wystąpią znaczące ogólnoustrojowe działania niepożądane, należy wdrożyć metody postępowania terapeutycznego stosowane zwykle w leczeniu zatrucia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

W przypadku powikłań takich jak niewydolność nerek, drgawki, podrażnienie przewodu pokarmowego i depresja oddechowa, należy stosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka i podanie węgla aktywnego, zwłaszcza w krótkim czasie od przyjęcia. Specjalne leczenie (takie jak wymuszona diureza i dializa) prawdopodobnie nie są skuteczne w eliminacji NLPZ w związku z ich silnym wiązaniem z białkami.

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu *Solacutan®*.

Tabela 48 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu *Solacutan®* [10]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Ogólnoustrojowe działania niepożądane	W związku z małym wchłanianiem układowym produktu leczniczego *Solacutan®* prawdopodobieństwo wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych po miejscowym zastosowaniu jest bardzo małe w porównaniu do częstości działań niepożądanych związanych z doustną postacią diklofenaku. Nie można jednak wykluczyć możliwości wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych po miejscowym użyciu diklofenaku, jeśli jest on stosowany na duże powierzchnie skóry i długotrwale.
Specjalne grupy pacjentów	Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnym i (lub) w wywiadzie owrzodzeniem i (lub) krwawieniem z przewodu pokarmowego, lub zaburzeniem serca, wątroby lub nerek, ponieważ po miejscowym zastosowaniu leków przeciwzapalnych zgłaszano pojedyncze przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych (takie jak zaburzenia czynności nerek).
Działanie przeciwpłytkowe	Wiadomo, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wykazują działanie przeciwpłytkowe. Pomimo, że prawdopodobieństwo ogólnoustrojowych działań niepożądanych jest bardzo małe, należy zachować ostrożność u pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym i skazą krwotoczną.
Bezpośrednie narażenie na światło słoneczne	Podczas leczenia należy unikać narażenia na bezpośrednie światło słoneczne i nie korzystać z solarium. W przypadku wystąpienia skórnych reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Zastosowanie leku	*Solacutan®* należy nakładać miejscowo na skórę. Produktu leczniczego nie wolno stosować na rany, otwarte uszkodzenia skóry, zakażenia lub złuszczające zapalenie skóry. Nie wolno dopuścić do kontaktu żelu z oczami lub błonami śluzowymi oraz nie należy połykać produktu leczniczego.
Wysypka	Należy przerwać leczenie, jeżeli po zastosowaniu produktu leczniczego wystąpi (uogólniona) wysypka.
Stosowanie łącznie z nieokluzyjnymi bandażami	Miejscowo, diklofenak może być stosowany z nieokluzyjnymi bandażami, ale nie wolno go stosować pod nieprzepuszczającym powietrza opatrunkiem okluzyjnym.

11.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL

11.2.1. FDA

Na stronach FDA nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych) dotyczących stosowania diklofenaku w postaci żelu w leczeniu rogowacenia słonecznego.

11.2.1. EMA

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania stosowania diklofenaku w postaci żelu w leczeniu rogowacenia słonecznego.

11.2.2. URPL

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie znaleziono żadnych nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania diklofenaku w postaci żelu w leczeniu rogowacenia słonecznego.

Zidentyfikowano natomiast dokument na temat bezpieczeństwa diklofenaku sodu w oparciu o streszczenie planu zarządzania ryzykiem dotyczące produktu leczniczego *Solacutan®*. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa dla produktu *Solacutan®* [53]

Istotne zidentyfikowane ryzyko	Dostępne informacje
Stany w miejscu podania oraz inne działania niepożądane, w tym nadwrażliwość na światło lub fototoksyczność	Lek stosowany jest w leczeniu rogowacenia słonecznego od ponad 10 lat. Ryzyko skórnych działań niepożądanych, zwłaszcza w miejscu aplikacji jest dobrze znane. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są kontaktowe zapalenie skóry, rumień (zaczerwienienie skóry) i wysypka lub reakcje w miejscu aplikacji, takie jak zapalenie, podrażnienie skóry, ból i pęcherze. Reakcje nadwrażliwości na światło (np. słoneczne zapalenie skóry) są rzadko zgłaszane w przypadku stosowania diklofenaku w postaci 3% żelu.

Istotne zidentyfikowane ryzyko	Dostępne informacje
Reakcje nadwrażliwości (w tym astma, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka)	Reakcje nadwrażliwości na diklofenak są znane i rzadko zgłaszane, niezależnie od drogi podania. W przypadku podania miejscowego/na skórę leków zawierających diklofenak należy różnicować podrażnienia i reakcje nadwrażliwości. Trudności z oddychaniem (astma) i zakażona wysypka są znanymi działaniami niepożądanymi.
Reakcje krzyżowe z kwasem 2-acetoksybenzo-esowym (kwasem acetylosalicylo-wym) lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)	Możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych z kwasem 2-acetoksybenzoesowym (kwasem acetylosalicylowym) lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) jest znana.
Zaburzenia żołądka i jelit, w tym krwawienie z przewodu pokarmowego	Ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wrzody, krwotok) podczas stosowania diklofenaku w postaci tabletek lub kapsułek jest dobrze znane. Takie działania niepożądane obserwowano rzadko także po miejscowym zastosowaniu 1% żelu na mięśnie lub stawy. W badaniach klinicznych diklofenaku w postaci 3% żelu również obserwowano bóle brzucha, biegunki i bardzo rzadko krwawienia z przewodu pokarmowego.
Narażenie w trzecim trymestrze ciąży	Podejrzewa się, że diklofenak wpływa negatywnie na rozwój dziecka. Dane z badań eksperymentalnych i obserwacji klinicznych potwierdzają to działanie.
Istotne potencjalne ryzyko	**Dostępne informacje**
Ogólnoustrojowe działania niepożądane (ze strony układu krążenia, wątroby i nerek)	Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu diklofenaku w postaci 3% żelu, jeśli lek jest aplikowany na duże powierzchnie skóry i przez dłuższy okres. Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje obecnie lub w przeszłości choroba wrzodowa żołądka lub krwawienie z żołądka, choroby serca, wątroby lub nerek, lub jakiekolwiek zaburzenia krwawienia, lub pacjent jest podatny na powstawanie siniaków.

Wszystkie powyższe zidentyfikowane ryzyka są uwzględnione w ChPL dla produktu *Solacutan®*.

11.3. Profil bezpieczeństwa diklofenaku na podstawie światowych baz danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych

11.3.1. DAEN (*Database of Adverse Event Notifications*)

Database of Adverse Event Notifications (DAEN) [4] jest bazą zawierającą raporty odnośnie zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących danego leku lub szczepionki na terenie Australii.

W tabeli poniżej zestawiono liczbę odnotowanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu diklofenaku (produkt leczniczy *Solaraze®* tj. lek dostępny w postaci żelu stosowany w leczeniu AK) za okres: 01.01.1971 - 17.08.2016 r.

Tabela 50 Zdarzenia niepożądane zgłoszone do bazy *DAEN* dla diklofenaku w postaci żelu w leczeniu AK (01.01.1971 r. - 17.08.2016 r.) [4]^

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
Zaburzenia oka	Obrzęk oczu	2	2
	Obrzęki wokół oczu	1	1
	Ogółem	3	3
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	1	1
	Biegunka	1	1
	Ogółem	2	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania	5	5
	Ból	3	3
	Pogorszenie stanu	2	2
	Obrzęk twarzy	1	1
	Nieskuteczność leku	1	1
	Objawy grypopodobne	1	1
	Obrzęk	1	1
	Czułość	1	1
	Stan zapalny w miejscu podania	1	1
	Strup w miejscu aplikacji	1	1
	Ogółem	17	17
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	2	2
	Ogółem	2	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dziąseł	1	1
	Zapalenie uchyłków	1	1
	Wysiew ospopodobny Kaposiego	1	1
	Ogółem	3	3
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Wydzielina z rany	1	1
	Ogółem	1	1
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	1	1
	Ogółem	1	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	1	1
	Ogółem	1	1
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	1	1
	Parestezje	1	1
	Zawroty głowy	1	1
	Ogółem	3	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek	1	0
	Ogółem	1	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	1	1
	Ogółem	1	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	6	6
	Kontaktowe zapalenie skóry	4	4
	Świąd	4	4
	Wysypka rumieniowa	2	2
	Wysypka pęcherzykowa	1	1
	Strup	1	1
	Złuszczanie skóry	1	1
	Reakcja skóry	1	1
	Owrzodzenie skóry	1	1
	Obrzęk twarzy	1	1
	Pokrzywka	1	1
	Wysypka	1	1
	Nadwrażliwość	1	1
	Krew (blister)	1	1
	Łysienie	1	1
	Blizna keloidowa	1	1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
	Pieczenie skóry	1	1
	Ogółem	29	29
Zaburzenia naczyniowe	Krwawa wydzielnia	1	1
	Nadciśnienie	1	1
	Ogółem	2	2
Liczba zgłoszeń, u których wystąpiły AEs^		32	31
Liczba zgonów		0	0

^ Dokument DAEN dla diklofenaku dołączony w formie pdf'u do piśmiennictwa.
*Liczba zgłoszeń dla każdego odnotowanego rodzaju; ^u jednego pacjenta w ramach jednego zgłoszenia, mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie niepożądane

W czasie objętym okresem analizowanej bazy DAEN całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych wynosiła 32. Natomiast liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem wynosiła 31. Najczęściej zgłaszano działania niepożądane związane z zaburzeniami ogólnymi i stanem w miejscu podania (reakcje w miejscu podania) oraz zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (rumień, kontaktowe zapalenie skóry, świąd).

Istotnym jest jednak fakt, iż miejscowe zdarzenia niepożądane w zakresie skóry, jak również rekacje w miejscu podania stanowią najczęściej objawy działania ocenianego leku. Stosując terapię miejscową przy udziale DIK skóra początkowo będzie wyglądała gorzej (potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

W okresie sprawozdawczym nie odnotowano żadnego przypadku zgonu po zastosowaniu diklofenaku w leczeniu AK.

11.3.2. Baza FAERS (*Food and Drug Administration*)

FAERS [3] jest jednostką Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, do której zgłaszane są informacje o działaniach niepożądanych leków przez pacjentów, dostawców i firmy farmaceutyczne.

Poniżej zaprezentowano liczbę zgłoszeń działań niepożądanych po zastosowaniu diklofenaku w postaci żelu w leczeniu rogowacenia słonecznego (produkt leczniczy *Solaraze®*).

W wyszukiwaniu zastosowano początkowo słowo kluczowe: „*diclofenac*", a następnie wybrano jedyny produkt leczniczy (tj. *Solaraze®*), który jest wskazany w leczeniu miejscowym pacjentów z rogowaceniem słonecznym.

W czasie objętym okresem analizowanej bazy FAERS całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla diklofenaku w leczeniu AK wyniosła jedynie 3 przypadki[5]. Zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były:

[5] https://www.druginformer.com/search/drug_brand_detail/solaraze/actinic%20keratosis/

- 1 przypadek: suchość skóry, wysypka, pęcherz;
- 2 przypadek: rumień, ból, świąd, suchość skóry;
- 3 przypadek: suchość skóry.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (suchość skóry). W okresie sprawozdawczym nie odnotowano żadnego przypadku zgonu po zastosowaniu diklofenaku w leczeniu AK.

11.3.3. VigiAccess™ (*WHO Uppsala Monitoring Centre*)

VigiAccess™ [5] jest bazą, która zawiera informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków (ADR - *adverse drug reactions)* z bazy Vigibase® należącej do *World Health Organization* (WHO). Format niniejszej bazy danych nie pozwala na przeprowadzenie wyszukiwania w zakresie ocenianej interwencji w leczeniu pacjentów z AK.

W czasie objętym okres analizowanej bazy VigiAccess™ łączna liczba zgłoszeń ADR dla diklofenaku wynosiła 85 866. Są to jednak działania niepożądane ogólnie dla diklofenaku, bez względu na postać, dawkę czy wskazanie. A zatem, nie należy wyciągać na ich podstawie jakichkolwiek wniosków w zakresie bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji.

11.3.4. *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database*

Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database [6] jest bazą zawierającą informacje na temat podejrzanych zdarzeń niepożądanych dla produktów leczniczych zarejestrowanych na terenie Kanady. Raporty są przekazywane przez pacjentów, pracowników służby zdrowia oraz przez producentów leków.

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia diklofenakiem sodu. Okres sprawozdawczy objęty wyszukiwaniem: 01.01.1965 r. – 30.06.2016 r. Format niniejszej bazy danych nie pozwala na przeprowadzenie wyszukiwania w zakresie ocenianej interwencji w leczeniu pacjentów z AK. Jedynym zawężeniem, jaki można było dokonać, to wybranie danych dla diklofenaku sodu.

Za okres od 01.01.1965 r. do 30.06.2016 r. łącznie odnotowano 75[6] zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na brak możliwości identyfikacji danych dla ocenianej interwencji w leczeniu AK, wnioskowanie na podstawie ww. danych jest bezzaadne i odstąpiono od niego.

[6] Dokument z wynikami dołączony do piśmiennictwa: *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database*

11.4. Profil bezpieczeństwa diklofenaku na podstawie randomizowanych badań klinicznych

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (*Pflugfelder 2012* [41]) analizujące efektywność kliniczną, w tym profil bezpieczeństwa 3% diklofenaku sodu w postaci żelu podawanego dwa razy dziennie u pacjentów rogowaceniem słonecznym. Wiarygodność zidentyfikowanego RCT została oceniona za pomocą skali JADAD, szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 15.4.1. Badanie charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością wewnętrzną, wynikającą z braku zaślepienia. W analizowanym badaniu przeprowadzonym na ponad 400 pacjentach zastosowano 2-krotnie dłuższy okres leczenia (6 miesięcy), niż zalecany w ChPL oceniana interwencji. Zasadnym jest, zatem przeanalizowanie profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania wnioskowanej interwencji.

Tabela 51 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie RCT (*Pflugfelder 2012*) [41]

<table>
<tr><th colspan="2">*Pflugfelder 2012* (II A) [41]</th></tr>
<tr><td>Rodzaj badania</td><td>Wieloośrodkowe (16 ośrodków), badanie randomizowane, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, otwarte (open-label). Zastosowano randomizację blokową.
Klasyfikacja AOTMiT: II A</td></tr>
<tr><td>Okres leczenia</td><td>Okres leczenia: 3 miesiące vs 6 miesięcy</td></tr>
<tr><td>Populacja</td><td>418 pacjentów rasy kaukaskiej z rogowaceniem słonecznym potwierdzonym histopatologicznie o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy.
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Parametr</th><th colspan="2">Charakterystyka wyjściowa pacjentów</th></tr>
<tr><th>DIK_{3msc}</th><th>DIK_{6msc}</th></tr>
<tr><td colspan="2">Liczebność populacji, N</td><td>204</td><td>214</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mediana wieku w latach (zakres)</td><td>69 (49-87)</td><td>69 (45-90)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Płeć, n (%)</td><td>Męska</td><td>161 (79)</td><td>168 (79)</td></tr>
<tr><td>Żeńska</td><td>4 (21)</td><td>46 (21)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Obszar występowania zmian AK, n (%)</td><td>Twarz</td><td>140 (68,6)</td><td>151 (70,6)</td></tr>
<tr><td>Uszy</td><td>5 (2,5)</td><td>6 (2,8)</td></tr>
<tr><td>Szyja</td><td>1 (0,5)</td><td>1 (0,5)</td></tr>
<tr><td>Głowa (nieowłosiona)</td><td>58 (28,4)</td><td>56 (26,1)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Interwencja</td><td>3% diklofenak sodu w postaci żelu podawany dwa razy dziennie przez okres 3 miesięcy (DIK_{3msc}) lub 6 miesięcy (DIK_{6msc}). Pacjenci otrzymujący 3-miesięczną terapię DIK mieli wizyty w 6 i 12 tyg., natomiast chorzy otrzymujący terapię 6-miesięczną dodatkowo w 18 i 24 tyg. Końcowa ocena miała miejsce w 32 tyg. badania.</td></tr>
<tr><td>Wyniki</td><td>▪ W czasie fazy leczenia DIK reakcje skórne odnotowane w analizowanym obszarze leczenia zostały udokumentowane przez badacza w ramach następujących kategorii: rumień, obrzęk, nadżerka (erozja), łuszczenie się skóry oraz stwardnienie. Nasilenie każdego z ww. parametru oceniono za pomocą skali, gdzie 0, oznacza brak reakcji, a 4 bardzo poważną rekację skórną.
▪ Autorzy badania stwierdzili, że zarówno 3, jak i 6-miesięczne leczenie diklofenakiem było dobrze tolerowane przez chorych z rogowaceniem słonecznym. W zakresie ocenianych parametrów skórnych, największe nasilenie odnotowano w przypadku rumienia oraz łuszczenia</td></tr>
</table>

	Pflugfelder 2012 (II A) [41]
	się skóry, gdzie stopień nasilenia wynosił około 1,5 pkt. W grupie pacjentów stosujących diklofenak 6 miesięcy odnotowano nieznacznie wyższe wartości. Nasilenie pozostałych reakcji skórnych (obrzęk, nadżerka, stwardnienie) mieściło się w przedziale 0,25 – 0,5 pkt, wskazując na bardzo łagodny stopień natężenia. ▪ Średnia całkowita wartość (max. 20 pkt: 4 pkt za każde zdarzenie niepożądane) punktów dla wszystkich 5 parametrów skóry (rumień, obrzęk, nadżerka, łuszczenie się skóry oraz stwardnienie) wyniosła 3,69 pkt. dla $DIK_{3mac.}$ oraz 4,22 pkt. dla $DIK_{6msc.}$ A zatem, dwukrotnie dłuższy okres leczenia ocenianą interwencją nie powoduje istotnego zwiększenia się nasilenia rekacji skórnych. ▪ 57 pacjentów (13,6%) zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia poważnych reakacji skórnych.
Wnioski	▪ Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że dłuższe stosowanie ocenianej interwencji jest w dalszym ciągu terapią bezpieczną dla pacjentów z rogowaceniem słonecznym. Wraz ze wzrostem długości leczenia DIK, nie odnotowano znaczącego wzrostu natężenia miejscowych reakcji skórnych. ▪ Duża wielkość populacji (ponad 200 pacjentów w grupie) oraz długi okres leczenia diklofenakiem zastosowany w badaniu *Pflugfelder 2012* pozwalają wyciągnąć wnioski, wskazujące na bardzo dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji pacjentów z rogowaceniem słonecznym.

11.5. Profil bezpieczeństwa diklofenaku sodu na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 4 badania obserwacyjne (*Ortonne 2004* [39], *Nelson 2004* [33], *Cayirli 2013* [9], *Rivers 1997* [44]) analizujące profil bezpieczeństwa diklofenaku sodu w leczeniu rogowacenia słonecznego.

W badaniach *Nelson 2004, Ortonne 2004* oceniono również skuteczność praktyczną diklofenaku sodu, która została przedstawiona w rozdziale 10.

Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NICE. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 15.4.4.3.

W tabeli poniżej przedstawiono metodykę badań *Cayirli 2013, Rivers 1997*. Z kolei opis dla badań *Nelson 2004, Ortonne 2004* znajduje się w rozdziale 10.1.

Tabela 52 Metodyka badań (*Cayirli 2013* [9], *Rivers 1997* [44])

	Cayirli 2013
Rodzaj badania	Badanie postmarketingowe (IV fazy) typu *open -label*
Okres leczenia	3 msc.
Populacja	44 pacjentów powyżej 18 r.ż. z dobrym stanem zdrowia u których zdiagnozowano łącznie 66 zmian AK. Średni wiek pacjentów wynosił 70,66 lat (SD: 10,9). W badaniu wzięło udział 27 pts. bez zmian pigmentowych AK oraz 8 pts. ze zmianami pigmentowymi AK.
Interwencja	3% diklofenak sodu w postaci żelu zawieszony w 2,5% HA aplikowano pacjentom dwa razy na dzień przez okres 12 tygodni na okolice twarzy i/lub skórę głowy
Wiarygodność badania	Skala NICE: 6/8

Cayirli 2013	
Rivers 1997	
Rodzaj badania	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)
Okres leczenia	180 dni leczenia +30 dni okresu obserwacji
Populacja	Pacjenci ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowaną ≥ 1 zmianą AK.
Interwencja	3% diklofenak sodu w postaci żelu zawieszony w 2,5% HA aplikowano pacjentom dwa razy na dzień przez okres 180 dni.
Wiarygodność badania	Skala NICE: 6/8

W tabeli poniżej zaprezentowano dane działania/zdarzenia niepożądane, które obserwowano w badaniach obserwacyjnych, postmaketngowych.

Tabela 53 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (*Nelson 2004* [33], *Ortonne 2004* [39], *Cayirli 2013* [9], *Rivers 1997* [44])

Badanie	Profil bezpieczeństwa
Nelson 2004	W czasie 120-dniowego okresu trwania badania (tj. 90 dni leczenia +30 dni okresu obserwacji) 39 pacjentów (51%) doświadczyło przynajmniej jednego działania niepożądanego związanego z zastosowaniem ocenianej interwencji. U 4 pacjentów (5%) odnotowano poważne zdarzenia niepożądane niezwiązane z zastosowanym lekiem. Ponadto, 3 pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Większość odnotowanych ADRs charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia, przy czym świąd, był jedynym poważnym ADRs zgłaszanym przez więcej niż jednego pacjenta. Szczegółowe ADRs występujące ≥ 2 pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

ADRs (działanie niepożądane)		N=76
Reakcje w miejscu podania, n (%)	Sucha skóra	23 (30)
	Wysypka	11 (14)
	Złuszczenie skóry	7 (9)
	Świąd	6 (8)
	Ból	4 (5)
	Nadwrażliwość na światło	3 (4)
	Kontaktowe zapalenie skóry	2 (3)
	Obrzęk	2 (3)
Reakcje niezwiązane z miejscem podania, n (%)	Świąd	2 (3)
ADRs w obrębie całego ciała, n (%)	Zespół grypowy	2 (3)
ADRs związane z układem oddechowym, n (%)	Zapalenie zatok	2 (3)

Ortonne 2004	W badaniu *Ortonne 2004* oceniono tolerancję diklofenaku sodu po 3 msc leczenia, która została określona przez pacjenta. 85% pacjentów stwierdziło, że diklofenak sodu jest lekiem dobrze tolerowanym. Ponadto, aż 86% pacjentów stwierdziło, iż podczas trwania leczenia DIK nie doświadczyło żadnych zdarzeń niepożądanych.
Cayirli 2013	Podczas trwania 3 msc. terapii z zastosowaniem diklofenaku sodu najczęściej odnotowywano suchość skóry (n=11), rumień (n=9) oraz strupy (n=5). Żadne z powyższych zdarzeń niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia.
Rivers 1997	Odnotowano wyłącznie jedno klinicznie istotne zdarzenie niepożądane, jakim jest podrażnienie skóry, które wystąpiło u 21 (72%) pacjentów. Wszystkie zaobserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany. 7 (24%) pacjentów miało kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, które było ograniczone do obszarów skóry poddanej leczeniu i ulegało pogorszeniu, co w konsekwencji doprowadziło do zaprzestania terapii DIK. W opracowaniu *Rivers 1997* autorzy zaznaczyli, iż pomimo wystąpienia 7 przypadków kontraktowego zapalenia skóry diklofenak sodu był lekiem dobrze tolerowanym.

11.6. Profil bezpieczeństwa diklofenaku na podstawie opisów przypadków (*case reports*)

Przeanalizowano również opisy serii przypadków (*case series, case report*) dotyczących zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowaniem 3% diklofenaku w postaci żelu leczeniu rogowacenia słonecznego. Szczegółowe dane opisu analizowanych przypadków przedstawionych w publikacjach *Brambilla 2006* [8], *Kerr 2002* [22], *Kleyn 2004* [23], *Kowalzick 2006* [24, 25] oraz *Cho 2012* [11] zostały zamieszczone poniżej.

Tabela 54 Opis zdarzeń niepożądanych na podstawie opisów przypadków (*case reports*)

Zdarzenie niepożądane	Opis przypadku (*case reports*)	Wnioski/ komentarz
	Brambilla 2006 [8]	
Kontaktowe zapalenie skóry, zaczerwienie, świąd, podrażnienie, przerost skóry	20 pacjentów z rozległymi oraz często nawracającymi zmianami AK*. Wynik końcowy oceniano po 30 dniach po zakończeniu leczenia 3% diklofenakiem sodu (żel). 8/20 (40%) pacjentów zgłosiło, co najmniej jedno z działań niepożądanych w postaci: zaczerwienienia, świądu, podrażnienia czy przerostu skóry, z których wszystkie samoistnie ustąpiły bez leczenia. 2/20 (10%) pacjentów zrezygnowało z badania: ▪ U jednego chorego wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci kontaktowego zapalenia skóry, ▪ Drugi pacjent został wyłączony z badania ze względu na niestosowanie się do zaleceń związanych z aplikacją leku. W ocenie autorów publikacji terapia diklofenakiem była skuteczna.	Zastosowanie diklofenaku w terapii AK prowadzi do ogólnej poprawy klinicznej u pacjentów. Możliwość leczenia w domu oraz dobra tolerancja sprawiają, że diklofenak jest lekiem chętnie stosowanym przez pacjentów.
	Kerr 2002 [22]	
Kontaktowe zapalenie skóry, ból	56-letni mężczyzna ze zdiagnozowanymi licznymi zmianami AK na obszarze czoła i owłosionej skóry głowy, leczony był 3% diklofenakiem sodu w postaci żelu (*Solaraze®^*). Początkowo lek był dobrze tolerowany, jednak po 2 tyg. od rozpoczęcia terapii pojawił się ból i stany zapalne w miejscu aplikacji żelu. Przerwanie leczenia diklofenakiem i zastosowanie 2,5% hydrokortyzonu doprowadziło do całkowitego wyleczenia zapalenia (po około 2 tyg.).	W literaturze opisywano kilka przypadków kontaktowego zapalenia skóry. Spośród 4 wymienionych zdarzeń niepożądanych związanych z miejscowym stosowaniem diklofenaku, tylko jeden oceniono, jako związany z ocenianą interwencją.
	Kleyn 2004 [23]	
Wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, świąd, wyprysk	60-letnia kobieta z AK na prawej goleni. Po jednorazowej aplikacji 3% diklofenaku sodu w postaci żelu odnotowano u niej pojawienie się wysypki pęcherzykowo-pęcherzowej. 80-letni mężczyzna do leczenia zmian AK na twarzy i rękach stosował 3% diklofenak sodu w postaci żelu z przerwami przez okres 6 mies. W czasie stosowania leku u pacjenta pojawił się świąd oraz wysypka w miejscu aplikacji. U 15 osób z grupy kontrolnej, u których zastosowano testy płatkowe nie stwierdzono reakcji alergicznych na 3% diklofenak sodu w postaci żelu (*Solaraze®^*) i jego składniki pomocnicze.	Test skórne (płatkowe) mają szczególne znaczenie w czasie badania reakcji alergicznych na składniki leku.

Zdarzenie niepożądane	Opis przypadku (case reports)	Wnioski/ komentarz
	Kowalzick 2006 [24, 25]	
Pieczenie, świąd, rumień	77-letnia kobieta ze zmianą AK na prawym policzku. Po 7 tyg. okresie stosowania 3% diklofenaku sodu (*Solaraze®^*) wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci pieczenia, świądu i rumienia. Po pojawieniu się ww. zdarzeń niepożądanych leczenie diklofenakiem zostało przerwane, zastosowano terapię kortykosteroidami. Pieczenie, świąd oraz rumień ustąpiły po zastosowaniu terapii kortykosteroidami. Zmiany AK nie zostały wyleczone.	W czasie terapii oceniana interwencją należy uwzględnić okres stosowania interwencji (pora roku), ze względu na możliwość pojawienia się negatywnych reakcji związanych z ekspozycją chorobowo zmienionych obszarów skóry na promienie słoneczne. Obserwacje wystąpienia ew. zdarzeń niepożądanych należy prowadzić systematycznie, w związku z długim czasem leczenia diklofenakiem.
	Cho 2012 [11]	
Wykwit pęcherzowy, świąd	63-letni mężczyzna ze zmianami AK na owłosionej skórze głowy. W czasie 3 tyg. leczenia diklofenakiem sodu, odnotowano trwające około 1 tyg. zdarzenia niepożądane w postaci świądu oraz rumianych pęcherzy wysypki (wykwit pęcherzowy) na łydkach, które pojawiły się po zastosowaniu leku zbyt dużej warsty żelu. Dwa lata wcześniej u tego samego pacjenta, (w historii choroby) odnotowano podobną wysypkę, która pojawiła się po 2 tyg. od rozpoczęcia leczenia tym samym lekiem (wysypka samoczynnie ustąpiła po zaprzestaniu leczenia). Leczenie wykwitu pęcherzowego u ww. pacjenta odbyło się przy zastosowaniu propanianu klobetazolu w postaci maści. Po około tygodniu od rozpoczęcia terapii klobetazolem wykwit pęcherzowy prawie całkowicie ustąpił, po 4-miesięcznym okresie obserwacji skóra była całkowicie zdrowia.	Wykwit pęcherzowy może być skutkiem stosowania terapii ogólnoustrojowej lub miejscowej. Wykwit może pojawić się na obszarze skóry oddalonej od miejsca aplikacji leku. W związku, z czym lekarze powinni obserwować całe ciało pacjenta pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

*Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis*, AK) jest chorobą skóry, charakteryzującą się występowaniem zmian hiperkeratotycznych na podłożu skóry, która została uszkodzona wskutek działania promieniowania ultrafioletowego lub skóry starczej; ^Produkt leczniczy *Solacutan®* (wnioskowana interwencja) jest lekiem generycznym (zamiennikiem) oryginalnego leku o nazwie Solaraze®.

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono opisy przypadków wystąpienia jedynie działań niepożądanych dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (tj. wykwit pęcherzowy, wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, świąd, pieczenie, rumień, kontaktowe zapalenie skóry, zaczerwienie). Wszystkie ww. działania niepożądane zostały ujęte w aktualnej ChPL dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Solacutan®*), a zatem analizowany profil bezpieczeństwa diklofenaku sodu (3% żel) na podstawie danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej jest zgodny z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego ocenianego leku.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

12. Ograniczenia

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 badania spełniające kryteria włączenia do analizy, w których diklofenak oceniany był w miejscowym leczeniu wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- W zidentyfikowanych badaniach stopień nasilenia AK określano za pomocą skali *Baseline Severity Index* (*Wolf 2001, Rivers 2002*) lub wg skali Olsena (*Stockfleth 2011*) określonej w ChPL leku *Solacutan®*. Skala BSI jest skalą o zbliżonym opisie do skali Olsena. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych, obie skale można uznać za równoważne [36]. Potwierdzają to również autorzy przeglądów systematycznych (np. *Vegter 2014*, w którym stopień nasilenia AK wg BSI jest wpisywany pod skalą Olsena).
  Łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia choroby (I/II stopień wg skali Olsena lub BSI) ma ponad 95% pacjentów uczestniczących w ww. badaniach (zgodność z docelową populacją objętą wnioskiem refundacyjnym). W badaniu *Stockfleth 2011* odpowiednio 40% oraz 60% pacjentów miało 1. (łagodny) oraz 2. (umiarkowany) stopień nasilenia AK wg Olsena. Natomiast w badaniach *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* u kilku pacjentów (*Wolf 2001*: DIK=5 pts.; PL/BSC=8 pts.; *Rivers 2002*: PL/PBSC=-2 pts.) odnotowano 3. stopień rogowacenia słonecznego wg BSI. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, niski odsetek pacjentów z 3. st. nasilenia AK jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). Powyższe założenie wynika ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej, ponieważ częściej do lekarza zgłaszają się pacjenci w gorszym stanie klinicznym, u których wtedy identyfikuje się również zmiany o łagodniejszym nasileniu (jeden pacjent może mieć zmiany 1., 2., jak również 3. stopnia).
- Badania *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* uzyskały 3 punkty w skali JADAD. Obniżona punktacja wynikała wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia.
- We włączonych badaniach nie analizowano oceny jakości życia. Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu zidentyfikowali badanie RCT *Pflugfelder 2012* [41], w którym przedstawiono wyniki oceny jakości życia po zastosowaniu ocenianej interwencji u pacjentów z AK wg skali DLQI (opis skali przedstawiono w załączniku 15.8). Opis i metodyka badania *Pflugfelder 2012* została przedstawiona w rozdz. 11.4. Według autorów

badania, jest to pierwsza próba kliniczna oceniająca jakość życia pacjentów z AK stosujących DIK. Zastosowane leczenie ocenianą interwencją wpłynęło na istotną poprawę jakości życia pacjentów stosujących DIK wg DLQI.

- Autorzy wszystkich badań w zakresie analizowanego porównania (DIK vs PL/BSC) nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, włączone badania zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającej wykazanie wyższości DIK nad placebo/BSC, ponieważ są to tzw. badania kontrolowane placebo, w których standardowo stosowana jest hipoteza wyższości.
- W badaniu *Stockfleth 2011* brakuje jednoznacznego wskazania czy raportowane odsetki wystąpienia wskaźnika utrzymującej się odpowiedzi na leczenie dla długiego okresu obserwacji (6 i 12 msc po EOT) dotyczą odsetka pacjentów z brakiem zmian AK (jak wskazuje wykres), czy może odsetka braku zmian AK. W związku z powyższym, autorzy raportu odstąpili od przeprowadzenia analizy statystycznej, a wyniki przedstawiono w sposób opisowy.
- Raportowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych w przypadku oceny redukcji liczby zmian AK pochodzące z badań *Rivers 2002* oraz *Stockfleth 2011* zostały przedstawione bez miary rozrzutu (tj. SD, SE), a tym samym niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych.
- Zdaniem autorów przeglądu w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT w przypadku badania *Wolf 2001* oraz badania *Stockfleth 2011* (skuteczność). Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować, co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników raportowanych przez autorów badań na wartości wprowadzane do metaanaliz. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
- Przeprowadzona analiza wiarygodności na podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* wskazuje, że w przypadku badania *Stockfleth 2011* potencjalnym źródłem błędu jest jedynie brak informacji dotyczącej utajnienia reguły alokacji. Z kolei, za potencjalne źródło wypaczeń w pozostałych badaniach uznano brak informacji na temat zastosowanej reguły alokacji pacjentów oraz informacji dotyczących jej utajnienia (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*).

13. Dyskusja

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie diklofenaku sodu (*Solacutan®*) w postaci żelu (30 mg/g) w miejscowym leczeniu wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN) wykazuje lepszą skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*).

Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu *Solacutan®*. Lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę.

Należy podkreślić, iż populacja rejestracyjna zgodna z ChPL leku *Solacutan®* tj. miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy [10] jest szersza w stosunku do populacji wnioskowanej. Zdecydowana większość wytycznych klinicznych (w tym polskich i zagranicznych) rekomenduje zastosowanie ocenianej interwencji w zawężonej populacji pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub OZN (ang. *field cancerization*) [40, 57, 58]. A zatem, wnioskowana populacja pacjentów objęta wnioskiem refundacyjnym odzwierciedla aktualną rzeczywistą praktykę kliniczną, co potwierdzają ankietowani eksperci medyczni.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37] nie ma obecnie refundowanej terapii miejscowej dla populacji pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN. Według wytycznych klinicznych [7] leczenie wspomagające (BSC) może obejmować zastosowanie emolientów, podawanych często w skojarzeniu z podłożami o charakterze nawilżającym takimi jak np. kwas hialuronowy.
Potwierdza to opinia ekspertów medycznych, która wskazuje, że leczenie tej grupy pacjentów ograniczone jest jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym. Pacjentom w Polsce przepisuje się maści recepturowe (maści robione sporządzone w aptece na podstawie recepty lekarskiej), w których składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik [36]. Preparaty te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia) [36]. Dodatkowo, w ramach najlepszego leczenia wspomagającego, należy wskazać ograniczenie nadmiernej ekspozycję na słońce oraz zastosowanie ochrony przeciwsłonecznej, stanowiące podstawowy element zachowawczy. W związku z powyższym, za adekwatny komparator dla wnioskowanej interwencji uznano placebo i/lub leczenie wspomagające (PL/BSC).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [17], wytycznych AOTMiT [2] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [46].

Do analizy efektywności eksperymentalnej włączono badania RCT, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMiT charakteryzują się najwyższym poziomem wiarygodności (typ II A, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją).

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Uzupełniająco do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono długoterminowe RCT (okres leczenia dłuższy niż zalecany w ChPL wnioskowanego leku) przeprowadzone na dużej populacji (>100 pacjentów/ grupę) oraz badania obserwacyjne/postmarketingowe, opisy przypadków analizujące ocenianą interwencję w populacji AK. W celu zidentyfikowania działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS*); Database of Adverse Event Notifications (DAEN)*, VigiAccess™ , *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database.*

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej uwzględniono badania obserwacyjne (prospektywne oraz retrospektywne, postmarketingowe) analizujących DIK w leczeniu wielu zmian AK.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne w schemacie grup równoległych (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej niniejszego raportu. Wszystkie włączone badania są prospektywnymi, wieloośrodkowymi badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (ang. *double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną 3% diklofenaku sodu w postaci żelu stosowanego dwa razy na dobę (0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm^2) z placebo (*Stockfleth 2011:* roztwór podawany raz dziennie za pomocą małej szczoteczki) i/lub BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*: 2,5% kwas hialuronowy w postaci żelu podawany dwa razy dziennie) w próbie dorosłych pacjentów z wieloma ogniskami rogowacenia słonecznego występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy o łagodny lub umiarkowanym nasileniu wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).

Przedmiot analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania diklofenaku w postaci żelu w leczeniu powierzchni zajętej przez zmiany skórne o charakterze rogowacenia słonecznego.

Przedmiotem analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania diklofenaku w postaci żelu w leczeniu powierzchni zajętej przez zmiany AK wraz z OZN. Autorzy w ww. badaniach nie zastosowali wprawdzie sformułowania - obszar zagrożenia nowotworowego (*field cancerization, field effect*), ale zastosowane kryteria włączenia (blok/obszar leczenia, a nie leczenie pojedynczej zmiany) jednoznacznie wskazują na leczenie całego obszaru zajętego przez zmiany AK, czyli również obszaru OZN. Potwierdzeniem zgodności populacji wnioskowanej z zidentyfikowanymi dowodami naukowymi jest m.in. opracowanie *Ulrich 2014* (rozdz. 6), w którym omawiane badania również zostały zakwalifikowane, jako dowody naukowe analizujące stosowanie DIK w miejscowym leczeniu AK wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego.

Wszystkie oceniane badania kliniczne zostały przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej *(double blind)*. Badanie *Stockfleth 2011* otrzymało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż badanie cechuje wysoka wiarygodność. Jakość badań *Wolf 2001, Rivers 2002* została obniżona wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia. Próby kliniczne *Wolf 2001, Rivers 2002* otrzymały ocenę 3/5 w skali Jadad, świadczącą o umiarkowanej wiarygodności badań.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że wszystkie włączone do analizy głównej badania stanowią wiarygodne próby kliniczne, a ich wyniki powinny być podstawą analizy efektywności kosztowej.

Należy podkreślić, iż włączone badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną jak i zewnętrzną (stosunkowo wysoka łączna liczba pacjentów, okres obserwacji i dawkowanie zgodne z ChPL), a ich wyniki można odnieść do codziennej praktyki klinicznej.

Schemat podawania diklofenaku w badaniach *Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011* jest zgodny z dawkowaniem zamieszczonym w ChPL leku *Solacutan®* [10] (0,5 g żelu zawierającego diklofenak na zmianę o wymiarach 5x5 cm^2).

W ramach wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT *Gebauer 2003* [13], w którym pacjenci na definiowany w ChPL *Solacutan®* [10] obszar leczenia (5x5 cm^2) stosują o połowę niższą dawkę żelu, tj. 0,25 g. Ponadto, u 17% pacjentów ww. badania odnotowano AK o ciężkim nasileniu (3 stopień wg BSI). Analizowana próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej raportu, ale jej wyniki zostały pokrótce opisane poniżej oraz uwzględnione w innych przeglądach systematycznych opisanych w rozdziale 6.

W ocenie skuteczności klinicznej główny punkt końcowy związany był z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CLNS) rozumianą, jako całkowite usunięcie wszystkich zmian chorobowych (100% czystość skóry) i został przedstawiony we wszystkich włączonych badaniach. CLNS dotyczy oceny zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia, natomiast TLNS ogranicza się do zrogowaceń zidentyfikowanych we wstępnej ocenie klinicznej. Ocena liczby pacjentów z CLNS jest zalecana przez FDA na poziomie badań klinicznych we wskazaniu rogowacenie słoneczne [59].

CLNS (100% poprawa wszystkich zmian) jest punktem końcowym istotny w kontekście leczenia AK wraz z OZN, gdzie nadrzędnym celem jest całkowite usunięcie wszystkich zmian, zarówno tych zidentyfikowanych w okresie wyjściowym, jak i wcześniej niewidocznych, a pojawiających się w czasie leczenia. Jedynie smarując całą powierzchnię, a nie tylko zmianę AK, jesteśmy w stanie uzyskać trwały efekt terapeutyczny.

Jednakże, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną i opinię środowiska ekspertów medycznych prezentowaną w literaturze medycznej [45, 59] uzyskanie 100% poprawy na skutek terapii miejscowej nie przesądza o sukcesie terapeutycznym, zarówno w oczach dermatologów jak i samych pacjentów. Restrykcyjne podejście wymagające 100% eliminacji zmian, wyklucza pacjentów, u których zdecydowana większość ognisk zrogowacenia w obszarze zagrożenia nowotworowego odpowiedziała na zastosowaną terapię (np. 9 zmian na 10), co stanowi o powodzeniu jej stosowania. W opinii środowiska eksperckiego, posługiwanie się oceną redukcji zmian chorobowych określoną, jako częściowa, na poziomie ≥75%, z punktu widzenia przydatności klinicznej należy traktować, jako prawidłowe i wystarczające w przypadku terapii o charakterze miejscowym.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opiniami ekspertów klinicznych, opracowaniami dotyczącymi leczenia AK (polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne, przeglądami systematycznymi), wytycznymi metodologicznymi FDA [59], a także wynikami badań, które zostały włączone do analizy. Wyniki w analizowanych badaniach przedstawione zostały dla klinicznie istotnych punktów końcowych tj.: całkowita (100%) oraz częściowa (≥75%) odpowiedź na leczenie (CLNS, TLNS), redukcja liczby zmian AK, ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII, SGA) oraz badacza (IGII, PGA), *compliance*, skuteczność w długim okresie obserwacji (po 6 i 12 miesiącach od zakończenia terapii): m.in.: nawrót zmian chorobowych, wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie), zgony, zdarzenia/działania niepożądane, utraty pacjentów z badania.

Ocena punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej została przeprowadzona po okresie *follow-up* (4-8 tyg. oraz 6 i 12 msc.) po zakończeniu terapii (EOT, ang. *end of treatment*) trwającej od

60 (*Rivers 2002*) do 90 dni (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*). Ocena po okresie *follow-up* jest praktykowana w przypadku terapii miejscowych oraz zalecana w ChPL diklofenaku 3% (optymalne działanie terapeutyczne może nie być możliwe do zaobserwowania przed czasem 30 dni od zakończenia aktywnej terapii).

Zgodnie z: opinią ekspertów klinicznych oraz zapisami zawartymi w ChPL dla ocenianej interwencji, optymalne działanie terapeutyczne diklofenaku nie jest widoczne w momencie zakończenia leczenia, a dopiero po min. 30 dniach od jego zakończenia. Jest to zrozumiałe, ponieważ potrzeba dłuższego czasu, aby leczona skóra się zagoiła i pacjent uzyskał wizualną poprawę wyglądu skóry. A zatem, autorzy większości badań nie przedstawiają wyników po samym okresie leczenia (tj. po 60 lub 90 dniach). Powyższe dane nie stanowią również o końcowym efekcie terapeutycznym ocenianej interwencji. Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu uznali za zasadne, aby nie wnioskować o skuteczności porównywanych interwencji na podstawie wyników skuteczności po okresie leczenia (EOT), a dane dla tego okresu zostały przedstawione jedynie w załączniku 15.6.

Długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji pacjentów z AK we włączonych badaniach pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają bardzo duże odniesienie do populacji generalnej.

Wyniki otrzymane na podstawie efektywności eksperymentalnej (badania RCT) są zbieżne z wynikami badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Odnaleziono 3 badania o charakterze obserwacyjnym (*Nelson 2004* [33, 34], *Maltusch 2011* [26], *Ortonne 2004* [39]) bezpośrednio oceniające skuteczność praktyczną diklofenaku sodu w leczeniu pacjentów z wieloma zmianami rogowacenia słonecznego. Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność zastosowanej terapii.

W 120. dniu badania *Nelson 2004* (tj. po 90 dniach leczenia oraz 30 dniach obserwacji) odpowiednio u 72% i 85% pacjentów stosujących miejscową terapię DIK odnotowano ≥75% usunięcie wszystkich (CLNS) bądź tylko tych zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (TLNS) zmian AK. W rocznym horyzoncie badania wynik częściowej odpowiedzi na leczenie dla CLNS utrzymał się na zbliżonym poziomie (70% pts.), natomiast w przypadku TLNS analizowane odsetki pacjentów wzrosły do wartości 91%. Spektakularnie wysokie odsetki pacjentów (79%) odnotowano również w ocenie całkowitej odpowiedzi na leczenie (TLNS) po 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Ponadto, blisko 90% pacjentów uczestniczących w retrospektywnym badaniu *Ortonne 2004* przeprowadzonym na dużej populacji pacjentów z licznymi zmianami AK (334 pts, z czego 70% ma powyżej 7 ognisk AK) wskazuje, że diklofenak jest lekiem skutecznym w terapii rogowacenia słonecznego.

W kolejnym badaniu obserwacyjnym *Maltusch 2011* u pacjentów z wieloma ogniskami rogowacenia słonecznego (powyżej 8 zmian AK) odnotowano 78% redukcję zmian o charakterze rogowacenia słonecznego.

W Polsce problem leczenia pacjentów z AK jest ogromnie bagatelizowany. Pacjenci od wielu lat nie mają dostępu do skutecznego leczenia miejscowego. Powyższa niezaspokojona potrzeba społeczna jest nieuzasadniona w kontekście ryzyka przekształcenia się AK w raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC).

Rogowacenie słoneczne jest stanem przednowotworowym, występującym u ludzi przewlekle eksponowanych na słońce. Występuje u osób w starszym wieku, głównie mężczyzn. Nie ma dostępnych danych statystycznych wskazujących jednoznacznie, jaki procent zmian typu rogowacenia słonecznego ulega transformacji nowotworowej. Wydaje się jednak, że jest to poważny problem, gdyż nawet 65%-97% raków kolczystokomórkowych powstaje z ognisk wcześniej diagnozowanych, jako AK, bądź w obrębie obszaru skóry, na której stwierdzono AK. [58]

W ciągu 10 lat, u około 10%[7] [58] pacjentów rogowacenie słoneczne ulega przekształceniu w inwazyjny rak płaskonabłonkowy, dając szacunkową liczbę setek tysięcy pacjentów, u których dochodzi do wystąpienia raka skóry z możliwością przerzutów. Szybkość transformacji i progresji w inwazyjnego raka płaskonabłonkowego może być jeszcze wyższa, z uwagi na postać hiperkeratotyczną i rosnącą liczbę AKs oraz AKs u pacjentów z obniżoną odpornością, prowadząc w 30% przypadków do przekształcenia w raka płaskonabłonkowego. [53]

Nie zidentyfikowano bezpośrednich danych dla Polski, w których przedstawiono aktualne, polskie obciążenia społeczno-ekonomiczne związane z analizowanym problemem zdrowotnym tj. rogowaceniem słonecznym. Braku rejestrów oraz szczegółowych badań dotyczącej analizowanej jednostki chorobowej wynika z faktu, iż w Polsce rogowacenie słoneczne w dalszym ciągu traktuje się, jako defekt kosmetyczny, a nie problem onkologiczny.

Ryzyko rozwoju raka SCC ze zmian o charakterze rogowacenia słonecznego stanowi przesłankę, aby traktować te zmiany, jako problem onkologiczny i w każdym przypadku podejmować odpowiednią diagnostykę oraz leczenie [63].

Oceniana interwencja (*Solacutan®*) jest lekiem stosowanym w miejscowym leczeniu wielu ognisk rogowacenia słonecznego wraz z obszarem zagrożenia nowotworwego. Lek charakteryzuje się wysoką skutecznością zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji. Profil bezpieczeństwa jest porównywalny do placebo.

[7] Placek W, Markiewicz A, Zając N, Bzdawski M. Rogowacenie słoneczne – definicja, etiopatogeneza i możliwości terapeutyczne. Przegląd Dermatologiczny. 2013, 100:171–177.

Podobną, wysoką skuteczność ocenianej interwencji w leczeniu powierzchni zajętej przez wiele zmian rogowacenia słonecznego raportowano w innych randomizowanych badaniach klinicznych, wyłączonych z niniejszego raportu z uwagi na niespełnienie predefiniowanych kryteriów PICOS.

W randomizowanym badaniu *Gebauer 2003* [13] analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 3% diklofenaku w postaci żelu podawanego dwa razy dziennie w leczeniu powierzchni zajętej przez zmiany skórne o charakterze rogowacenia słonecznego. Populacja 150 pacjentów z licznymi zmianami AK (DIK: 9,8 zmian vs PL: 11,3 zmian) o nasileniu łagodny (29% pts.), umiarkowanym (54%) lub ciężkim (17%). Na powierzchnię 5x5 cm^2 pacjenci nakładali o połowę mniej żelu (0,25 mg), niż to jest zalecane w ChPL ocenianego leku. Ponadto, populacji włączona do badania miała cięższy stopień nasilenia choroby. Pomimo tych ograniczeń, uzyskane wyniki wskazują, iż 12-tyg.leczenia DIK wraz z 4-tyg. okresem obserwacji jest terapią skuteczniejszą niż placebo (w postaci 2,5% HA). Całkowite usunięcie zmian chorobowych po 16-tyg. okresie badania odnotowano u 38% z grupy DIK w porównaniu do 10% z grupy PL. Przewaga diklofenaku nad placebo była istotna statystycznie (p=0,002)

Z kolei w badaniu RCT *Segatto 2013*[8] (wyłączone z analizy głównej z powodu nieadekwatnej grupy kontrolnej), w którym uczestniczyli pacjenci z licznymi zmianami rogowacenia słonecznego (DIK: 13,6 zmian vs 5-FU: 17,4 zmian) wykazano, że leczenie 3% diklofenakiem podawanym dwa razy dziennie przez 12 tyg. jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa niż leczenia 5% fluorouracylem. Ponadto, odsetek pacjentów bardzo zadowolonych z zastosowanego leczenia wyniósł, aż 73% w grupie DIK i był porównywalny do tego odsetka w grupy 5-FU (77%).

Wysoka skuteczność ocenianej interwencji został również wykazana w randomizowanym, *double-blind* badaniu *Berlin 2008*[9], w którym w populacji 714 pacjentów z licznymi zmianami AK (5-15 ognisk AK) bezpośrednio porównywano zastosowanie leczenia sekwencyjnego obejmującego DIK+kroterapia względem samej krioterapii. Wyniki leczenia skojarzonego (wyniki po 135 dniach, w tym sama terapia DIK trwała 90 dni) są dwukrotnie wyższe niż zastosowanie samej krioterapii, zarówno w ocenie całkowitej odpowiedzi na leczenie CLNS (46% vs 21%) czy TLNS (64% vs 32%). W grupie, gdzie zastosowano diklofenak odnotowano procentową redukcję zmian AK wynoszącą aż 88%.

Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów przeglądów systematycznych (*Jarvis 2003* [20], *Pirard 2005* [42], *Gupta 2012* [15],

[8] Segatto MM, Dornelles SIT, Silveira VB, Frantz GO. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. An Bras Dermatol 2013;88(5):732-8.
[9] Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery. Journal of drugs in dermatology: JDD 2008;7:669-73.

Martin 2012 [27], *Gupta 2013* [16], *Nashan 2013* [32], *Vegter 2014* [55], *Micali 2014* [28], *Javor 2016* [21]) wykazała, iż miejscowe leczenie 3% diklofenakiem sodu jest terapią terapią skuteczną oraz bezpieczną. Znamiennia statystycznie przewaga ocenianej interwencji nad najlepszym leczeniem wspomagającym (2,5% HA) została udowodniona w ocenie CLNS, TLNS, IGII, PGII. Powyższe wyniki są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie HTA.

Diklofenak ma szeroki zakres terapeutyczny. Ze względu na działanie przeciwnowotworowe znalazł zastosowanie w terapii AK. Działanie diklofenaku w leczeniu rogowacenia słonecznego wiąże się z wieloma mechanizmami takimi jak: indukcja apoptozy hamowanie angiogenezy (hamowanie cyklooksygenaz prowadząc do zmniejszenia syntezy prostaglandyny E2) oraz zmniejszenie stanu zapalnego. W terapii AK diklofenak stosowany jest miejscowo w postaci 3% żelu w połączeniu z 2,5% kwasem hialuronowym. Dodatek kwasu hialuronowego zwiększa stężenie diklofenaku w naskórku oraz w górnych warstwach skóry właściwej. [64]

Autorzy badania wtórnego *Ulrich 2014* [52] stwierdzili, że 3% diklofenak sodu spełnia wszelkie kryteria konieczne, aby uznać go za odpowiednią terapię AK skierowaną na leczenie obszaru zagrożenia nowotworowego (OZN), co potwierdzają badania RCT, w których diklofenak skutecznie oraz bezpiecznie leczy zarówno same zmiany AK, jak i obszar wokół (OZN). Dla 90-dniowego okresu leczenia, odpowiedź na leczenie (≥75% TLNS) uzyskało 85% oraz 90% pacjentów, odpowiednio w 30-dniowym oraz rocznym okresie *follow-up*.

Podsumowując, diklofenak aplikowany dwa razy dziennie jest bardzo dobrze tolerowanym i skutecznym lekiem w leczeniu wielu zmian AK o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego.

Refundacja dla produktu *Solacutan®* pozwoli na uzyskanie dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej chorym z wieloma zmianami AK, którzy nie mają aktualnie dostępu do żadnej refundowanej terapii miejscowej w ocenianym wskazaniu.

Wysoka wiarygodność zebranych danych w sposób jednoznaczny pozwala wnioskować o efektywności klinicznej diklofenaku w postaci żelu w leczeniu wielu ognisk rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wraz z obszarem zagrożenia nowotowrowego.

14. Wnioski końcowe

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

- Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla diklofenaku sodu w postaci żelu w leczeniu wielu zmian rogowacenia słonecznego wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego dowiedziono, iż DIK wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w miejscowym leczeniu powierzchni zajętej przez liczne ogniska rogowacenia słonecznego o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym wraz z obszarem OZN.
- Metaanaliza 3 badań RCT (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011)* wykazała, że 3% diklofenak sodu jest leczeniem nie tylko statystycznie, ale również klinicznie skuteczniejszym niż placebo/BSC w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (100% czystość skóry), zarówno w ocenie wszystkich zmian AK (CLNS), jak również tylko tych zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (TLNS).
- Zastosowanie DIK wiązało się również z większą korzyścią (satysfakcją) z leczenia w odniesieniu do PL/BSC, bez względu na zastosowaną skalę (PGII/IGII czy PGA/SGA), czy osobę oceniającą (badacz / pacjent).
- Ocena wszystkich punktów końcowych przedstawionych po okresie obserwacji 4-8 tyg. od zakończenia 60-90-dniowego okresu leczenia wykazała statystycznie istotną przewagę nad grupą kontrolną.
- Istotnym jest również fakt, że wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (*Stockfleth 2011)* po 6 i 12 miesiącach od zakończenia terapii był bardzo wysoki i wynosił ponad 80%. Z kolei wskaźnik nawrotów po 12 miesiącach od zakończenia leczenia dla grupy ocenianej interwencji wyniósł jedynie 19%.

Podsumowując, diklofenak w postaci żelu wykazuje wyższą skuteczność (zarówno statystycznie jak i klinicznie) w porównaniu do PL/BSC w leczeniu powierzchni zajętej przez zmiany AK wraz z OZN.

BEZPIECZEŃSTWO

- Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla diklofenaku podawanego w postaci żelu dwa razy dziennie, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo/BSC w leczeniu rogowacenia słonecznego.
- Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* w grupie ocenianej interwencji wystąpiły 3 przypadki zgonu, uznane przez badaczy za niemające związku z zastosowanym leczeniem.
- Autorzy wszystkich analizowanych badań scharakteryzowali nasilenie zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych, jako łagodne lub umiarkowane. Nie odnotowano również istotnych nieprawidłowości w zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych (hematologia, biochemia, badanie ogólne moczu), a przeprowadzony wynik testu serologicznego był negatywny.
- Odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane we wszystkich włączonych badaniach zostały uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Częstość ich wystąpienia była bardzo niska (<4%) oraz zbliżona w obu porównywanych grupach.
- Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ADR), podrażnień, zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania było istotnie niższe w grupie ocenianej interwencji niż w grupie placebo. Z kolei, ryzyko wystąpienia rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z powodu AEs, wysypki, suchości skóry, rumienia oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania istotnie częściej raportowano w grupie DIK, niż w grupie PL (wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej).
- Istotnym jest jednak fakt, iż miejscowe zdarzenia niepożądane w zakresie skóry (suchość skóry, rumień, złuszczenie i owrzodzenie skóry) będące najczęstszą przyczyną zaniechania terapii, a tym samym rezygnacji z badania to m.in. objawy działania leku. Stosując diklofenak, skóra w okresie leczenia będzie wyglądała gorzej (potwierdzone opinią ekspertów medycznych). Zastosowana terapia diklofenakiem okazała się leczeniem bardzo dobrze tolerowanym. W badaniu *Stockfleth 2011* aż u 85%-90% pacjentów tolerancja DIK została określona, jako bardzo dobra lub dobra.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z licznymi zmianami AK wraz z OZN produktem leczniczym *Solacutan®* jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się zdarzeń określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej 3 badań RCT (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*) możemy stwierdzić, iż DIK wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

- Leczenie DIK zostało również przebadane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Odnaleziono 3 badania o charakterze obserwacyjnym (*Nelson 2004*, *Maltusch 2011*, *Ortonne 2004*) bezpośrednio oceniające skuteczność praktyczną diklofenaku sodu w leczeniu pacjentów z wieloma zmianami rogowacenia słonecznego.
- Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność zastosowanej terapii. W 120. dniu badania *Nelson 2004* (tj. po 90 dniach leczenia oraz 30 dniach obserwacji) odpowiednio u 72% i 85% pacjentów stosujących miejscową terapię DIK odnotowano ≥75% usunięcie wszystkich (CLNS) lub tylko tych zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (TLNS) zmian AK. W rocznym horyzoncie badania wynik częściowej odpowiedzi na leczenie dla CLNS utrzymał się na zbliżonym poziomie (70% pts.), natomiast w przypadku TLNS analizowane odsetki pacjentów wzrosły do wartości 91%. Spektakularnie wysokie odsetki pacjentów (79%) odnotowano również w ocenie całkowitej odpowiedzi na leczenie (TLNS) po 12-miesięcznym okresie obserwacji.
- Blisko 90% pacjentów uczestniczących w retrospektywnym badaniu *Ortonne 2004* przeprowadzonym na dużej populacji pacjentów z licznymi zmianami AK (334 pts, z czego 70% ma powyżej 7 ognisk AK) wskazuje, że diklofenak jest lekiem skutecznym w terapii rogowacenia słonecznego.
- Natomiast w badaniu obserwacyjnym *Maltusch 2011* u pacjentów z wieloma ogniskami rogowacenia słonecznego (powyżej 8 zmian AK) odnotowano 78% redukcję zmian o charakterze rogowacenia słonecznego.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, że DIK podawany dwa razy dziennie przez okres 90 dni jest skuteczną terapią w leczeniu powierzchni zajętej przez wiele zmian AK. Wyniki otrzymane na podstawie efektywności eksperymentalnej (badania RCT) są zbieżne z wynikami badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

- Zgodnie z ChPL (*Solacutan®*) najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (w tym kontaktowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wysypka) oraz reakcjami w miejscu podania (zapalenie, podrażnienie, ból i pęcherze).
- Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA, URPL oraz na postawie światowych baz danych zgłoszeń działań niepożądanych DAEN, FAERS nie zidentyfikowano dodatkowych (innych niż zawartych w ChPL), istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Solacutan®*.
- Długoterminowa ocena bezpieczeństwa oparta na randomizowanym badaniu klinicznym (*Pflugfelder 2012*) wykazała, że diklofenak w żelu podawany przez okres 3 i 6 miesięcy jest preparatem dobrze tolerowanym. Dłuższe stosowanie ocenianej interwencji było w dalszym ciągu terapią bezpieczną dla pacjentów z rogowaceniem słonecznym. Wraz ze wzrostem długości leczenia DIK, nie odnotowano znaczącego wzrostu natężenia miejscowych reakcji skórnych.
- Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań innych niż randomizowane (obserwacyjne, postmarketingowe, *case reports*) potwierdziła również, iż DIK w postaci żelu okazał się bezpiecznym preparatem w leczeniu powierzchni zajętej przez zmiany AK. Zdarzenia niepożądane, jakie obserwowano najczęściej dotyczyły zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Ponadto 85% pacjentów uczestniczących w badaniu *Ortonne 2004* wskazało, że diklofenak sodu jest lekiem dobrze tolerowanym, a 86% pacjentów stwierdziło, iż podczas trwania leczenia DIK nie doświadczyło żadnych zdarzeń niepożądanych.

  Profil bezpieczeństwa diklofenaku podawanego dwa razy dziennie w postaci żelu zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie głównej i ChPL. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż DIK jest preparatem o niskim ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Diklofenak sodu w postaci żelu podawany dwa razy dziennie jest lekiem o wysokim indeksie terapeutycznym, charakteryzującym się korzystnym profilem bezpieczeństwa (porównywalnym z placebo). Potwierdzają to zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (obserwacyjne, postmarketingowe, bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, opis przypadków). Wykazano w nich, że diklofenak jest lekiem skutecznie wpływającym na leczenia powierzchni zajętej przez liczne zmiany rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wraz z obszarem OZN.

15. Załączniki

15.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 55 *PUBMED* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search diclofenac	10 761
#2	Search "Diclofenac"[Mesh]	6 619
#3	Search Diclophenac	10 790
#4	Search Diclofenac Sodium	10 761
#5	Search Solaraze	21
#6	Search Solacutan	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	10 792
#8	Search Keratosis, Actinic	3 101
#9	Search "Keratosis, Actinic"[Mesh]	1 397
#10	Search actinic keratosis	3 101
#11	Search actinic keratoses	3 593
#12	Search keratosis actinica	10
#13	keratosis senilis	1 397
#14	Search senile keratosis	4 352
#15	Search keratosis solaris	5
#16	Search solar keratosis	3 396
#17	Search keratoma	25 124
#18	Search actinic	5 693
#19	Search keratosis	25 104
#20	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	27 604
#21	#7 AND #20	169

Tabela 56 *Embase* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'diclofenac'/exp OR diclofenac	35 064
#2	'diclofenac'/exp OR diclofenac AND ('sodium'/exp OR sodium)	6 086
#3	diclophenac AND sodium	54
#4	diclophenac	130
#5	diclofenac	35 064
#6	'solaraze'/exp OR solaraze	33 563
#7	solacutan	0
#8	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	35 083
#9	'actinic keratosis'/exp OR 'actinic keratosis'	6 012
#10	actinic AND ('keratosis'/exp OR keratosis)	6 264
#11	actinic AND keratoses	2 147
#12	'keratosis'/exp OR keratosis AND actinica	34
#13	'keratosis'/exp OR keratosis AND senilis	41
#14	senile AND ('keratosis'/exp OR keratosis)	154
#15	'keratosis'/exp OR keratosis AND solaris	9
#16	solar AND ('keratosis'/exp OR keratosis)	878
#17	keratoma	187
#18	actinic	9 283
#19	'keratosis'/exp OR keratosis	27 560
#20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	30 671
#21	#8 AND #20	486

Tabela 57 *COCHRANE* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	diclofenac:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 709
#2	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1 477
#3	Diclophenac:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#4	Diclofenac Sodium:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 045
#5	Solaraze:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#6	Solacutan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	3 720
#8	Keratosis, Actinic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	376
#9	MeSH descriptor: [Keratosis, Actinic] explode all trees	124
#10	actinic keratosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	376
#11	actinic keratoses:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	261
#12	keratosis actinica:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	keratosis senilis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	senile keratosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#15	keratosis solaris:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	solar keratosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#17	keratoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	actinic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	485
#19	keratosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	469
#20	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	578
#21	#7 AND #20	35

Tabela 58 CRD (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(diclofenac)	176
#2	MeSH DESCRIPTOR Diclofenac EXPLODE ALL TREES	41
#3	(Diclophenac)	1
#4	(Diclofenac Sodium)	11
#5	(Solaraze)	0
#6	(Solacutan)	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	177
#8	(Keratosis, Actinic)	0
#9	MeSH DESCRIPTOR Keratosis, Actinic EXPLODE ALL TREES	20
#10	(actinic keratosis)	26
#11	(actinic keratoses)	9
#12	(keratosis actinica)	0
#13	(keratosis senilis)	0
#14	(senile keratosis)	0
#15	(keratosis solaris)	0
#16	(solar keratosis)	2
#17	(keratoma)	0
#18	(actinic)	34
#19	(keratosis)	34
#20	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	35
#21	#7 AND #20	9

15.2. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane, serwisy internetowe)

Tabela 59 *ClinicalTrials.gov* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	diclofenac and actinic keratosis	11

Tabela 60 *EU Clinical Trials Register* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	diclofenac and actinic keratosis	16

Tabela 61 Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: EMA, FDA, URPL (data ostatniego wyszukiwania 22.11.2016 r.)

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Liczba wyników
EMA (ang. *European Medicines Agency*)	solaraze	3
	diclofenac and actinic keratosis	36
	solacutan	0
FDA (ang. *Food and Drug Administration*)	solaraze	96
	diclofenac and actinic keratosis	35
	solacutan	0
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)	solaraze	0
	solacutan	0
	diklofenak	4

15.3. Badania nieopublikowane

Tabela 3 Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych

ID badania	Status badania*	Rodzaj badania	N pts	Interwencja	Komparator I	Komparator II	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT01742663	Zakończone (brak wyników)	RCT (biorównoważność, faza 1)	435	Diklofenak sodu 3% żel (Taro Pharmaceuticals)	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	placebo	90 dni	AK, >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatne punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01742663?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=1&submit_fid_opt=								
NCT01935531	Zakończone (brak wyników)	Badanie jednoramienne (bez grupy kontrolnej)	38	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	brak	brak	3 msc.	AK, >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak grupy kontrolnej)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01935531?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=2&submit_fid_opt=								
NCT00204542 EudraCT: 2004-002761-21	Zakończone	RCT *open-label*	418	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze); bid - do 12 tyg.	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze); bid - do 24 tyg.	brak	32 tyg.	AK, >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
	Publikacja: *Pflugfelder 2012* https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00204542?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=3&submit_fid_opt= https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002761-21/DE (protokół)								
NCT01453179 EudraCT: 2010-022054-16	Zakończone	RCT faza 4; *open-label*	221	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	Imikwimod (Aldara® 5% Cream)	brak	3 lata	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01453179?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=4&submit_fid_opt= https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022054-16/results (wyniki)								
NCT01962987	Zakończone (brak wyników)	RCT biorównoważność, faza 3	585	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	Diklofenak sodu 3% żel (Actavis)	placebo	60 dni	AK, 18-75 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatne punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01962987?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=6&submit_fid_opt=								

ID badania	Status badania^	Rodzaj badania	N pts	Interwencja	Komparator I	Komparator II	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT02611804	Trwające, brak rekrutacji	RCT (faza 3)	492	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	Diclofenak sodu 3% żel (*Teva Pharmaceuticals*)	placebo	60 dni	AK, >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611804?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=5&submit_fld_opt=								
NCT00777127 EudraCT: 2007-004884-24	Zakończone	RCT faza 4; *open-label*	258	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	Imikwimod (Aldara® 5% Cream)	brak	2 lata	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777127?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=7&submit_fld_opt= https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004884-24/results (wyniki)								
NCT02406014 EudraCT: 2014-003218-98	Zakończone (brak wyników)	RCT faza 4; *open-label*	502	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	Mebutynian ingenolu żel, 0.015% (Picato®)	brak	17 tyg.	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02406014?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=8&submit_fld_opt=								
NCT02362152	Zakończone (brak wyników)	Obserwacyjne	1168	Diklofenak	Imikwimod, mebutynian ingenolu, 5-fluorouracyl (5-FU)		3-4 tyg.	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362152?term=diclofenac+and+actinic+keratosis&rank=9&submit_fld_opt=								
NCT00987246 EudraCT: 2007-003889-18	Zakończone	RCT, DB	470	Diclofenak sodu 3% żel (Solaraze); bid - do 12 tyg.	5-FU 0,5%/SA 10% (Actikerall) - qd do 12 tyg.	placebo - qd do 12 tyg.	20 tyg.	AK >18 r.ż. (skóra twarzy czoła i łysa głowy)	Włączona do analizy głównej
	Publikacje: *Stockfleth 2011*, *Stockfleth 2012* https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987246?term=NCT00987246&rank=1 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003889-18/results (wyniki)								
EudraCT: 2014-001621-33	Zakończone	RCT, DB, 3 fazy	439	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	Diclofenak sodu 3% żel (DicloGel)	placebo	b.d.	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak opublikowanych wyników)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001621-33/results (wyniki)								
NCT00991861 EudraCT: 2009-012063-33	Zakończone	RCT, DB (faza 2)	121	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze), bid	Diklofenak sodu 5% żel, bid	Diklofenak sodu 5% żel, qd	120 dni (90 dni leczenia + 30 dni follow-up)	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)

ID badania	Status badania^	Rodzaj badania	N pts	Interwencja	Komparator I	Komparator II	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991861?term=LAS106521+and+Actinic+Keratosis&rank=2 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012063-33/results (wyniki)								
EudraCT: 2013-000110-37	Trwające	RCT, 4 fazy	130	Diklofenak sodu 3% żel + PDT (terapia fotodynamiczna)	Terapia PDT (podwójna sesja)	brak	3-12 msc.	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja oraz grupa kontrolna)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000110-37/ES								
EudraCT: 2011-003317-41	Zakończone (brak wyników)	RCT, DB	330	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	Diklofenak sodu 3% żel	placebo	120 dni (90 dni leczenia + 30 dni *follow-up*)	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003317-41/DE								
NCT01265602 EudraCT: 2010-022244-20	Zakończone	RCT, DB	889	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze), bid	Diklofenak sodu 5% żel, bid	placebo	90 dni	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak opublikowanych wyników)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01742663?term=NCT01742663&rank=1 (protokół) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022244-20/results (wyniki)								
EudraCT: 2007-003934-40	Trwające	RCT, DB, faza 3	100	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze), bid	brak	placebo	b.d.	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003934-40/GR								
EudraCT: 2006-000815-24	Trwające	RCT	75	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze), bid	5-FU 5%, krem (Efudix® Cream)	krioterapia	b.d.	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000815-24/DE								
EudraCT: 2005-003617-33	Zakończone (brak wyników)	RCT, cross-over	20	Diklofenak sodu 3% żel (Solaraze)	b.d.	b.d.	90 dni (240 dni follow-up)	AK	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003617-33/DE								

ID badania	Status badania^	Rodzaj badania	N pts	Interwencja	Komparator I	Komparator II	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT02952898	Trwające	RCT, DB (faza 1)	600	Diklofenak sodu 3% żel	GDC 695, żel	placebo	90 dni (60 dni leczenia + 30 dni *follow-up*)	AK >18 r.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952898?term=NCT02952898&rank=1								

^ W przypadku badań występujących w oba rejestrach, uwzględniono jak najbardziej aktualny status badania

15.4. Ocena wiarygodności badań

15.4.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD

Tabela 62 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [18]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma max	5

Tabela 63 Ocena wiarygodności włączonych do analizy głównej badań RCT za pomocą skali JADAD (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*)

Kryteria	*Wolf 2001*	*Rivers 2002*	*Stockfleth 2011*
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0	0	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1	1	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1
Suma max	3/5	3/5	5/5

Tabela 64 Ocena wiarygodności badania RCT włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa za pomocą skali JADAD (*Pflugfelder 2012*)

Kryteria	*Pflugfelder 2012*
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma max	3/5

15.4.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów Cochrane Handbook

Tabela 65 Ocena wiarygodności badań wg *Cochrane Handbook* [17]

Rodzaje błędu	Źródło błędu	Pytanie
Błąd selekcji (ang. *selection bias*)	Reguła alokacji pacjentów (ang. *sequence generation*)	Czy metoda ustalenia kolejności alokacji była prawidłowa i została opisana precyzynie?
	Utajenie reguły alokacji (ang. *allocation concealment*)	Czy reguła alokacji pacjentów została w odpowiedni sposób ukryta?
Błąd wykonania (ang. *performance bias*)	Zaślepienie pacjentów oraz personelu oceniającego wyniki	Czy dokładnie opisano wszystkie metody zaślepienia personelu oraz uczestników badania?
Błąd detekcji (ang. *detection bias*)	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Czy dokładnie opisano wszystkie wykorzystane miary do zaślepienia osób oceniających punkty końcowe tak, by nie wiedzieli jaką interwencję otrzymał pacjent w trakcie badania?
Błąd utraty - (ang. *attrition bias*)	Niekompletne dane końcowe	Czy opisane są wszystkie dane? Czy dokładnie opisano utraty pacjentów z badania wraz z przyczynami?
Błąd raportowania (ang. *reporting bias*)	Selektywne raportowanie wyników	Czy treść publikacji może wskazywać na brak wybiórczego raportowania wyników?
Inne źródła błędów (ang. *other sources of bias*)		Czy istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia innych błędów nie uwzględnionych w tabeli?

Interpretacja:

- stwierdzenie "Tak" oznacza niskie ryzyko wypaczeń
- stwierdzenie "Nie" oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
- stwierdzenie „Niejasne" oznacza nieprecyzyjnye lub niewystarczające dane na temat omawianego kryterium

15.4.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Tabela 66 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
• badanie z randomizacją = jakość wysoka • badanie obserwacyjne = jakość niska • jakiekolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
• poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania • ważna niezgodność wyników (–1) • umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych • nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) • duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych
• silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) • bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) • wykazanie zależności efektu od dawki (+1) • wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
Przypisy uwzględnione w analizie
[1]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych [2] Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym [3] Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana [4] Wykazanie zależności efektu od dawki

15.4.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane

15.4.4.1. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części. Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) ☐
b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)[6] lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
c. brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków ☐
b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej ☐
b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
c. brak opisu

4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

a. brak choroby w wywiadzie ☐
b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ☐
b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających☐ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ☐
b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy ☐

c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
e. brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

a. tak ☐
b. nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

c. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach ☐
d. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
e. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

[6]łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

15.4.4.2. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji ☐
b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji☐
c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
d. brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ☐
b. dobrani w inny sposób
c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ☐
b. ustrukturyzowany wywiad ☐
c. spontaniczne raportowanie
d. brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

a. tak ☐
b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ☐
b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ☐ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
c. Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ☐
b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) ☐
c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ☐
b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

a. tak ☐
b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > _____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ☐
c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < _____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
d. nie podano

15.4.4.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badan bez grupy kontrolnej. Każde pytanie jest punktowane, 1 oznacza odpowiedź twierdzącą (TAK), natomiast 0 oznacza odpowiedź przeczącą (NIE). Im większa uzyskana liczba punktów tym badanie charakteryzuje się wyższą wiarygodnością. [49]

Tabela 67 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjne określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekutywnie (kolejno)?	
7.Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby?	
Suma	

Tabela 68 Ocena wiarygodności badań wg NICE (*Nelson 2004/2009* [33, 34], *Malutsch 2011* [26], *Ortonne 2004* [39], *Rivers 1997* [44], *Cayirli 2013* [9])

Kryteria	*Nelson 2004/2009*	*Malutsch 2011*	*Ortonne 2004*	*Rivers 1997*	*Cayirli 2013*
1. Czy badanie zostało opisane jako wieloośrodkowe?	1	0	1	0	0
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjne określony?	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	1	1	1	1	1
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1	1	1	1	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	1	1	0	1	1
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekutywnie (kolejno)?	1	1	0	1	1
7.Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1	1	1	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby?	1	0	0	0	0
Suma	8/8	6/8	5/8	6/8	6/8

15.5. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a)

Tabela 69 Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 70 Skala AMSTAR [47, 48]

Obszar	Komentarz	Odpowiedź
1. Badanie *a priori*?	Pytanie badawcze oraz kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
2. Selekcja duplikatów oraz ekstrakcja danych	W ekstrakcji danych powinny uczestniczyć, co najmniej 2 niezależne osoby (lub jedna osoba sprawdza pracę drugiej). Wszelkie sprzeczności powinny być rozstrzygane na drodze konsensusu w jednym ośrodku badawczym.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
3. Kompleksowość przeglądu literatury	Powinno przeszukać się, co najmniej dwa źródła danych elektronicznych. Sprawdzenie musi obejmować lata oraz użyte bazy danych (np. *Central, EMBASE i MEDLINE*). Słowa kluczowe i/lub terminy MESH oraz tam gdzie to możliwe – strategia wyszukiwania, powinny zostać udostępnione. Wszystkie poszukiwania powinny zostać uzupełnione o aktualny kontekst, opinie, podręczniki, specjalistyczne rejestry lub opinie ekspertów w danej dziedzinie nauki, oraz poprzez przegląd referencji w badaniach. Jeżeli przegląd zawiera, co najmniej 2 źródła danych + jedno dodatkowe należy zaznaczyć „Tak".	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
4. Status publikacji włączanych do badania	Autorzy stwierdzają, że powinny być wyszukiwane badania, niezależnie od statusu publikacji. Autorzy powinni stwierdzać, czy też nie wykluczono jakiegokolwiek badania (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język, itd. Jeżeli przegląd zawiera wyszukiwanie w tzw. szarej literaturze oraz badaniach nieopublikowanych należy zaznaczyć „Tak".	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
5. Lista badań włączonych i	Lista badań włączonych oraz wykluczonych	☐ Tak

Obszar	Komentarz	Odpowiedź
wykluczonych	powinna być zawarta w przeglądzie. Dopuszczalne jest, aby lista badań wyłączonych została ujęta w referencjach. Należy zaznaczyć „Nie", jeżeli link do publikacji nie działa.	☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
6. Charakterystyka badań włączonych	Charakterystyka powinna być dostępna w formie zagregowanej, np. tabela. Dane z oryginalnych badań powinny być ukazane dla uczestników, interwencji i wyników. W charakterystyce we wszystkich badaniach analizowano np. wiek, rasę, płeć, status społeczno-ekonomiczny, stan choroby, czas trwania, nasilenie lub inne zgłaszane choroby. Dopuszczalne jest, aby charakterystyka nie znajdowała się w tabeli, ale została opisana w przeglądzie.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
7. Jakość naukowa włączonych badań	Należy dostarczyć ocenę metod jakie kryteria włączenia badań zostały uwzględniono? Czy a *priori* ustalono kryteria włączenia pod kątem wiarygodności badań? Mogą uwzględniać narzędzia do oceny jakości badań oraz listy kontrolne.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
8. Wykorzystanie jakości naukowej włączonych badań przy formułowaniu wniosków	Wyniki „rygoru metodologicznego" i jakości naukowej powinny być rozważane w analizie i formułowaniu wniosków z przeglądu oraz wyraźnie stwierdzone w formułowaniu zaleceń. Nie można zaznaczyć „Tak" jeżeli w pytaniu nr 7 zaznaczono odpowiedź „Nie".	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
9. Metody stosowane do łączenia wyników badań właściwych (metoda analizy statystycznej)	Dla zebranych wyników należy zrobić testy, aby zapewnić, że badania można łączyć, w celu oceny ich homogeniczności (np. test Chi^2, I^2). Jeśli istnieje niejednorodność, należy zastosować model losowy i/lub rozważyć zasadność jego zastosowania. Należy zaznaczyć „Tak", jeżeli wspominają o heterogeniczności.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
10. Ocena prawdopodobieństwa błędu publikacji	Ocena błędu publikacji powinna zawierać kombinacje pomocy graficznych (*funnel plot*, inne dostępne testy) i/lub testów statystycznych (np. test regresji *Egger'a*, *Hedges-Olken*). Jeżeli nie ma testów jakości lub *funnel plot* należy zaznaczyć „Nie". Jeżeli wspominają, że błąd publikacji nie może zostać oceniony ze względu na małą liczbę włączonych badań należy zaznaczyć „Tak".	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
11. Konflikt interesów	Potencjalne źródła wsparcia finansowego jak również konflikt interesów powinny być jasno określone.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy

15.5.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Tabela 71 Ocena przeglądów systematycznych wg. skali AMSTAR (*Gupta 2012, Pirard 2005, Jarvis 2003, Gupta 2013, Vegter 2014, Nashan 2013, Micali 2014, Martin 2012, Javor 2016*)

Parametr	*Gupta 2012*	*Pirard 2005*	*Jarvis 2003*	*Gupta 2013*	*Vegter 2014*	*Nashan 2013*	*Micali 2014*	*Martin 2012*	*Javor 2016*
1. Badanie *a priori*?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2. Selekcja duplikatów oraz ekstrakcja danych	1	0	0	1	1	0	0	0	0
3. Kompleksowość przeglądu literatury	1	0	1	1	1	1	1	0	0
4. Status publikacji włączanych do badania	1	0	1	1	1	1	1	0	0
5. Lista badań włączonych i wykluczonych	1	0	0	1	1	1	0	1	0
6. Charakterystyka badań włączonych	1	0	1	1	1	1	0	1	1
7. Jakość naukowa włączonych badań	1	1	1	1	1	1	1	0	1
8. Wykorzystanie jakości naukowej włączonych badań przy formułowaniu wniosków	1	1	0	1	1	1	1	0	0
9. Metody stosowane do łączenia wyników badań właściwych (metoda analizy statystycznej)	1	1	0	1	1	0	0	0	0
10. Ocena prawdopodobieństwa błędu publikacji	1	1	0	1	1	0	0	0	0
11. Konflikt interesów	1	0	0	1	1	1	1	1	1
SUMA	11/11	5/11	5/11	11/11	11/11	8/11	6/11	4/11	4/11

15.6. Dodatkowa analiza skuteczności na podstawie badań RCT (EOT)

Dodatkowa analiza statystyczna dotycząca oceny punktów końcowych z zakresu skuteczności (DIK vs PL/BSC) przeprowadzoną po zakończeniu terapii (EOT, ang. *end of treatment*).

Okres leczenia zastosowany we włączonych badaniach wynosił:

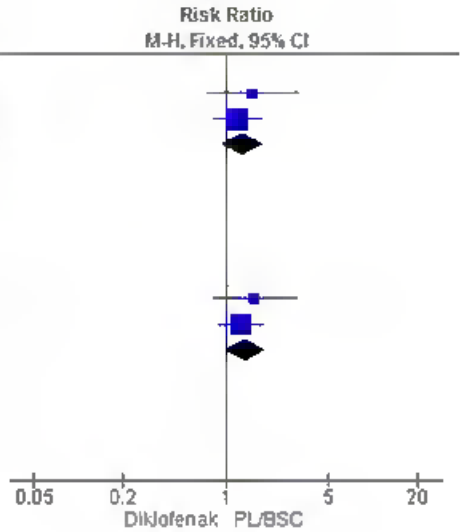
- *Rivers 2002*: 60 dni;
- Wolf 2001: 90 dni;
- *Stockfleth 2011*: do całkowitego usunięcia zmian lub max. 12 tyg. (84 dni).

W zakresie analizy dla częściowej odpowiedzi na leczenie (75% CLNS i ≥75% TLNS) wyniki zaczerpnięto z materiałów dodatkowych, tj. komentarza obu autorów do ww. badań [45]. Natomiast w przypadku ogólnej oceny korzyści z leczenia (PGII, IGII) oraz redukcji zmian AK (*Rivers 2002, Wolf 2001*) wyniki zaczerpnięto z dodatkowe dane w postaci dokumentu FDA [38]. Autorzy raportu nie przeprowadzili analizy statystycznej dla oceny redukcji zmian AK z uwagi na brak wystarczających danych (SD, SE, przedział ufności).

Poniżej przedstawiono wszystkie dane, które były raportowne we włączonych badaniach (tj. publikacjach lub materiałach dodatkowych). Brak znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi interwencjami wynika ze zbyt krótkiego okres czasu, tj. braku okresu *follow-up*, w którym skóra zregeneruje się po zastosowanym leczeniu miejscowym.

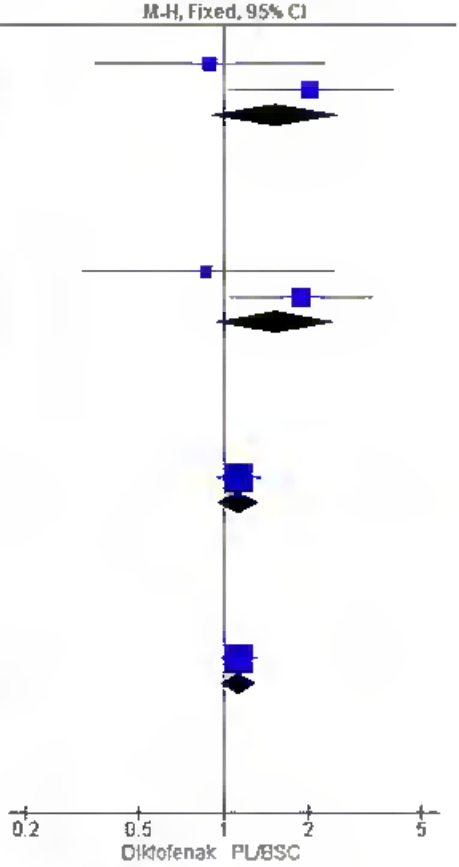
Wykres 18 Częściowa odpowiedź na leczenie: ≥75% CLNS, ≥75% TLNS (EOT); DIK vs PL/BSC (*Rivers 2002, Wolf 2001*)

Study or Subgroup	Diklofenak Events	Diklofenak Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
3.1.3 Częściowa odpowiedź (≥ 75% CLNS)						
Rivers 2002	15	48	10	49	27.0%	1.53 [0.76, 3.07]
Wolf 2001	32	58	27	59	73.0%	1.21 [0.84, 1.73]
Subtotal (95% CI)		**106**		**108**	**100.0%**	**1.29 [0.93, 1.79]**
Total events	47		37			
Heterogeneity: Chi² = 0.37, df = 1 (P = 0.54); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)						
3.1.4 Częściowa odpowiedź na leczenie (≥ 75% TLNS)						
Rivers 2002	17	48	11	49	28.9%	1.58 [0.83, 3.01]
Wolf 2001	34	58	27	59	71.1%	1.28 [0.90, 1.82]
Subtotal (95% CI)		**106**		**108**	**100.0%**	**1.37 [1.00, 1.87]**
Total events	51		38			
Heterogeneity: Chi² = 0.32, df = 1 (P = 0.57); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.05)						



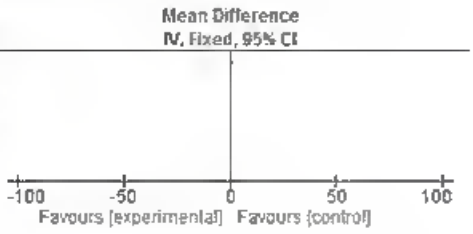
Wykres 19 Ogólna ocena korzyści z leczenia: PGII, IGII, PGA, SGA (EOT); DIK vs PL/BSC (*Rivers 2002, Wolf 2001, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	Diklofenak Events	Diklofenak Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
3.2.1 PGII=4						
Rivers 2002	7	48	8	49	44.4%	0.89 [0.35, 2.27]
Wolf 2001	20	58	10	59	55.6%	2.03 [1.04, 3.96]
Subtotal (95% CI)		**106**		**108**	**100.0%**	**1.53 [0.90, 2.60]**
Total events	27		18			
Heterogeneity: Chi² = 1.98, df = 1 (P = 0.16); I² = 49%						
Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)						
3.2.2 IGII=4						
Rivers 2002	6	48	7	49	35.0%	0.88 [0.32, 2.41]
Wolf 2001	24	58	13	59	65.0%	1.88 [1.06, 3.32]
Subtotal (95% CI)		**106**		**108**	**100.0%**	**1.53 [0.94, 2.49]**
Total events	30		20			
Heterogeneity: Chi² = 1.66, df = 1 (P = 0.20); I² = 40%						
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)						
3.2.3 PGA						
Stockfleth 2011	130	175	61	93	100.0%	1.13 [0.95, 1.34]
Subtotal (95% CI)		**175**		**93**	**100.0%**	**1.13 [0.95, 1.34]**
Total events	130		61			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)						
3.2.4 SGA						
Stockfleth 2011	143	175	67	93	100.0%	1.13 [0.98, 1.31]
Subtotal (95% CI)		**175**		**93**	**100.0%**	**1.13 [0.98, 1.31]**
Total events	143		67			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.71 (P = 0.09)						



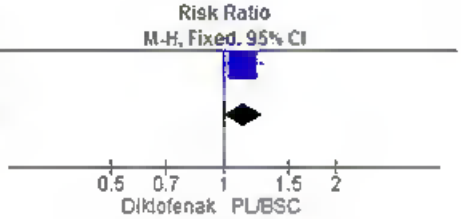
Wykres 20 Redukcja zmian AK (EOT); DIK vs PL/BSC (*Rivers 2002, Wolf 2001, Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Rivers 2002	3.5	0	48	4.6	0	49		Not estimable
Stockfleth 2011	3.2	0	183	3.7	0	96		Not estimable
Wolf 2001	2.1	0	58	2.6	0	59		Not estimable
Total (95% CI)			289			204		Not estimable
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Not applicable								



Wykres 21 Odczucia dotyczące skóry określone przez pacjentów, jako: '*dobre*' lub '*bardzo dobre*' (EOT); DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*)

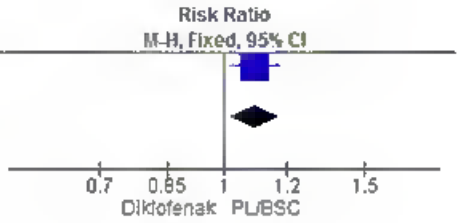
Study or Subgroup	Diklofenak Events	Diklofenak Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Stockfleth 2011	156	175	73	93	100.0%	1.14 [1.01, 1.28]
Total (95% CI)		**175**		**93**	**100.0%**	**1.14 [1.01, 1.28]**
Total events	156		73			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.04)						



Wykres 22 Ogólna ocena aplikacji zastosowanego leczenia określona przez pacjentów, jako: '*dobra*' lub '*bardzo dobre*' (EOT); DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*)

Study or Subgroup	Diklofenak Events	Diklofenak Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Stockfleth 2011	173	175	84	93	100.0%	1.09 [1.02, 1.17]
Total (95% CI)		175		93	100.0%	1.09 [1.02, 1.17]
Total events	173		84			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.59 (P = 0.010)

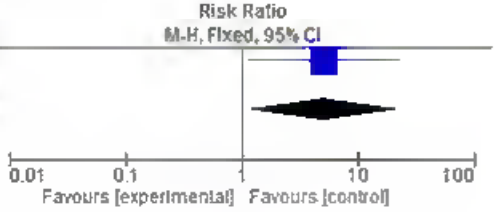


15.7. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Wykres 23 Zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania; DIK vs PL/BSC

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Wolf 2001	10	58	2	59	100.0%	5.09 [1.16, 22.22]
Total (95% CI)		58		59	100.0%	5.09 [1.16, 22.22]
Total events	10		2			

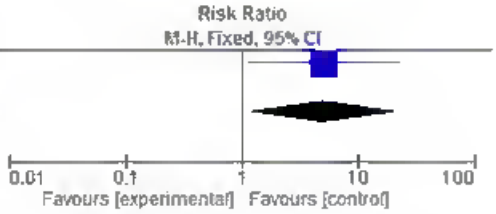
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)



Wykres 24 Zaburzenia układu pokarmowego; DIK vs PL/BSC

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Wolf 2001	10	58	2	59	100.0%	5.09 [1.16, 22.22]
Total (95% CI)		58		59	100.0%	5.09 [1.16, 22.22]
Total events	10		2			

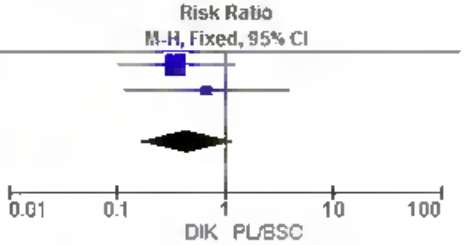
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)



Wykres 25 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej; DIK vs PL/BSC

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Stockfleth 2011	4	185	6	98	72.5%	0.35 [0.10, 1.22]
Wolf 2001	2	58	3	58	27.5%	0.68 [0.12, 3.91]
Total (95% CI)		243		157	100.0%	0.44 [0.16, 1.20]
Total events	6		9			

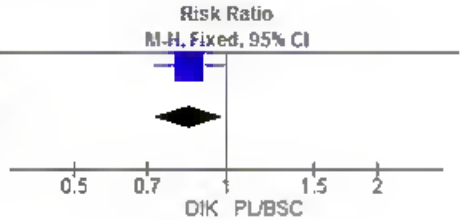
Heterogeneity: Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)



Wykres 26 Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania; DIK vs PL/BSC

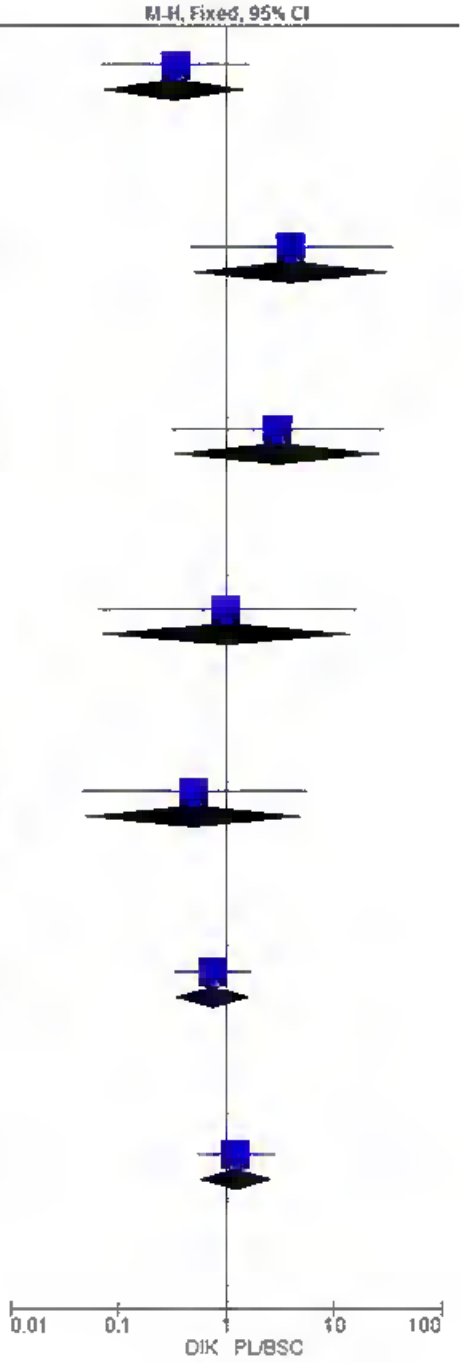
Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Stockfleth 2011	118	185	74	98	100.0%	0.84 [0.72, 0.99]
Total (95% CI)		185		98	100.0%	0.84 [0.72, 0.99]
Total events	118		74			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)



Wykres 27 Pozostałe zdarzenia niepożądane; DIK vs PL/BSC

Study or Subgroup	DIK Events	DIK Total	PL/BSC Events	PL/BSC Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.11.1 Zaburzenia układu moczowo-płciowego						
Wolf 2001	2	58	6	59	100.0%	0.34 [0.07, 1.61]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	0.34 [0.07, 1.61]
Total events	2		6			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.17)						
1.11.2 Zaburzenia ucha i oka (special senses)						
Wolf 2001	4	58	1	59	100.0%	4.07 [0.47, 35.32]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	4.07 [0.47, 35.32]
Total events	4		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.27 (P = 0.20)						
1.11.3 Zaburzenia sercowo-naczyniowe						
Wolf 2001	3	58	1	59	100.0%	3.05 [0.33, 28.49]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	3.05 [0.33, 28.49]
Total events	3		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)						
1.11.4 Zaburzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego						
Wolf 2001	1	58	1	59	100.0%	1.02 [0.07, 15.88]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	1.02 [0.07, 15.88]
Total events	1		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.01 (P = 0.99)						
1.11.5 AEs "unknown"						
Wolf 2001	1	58	2	59	100.0%	0.51 [0.05, 5.46]
Subtotal (95% CI)		58		59	100.0%	0.51 [0.05, 5.46]
Total events	1		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.56 (P = 0.58)						
1.11.6 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone						
Stockfleth 2011	13	185	9	98	100.0%	0.77 [0.34, 1.73]
Subtotal (95% CI)		185		98	100.0%	0.77 [0.34, 1.73]
Total events	13		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)						
1.11.7 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Stockfleth 2011	19	185	8	98	100.0%	1.26 [0.57, 2.77]
Subtotal (95% CI)		185		98	100.0%	1.26 [0.57, 2.77]
Total events	19		8			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)						



15.8. Skala jakości życia (DLQI)

Polska wersja *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych).[10] (Załącznik nr 11c do Zarządzenia Nr 72//2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.).

- Punktacja DLQI:

0-1 pkt. normalna jakość życia (*no effect on patient QoL*)

2-5 pkt. nieznacznie obniżona jakość życia (*small effect*)

6-10 pkt. umiarkowanie obniżona jakość życia (*moderate effect*)

11-20 pkt. mocno obniżona jakość życia (*very large effect*)

21-30 pkt. bardzo mocno obniżona jakość życia (*extremely large effect*)

- Skala:
  - Bardzo mocno – 3 pkt.
  - Bardzo – 2 pkt.
  - Trochę – 1 pkt.
  - Wcale – 0 pkt.

Celem tego kwestionariusza jest zbadanie, w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie W OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu proszę zaznaczyć jedną kratkę.

1. W jakim stopniu odczuwał/a Pan/Pani w ostatnim tygodniu swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale	
2. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia był/a Pan/Pani zakłopotany/a lub zażenowany/a stanem swojej skóry?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale	
3. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale	Nie dotyczy ☐
4. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale	Nie dotyczy ☐
5. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę	Nie dotyczy ☐

[10] https://szpital.slupsk.pl/administracja/katalog2012/JGP/072_2011_DSOZ_zal_11c.doc

	Wcale ☐	
6. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale	Nie dotyczy ☐
7. Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani pracę lub naukę?	Tak ☐ Nie ☐	Nie dotyczy ☐
Jeśli odpowiedział Pan/Pani „Nie", to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę?	Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale ☐	
8. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale	Nie dotyczy ☐
9. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale	Nie dotyczy ☐
10 W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	Bardzo mocno ☐ Bardzo ☐ Trochę ☐ Wcale	Nie dotyczy ☐

15.9. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [46].

Tabela 72 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [46]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej: ▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.	☒	APD Rozdział 5; 5.5, 11.2
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	☒	APD Rozdział 7, 11.5

Parametr		Komentarz
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	☒	AKL Rozdział 8, 9
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	☒	AKL Rozdział: 7.4
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	☒	AKL Rozdział 9.4, 9.5
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	☒	AKL Rozdział 9.6
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	☒	AKL Rozdział 9.7
d. metodyki badań	☒	AKL Rozdział 9.2
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b.	☒	AKL Rozdział 6
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	☒	APD Rozdział 5; 5.8 AKL Rozdział 9.4, 13
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	☒	APD Rozdział 6 AKL Rozdział 9.6
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	☒	APD Rozdział 7.1 i 7.2 AKL Rozdział 8, 13
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4;	☒	AKL Rozdział 8.1, 9.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	☒	AKL Rozdział 15.1, 15.2
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	☒	AKL Rozdział 8.1; 16

Parametr		Komentarz
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	☒	AKL Rozdział 9.2
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	☒	AKL Rozdział 9.2
➢ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	☒	AKL Rozdział 4, 9.3, 13
➢ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;	☐	Nie dotyczy
➢ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej.	☐	Nie dotyczy
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	☒	AKL Rozdział 9.4
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	☒	AKL Rozdział 9.6
d. charakterystyki grupy osób badanych,	☒	AKL Rozdział 9.4
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	☒	AKL Rozdział 9.6
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	☒	AKL Rozdział 9.7
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	☒	AKL Rozdział 9.2, 9.9.2
h. wskazania źródeł finansowania badania.	☒	AKL Rozdział 9.2
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	☒	AKL Rozdział 9
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	☒	AKL Rozdział 11
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	☐	Nie dotyczy
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	☒	
Analiza o której mowa musi zawierać:		
➢ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	☒	AKL Rozdział 16, 21

Parametr		Komentarz
➢ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	☒	AKL Rozdział 16; 21

15.10. Formularz ekstrakcji danych

Tabela 73 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form* (DCF)

Metodyka			
Populacja	Kryteria włączenia: Kryteria wykluczenia:		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 74 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 75 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	SD	N	średnia	SD

16. Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia*
Akarsu S, Aktan S, Atahan A, Koç P, Özkan S. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. Clinical and experimental dermatology 2011; 36:479-84.	Nieadekwatna populacja
Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Witkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis - A systematic review of randomized controlled trials. Int J Dermatol 2009; 48(5):453-63.	Przegląd systematyczny (nieadekwatna interwencja)
Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses posteryosurgery. Journal of drugs in dermatology: JDD 2008;7:669-73.	Nieadekwatna interwencja
Brambilla L, Scoppio B, Bellinvia M. Topical treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. J Plast Dermatol 2006; 2(3):31-6.	Opis serii przypadków
Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005 May;19(3):308-18.	Opracowanie wtórne
Cayirli M, Kose O, Demiriz M. Clinical, dermoscopic and immunohistochemical assessment of actinic keratoses and evaluation of the effectiveness of diclofenac therapy with immunohistochemical analysis. Arch Dermatol Res 2013 Jul;305(5):389-95.	Badanie bez randomizacji
Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary Care Review of Actinic Keratosis and Its Therapeutic Options: A Global Perspective. Dermatol Ther 2015;5(1):19-35.	Opracowanie wtórne
Cho SY, Singh S, Carton J, Wakelin SH. Bullous pemphigoid associated with the use of topical diclofenac. Clin Exp Dermatol 2012;37(4):436-7.	Opis przypadku (*case report*)
Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. J Dermatol Case Rep 2015;9(2):29-35.	Opracowanie wtórne
Del Rosso JQ, Kircik L, Goldenberg G, Brian B. Comprehensive management of actinic keratoses: practical integration of available therapies with a review of a newer treatment approach. J Clin Aesthet Dermatol. 2014 Sep;7(9 Suppl S2-S12):S2-S12.	Opracowanie wtórne
Dessinioti C, Panagiotopoulos A, Verra P, Papagiannaki N, Stavropoulos P, Katsambas A, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of diclofenac 3% in hyaluronic acid 2.5% gel for the treatment of actinic keratoses. Exp Dermatol 2013;22(3):e12.	Abstrakt konferencyjny
Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 2000;42(1 II):S25-S28.	Przegląd systematyczny (brak ocenianej interwencji)
Dirschka T, Bierhoff E, Pflugfelder A, Garbe C. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel induces regression of cancerous transformation in actinic keratoses. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24(3):258-63.	Brak grupy kontrolnej (badanie jednoramienne)
Oreno B, Amici JM, Basset-Seguin N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014 Sep;28(9):1141-9.	Opracowanie wtórne
Erntoft S, Norlin J, Pollard C, Diepgen TL. Patient adherence and non-persistence behaviour in real life Actinic Keratosis (AK) topical treatment in the UK, Germany and France. Value Health 2014;17(3):A287.	Abstrakt konferencyjny
Esmann S, Jemec GB. Patients' perceptions of topical treatments of actinic keratosis. J Dermatolog Treat 2014 Oct; 25(5):375-9.	Badanie bez randomizacji (obserwacyjne)
Faghihi G, Elahipoor A, Iraji F, Behfar S, Abtahi-Naeini B. Topical Colchicine Gel versus Diclofenac Sodium Gel for the Treatment of Actinic Keratoses: A Randomized, Double-Blind Study. Adv Med. 2016; 2016: 5918393. doi: 10.1155/2016/5918393. Epub 2016 Sep 5.	Nieadekwatna grupa kontrolna

Referencje	Powód wykluczenia*
Fariba Iraji IA. Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study. Indian journal of dermatology, venereology and leprology 2006; 72: 346-9.	Nieadekwatna populacja
Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. The Australasian journal of dermatology 2003;44:40-3.	Nieadekwatna interwencja i populacja
Gupta AK, Glover AM. Fluorouracil formulations for the treatment of actinic keratosis. Am J Cancer 2005;4(2):115-26.	Opracowanie wtórne
Gupta A, Paquet M. Mixed treatment comparisons metaanalysis of interventions for actinic keratosis. J Am Acad Dermatol 2013;68(4):AB162.	Abstrakt konferencyjny
Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD004415.	Przegląd systematyczny
Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. Br J Dermatol 2013 Aug;169(2):250-9.	Przegląd systematyczny
Iraji F, Siadat AH, Asilian A, Enshaieh S, Shahmoradi Z. The safety of diclofenac for the management and treatment of actinic keratoses. Expert Opin Drug Saf 2008 Mar;7(2):167-72.	Przegląd systematyczny/ opracowanie wtórne
Jarvis B, Figgitt DP. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: A review of its use in patients with actinic keratoses. Am J Clin Dermatol 2003;4(3):203-13.	Przegląd systematyczny
Javor S, Cozzani E, Parodi A. Topical treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel: review of the literature about the cumulative evidence of its efficacy and safety. G Ital Dermatol Venereol 2016 Jun;151(3):275-80.	Przegląd systematyczny
Kerr OA, Kavanagh G, Horn H. Allergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. Contact Dermatitis 2002 Sep;47(3):175.	Opis przypadku (*case report*)
Kleyn CE, Bharati A, King CM. Contact dermatitis from 3 different allergens in SolarazeT« gel. Contact Dermatitis 2004;51(4):215-6.	Opis przypadków (*case report*)
Kose O, Koc E, Erbil AH, Caliskan E, Kurumlu Z. Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. J Dermatol Treat 2008;19(3):159-63.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Kowalzick L, Ziegler H. Photoallergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. Contact Dermatitis 2006 Jun;54(6):348-9.	Opis przypadku
Kowalzick L, Ziegler H. Photoallergic contact dermatitis to SolarazeT« gel. Aktuel Dermatol 2006;32(1-2):50-2.	Opis przypadku
Kunstfeld R. Solaraze. Melanoma Res 2010;20:e14.	Abstrakt konferencyjny
Maltusch A, R+Âwert-Huber J, Matthies C, Lange-Asschenfeldt S, Stockfleth E. Modes of action of diclofenac 3%/hyaluronic acid 2.5% in the treatment of actinic keratosis. JDDG J German Soc Dermatol 2011;9(12):1011-7.	Badanie bez randomizacji (jednoramienne)
Malvehy J, Roldan-Marin R, Iglesias-Garcia P, Diaz A, Puig S. Monitoring treatment of field cancerisation with 3% diclofenac sodium 2.5% hyaluronic acid by reflectance confocal microscopy: a histologic correlation. Acta Derm Venereol 2015 Jan;95(1):45-50.	Badanie bez randomizacji
Marks S, Varma R, Cantrell W, Chen S, Gold M, Muellenhoff M, et al. Diclofenac sodium 3% gel as a potential treatment for disseminated superficial actinic porokeratosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(1):42-5.	Badanie bez randomizacji (nieadekwatna populacja)
Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. J Drugs Dermatol 2012 May;11(5):600-8.	Przegląd systematyczny
McEwan LE, Smith JG. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses. Australas J Dermatol 1997;38(4):187-9.	Nieadekwatna populacja
Merk HF. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. Int J Dermatol	Opracowanie wtórne

Referencje	Powód wykluczenia*
2007 Jan;46(1):12-8.	
Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Ferraro S, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part II. Clinical applications. J Am Acad Dermatol 2014;70(6):979.	Przegląd systematyczny + wytyczne
Nashan D, Meiss F, Muller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses–a systematic review. Eur J Dermatol 2013 Jan;23(1):14-32.	Przegląd systematyczny
Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). J Drugs Dermatol 2004 Jul;3(4):401-7.	Badanie bez randomizacji (jednoramienne)
Nelson C, Rigel D. Long-term Follow up of Diclofenac Sodium 3% in 2.5% Hyaluronic Acid Gel for Actinic Keratosis: One-year Evaluation. J Clin Aesthet Dermatol 2009 Jul;2(7):20-5.	Badanie bez randomizacji (jednoramienne; faza *extension*)
Nelson CG, Spencer J, Nelson CG, Jr. A single-arm, open-label efficacy and tolerability study of diclofenac sodium 3% gel for the treatment of actinic keratosis of the upper and lower lip. J Drugs Dermatol 2007 Jul;6(7):712-7.	Badanie bez randomizacji (nieadekwatna populacja)
Nelson CG. Diclofenac gel in the treatment of actinic keratoses. Ther Clin Risk Manag 2011;7:207-11.	Opracowanie wtórne
Ortonne JP. Actinic keratoses: Efficacy, acceptability and compliance of a topical treatment with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Nouv Dermatol 2004;23(8):490-6.	Badanie bez randomizacji (jednoramienne, retrospektywne)
Otero-Rivas MM1, Rodríguez-Lojo R1, Castiñeiras-Mato IM1, Lueiro-Vilariño M1, Juárez-Casado Y1, Fernández-Díaz ML1. Successful management of disseminated superficial actinic porokeratosis with diclofenac sodium 3% gel. Dermatol Ther. 2016 Nov 18. doi: 10.1111/dth.12444. [Epub ahead of print]	Komentarz, list
Patel MJ, Stockfleth E. Does progression from actinic keratosis and Bowen's disease end with treatment: Diclofenac 3% gel, an old drug in a new environment? Br J Dermatol 2007;156(SUPPL. 3):53-6.	Opracowanie wtórne
Panagiotopoulos A., Dessinioti C,. Stavropoulos P.G., Verra P., Papagiannaki K., Katsambas A. Topical 3,0% diclofenac I 2,5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses.. Êêê. Âðéè. Äàñì. Áõñ.. 21:3 149-157, 2010 http://www.syggros-hosp.gr/newsite/files/file/149-158.pdf	Nieadekwatna populacja
Pflugfelder A, Weiter AK, Leiter U, Weide B, Held L, Eigentler TK, et al. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012 Jan;26(1):48-53.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Pirard D, Vereecken P, M+ęlot C, Heenen M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: A meta-analysis of the recent studies. Arch Dermatol Res 2005;297(5):185-9.	Przegląd systematyczny
Rivers JK, McLean DI. An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% Hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. Arch Dermatol 1997;133(10):1239-42.	Badanie bez randomizacji (jednoramienne, prospektywne)
Rivers JK. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel for the treatment of actinic keratoses. Skin Therapy Lett 2004 Jan;9(1):1-3.	Opracowanie wtórne
Sarbu I, Tampa M, Georgescu S. A randomised, double-blind, placebo-controlled, comparative study of the use of three topical products of different diclofenac concentrations in the treatment of actinic cheilitis. J Invest Dermatol 2012;132:S66.	Abstrakt konferencyjny
Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: A clinical and epidemiological revision. An Bras Dermatol 2012;87(3):425-34.	Opracowanie wtórne
Schlesinger T, Zotian L, Om A. Comparison of the pharmacoeconomic profiles of treatment regimens for field pattern actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 2016;74(5):AB221.	Abstrakt konferencyjny
Segatto MM, Dornelles SIT, Silveira VB, Frantz GO. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. An Bras	Nieadekwatna grupa kontrolna

Referencje	Powód wykluczenia*
Dermatol 2013;88(5):732-8.	
Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. J Drugs Dermatol 2006;5(2):156-9.	Nieadekwatna grupa kontrolna oraz nieadekwatna populacja
Ulrich C. Topical treatment of field cancerization. Cancer Treatment and Research 146, 439-446. 2009	Opracowanie wtórne
Ulrich C, Johannsen A, Rowert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. Eur J Dermatol 2010 Jul;20(4):482-8.	Nieadekwatna populacja (pacjenci po przeszczepach)
Ulrich M, Pellacani G, Ferrandiz C, Lear JT. Evidence for field cancerisation treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid. Eur J Dermatol 2014;24(2):158-67.	Opracowanie wtórne
Van Der Geer S, Krekels GAM. Treatment of actinic keratoses on the dorsum of the hands: ALA-PDT versus diclofenac 3% gel followed by ALA-PDT. A placebo-controlled, double-blind, pilot study. J Dermatol Treat 2009;20(5):259-65.	Nieadekwatna interwencja
Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. PLoS One 2014;9(6):e96829.	Przegląd systematyczny
Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Calzavara-Pinton PG. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. Br J Dermatol 2014 May;170(5):1143-50.	Nieadekwatna grupa kontrolna

*W przypadku podania kilku powodów wykluczenia, w grafie PRISMA wykorzystano powód podany jako pierwszy.

17. Spis tabel

Tabela 1 Przegląd systematyczny – *Gupta 2012* [15] 18

Tabela 2 Przegląd systematyczny – *Pirard 2005* [42] 19

Tabela 3 Przegląd systematyczny – *Jarvis 2003* [20] 20

Tabela 4 Przegląd systematyczny (metaanaliza sieciowa) – *Gupta 2013* [16] 21

Tabela 5 Przegląd systematyczny (metaanaliza sieciowa) – *Vegter 2014* [55] 22

Tabela 6 Przegląd systematyczny – *Nashan 2013* [32] 23

Tabela 7 Przegląd systematyczny – *Micali 2014* [28] 24

Tabela 8 Przegląd systematyczny – *Martin 2012* [27] 25

Tabela 9 Przegląd systematyczny – *Javor 2016* [21] 26

Tabela 10 Badanie wtórne o charakterze poglądowym (*Ulrich 2014*) [52] 27

Tabela 11 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji 30

Tabela 12 Zidentyfikowane badania RCT dla DIK w AK 39

Tabela 13 Metodyka badań (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 41

Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011* 48

Tabela 15 Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach włączonych; DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 50

Tabela 16 Charakterystyka interwencji (DIK vs PL/BSC) 54

Tabela 17 Charakterystyka punktów końcowych 56

Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej (CLNS) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 63

Tabela 19 Wyniki skuteczności klinicznej (TLNS) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 64

Tabela 20 Wyniki skuteczności klinicznej (CLNS) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 66

Tabela 21 Wyniki skuteczności klinicznej (wskaźnik czystości histologicznej zmiany AK); DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*) 67

Tabela 22 Wyniki skuteczności klinicznej (PGII=4, IGII=4) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 68

Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej (PGII, IGII, PGA, SGA) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*) 69

Tabela 24 Wyniki skuteczności klinicznej (redukcja liczby zmian AK) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 71

Tabela 25 Wyniki skuteczności klinicznej (TTS=0) DIK vs PL/BSC (*Rivers 2002*) 72

Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej (wskaźnik *compliance*) DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*) 74

Tabela 27 Wyniki skuteczności w długim okresie *follow-up*: 6 i 12 miesięcy po okresie leczenia (EOT); DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*) 75

Tabela 28 Wyniki bezpieczeństwa (zgony) DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*) 77

Tabela 29 Wyniki bezpieczeństwa (rezygnacje ogółem, rezygnacje z powodu AEs) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 78

Tabela 30 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem, ADR, SAEs) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 80

Tabela 31 Wyniki bezpieczeństwa (zaburzenia skóry i tkanki podskórnej) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 82

Tabela 32 Wyniki bezpieczeństwa (zaburzenia układu nerwowego) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 85

Tabela 33 Wyniki bezpieczeństwa (reakcje w miejscu podania) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 87

Tabela 34 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane w obrębie całego ciała) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 89

Tabela 35 Wyniki bezpieczeństwa (zaburzenia układu oddechowego) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 91

Tabela 36 Wyniki bezpieczeństwa (pozostałe zdarzenia niepożądane) DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*) 92

Tabela 37 Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej dla DIK vs PL/BSC 97

Tabela 38 Podsumowanie oceny bezpieczeństwo dla DIK vs PL/BSC 98

Tabela 39 Metodyka badań (*Nelson 2004, Maltusch 2011, Ortonne 2004*) 101

Tabela 40 Wyniki skuteczności praktycznej dla całkowitej (100%) oraz częściowej (≥75%) odpowiedzi na leczenie: CLNS, TLNS (*Nelson 2004*) 102

Tabela 41 Wyniki skuteczności praktycznej dla redukcji liczby zmian AK określonych jako TLNS i CLNS (*Nelson 2004/2009*) 103

Tabela 42 Wyniki skuteczności praktycznej dla ogólnej oceny korzyści z leczenia DIK w ocenie lekarza (*Nelson 2004*) 103

Tabela 43 Wyniki skuteczności praktycznej dla ogólnej oceny korzyści z leczenia w ocenie lekarza w podgrupach pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania zmian skórnych w skali BSI (*Nelson 2004*) 104

Tabela 44 Wyniki skuteczności praktycznej dla całkowitej liczby zmian AK (*Maltusch 2011*) 104

Tabela 45 Wyniki skuteczności praktycznej dla skuteczności diklofenaku sodu w ocenie pacjenta (*Ortonne 2004*) 105

Tabela 46 Wyniki skuteczności praktycznej dla ogólnej korzyści z leczenia diklofenakiem sodu w ocenie pacjenta (*Ortonne 2004*) 105

Tabela 47 Działania niepożądane zgodne z ChPL [10] 107

Tabela 48 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu *Solacutan®* [10] 109

Tabela 49 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa dla produktu *Solacutan®* [53] 110

Tabela 50 Zdarzenia niepożądane zgłoszone do bazy *DAEN* dla diklofenaku w postaci żelu w leczeniu AK (01.01.1971 r. - 17.08.2016 r.) [4] 112

Tabela 51 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie RCT (*Pflugfelder 2012*) [41] 115

Tabela 52 Metodyka badań (*Cayirli 2013* [9], *Rivers 1997* [44]) 116

Tabela 53 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (*Nelson 2004* [33], *Ortonne 2004* [39], *Cayirli 2013* [9], *Rivers 1997* [44]) 117

Tabela 54 Opis zdarzeń niepożądanych na podstawie opisów przypadków (*case reports*) 118

Tabela 55 *PUBMED* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.) 134

Tabela 56 *Embase* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.) 135

Tabela 57 *COCHRANE* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.) 136

Tabela 58 CRD (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.) 137

Tabela 59 *ClinicalTrials.gov* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.) 138

Tabela 60 *EU Clinical Trials Register* (data ostatniego wyszukiwania 08.11.2016 r.) 138

Tabela 61 Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: EMA, FDA, URPL (data ostatniego wyszukiwania 22.11.2016 r.) 138

Tabela 62 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [18] 143

Tabela 63 Ocena wiarygodności włączonych do analizy głównej badań RCT za pomocą skali JADAD (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 143

Tabela 64 Ocena wiarygodności badania RCT włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa za pomocą skali JADAD (*Pflugfelder 2012*) 144

Tabela 65 Ocena wiarygodności badań wg *Cochrane Handbook* [17] 144

Tabela 66 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE 145

Tabela 67 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej) 148

Tabela 68 Ocena wiarygodności badań wg NICE (*Nelson 2004/2009* [33, 34], *Malutsch 2011* [26], *Ortonne 2004* [39], *Rivers 1997* [44], *Cayirli 2013* [9]) 149

Tabela 69 Kryteria Cook'a 150

Tabela 70 Skala AMSTAR [47, 48] 150

Tabela 71 Ocena przeglądów systematycznych wg. skali AMSTAR (*Gupta 2012, Pirard 2005, Jarvis 2003, Gupta 2013, Vegter 2014, Nashan 2013, Micali 2014, Martin 2012, Javor 2016*) 152

Tabela 72 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [46] 158

Tabela 73 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form* (DCF) 162

Tabela 74 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych 162

Tabela 75 Formularz ekstrakcji danych ciągłych 162

18. Spis diagramów i wykresów

Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 47

Wykres 2 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 47

Wykres 3 Całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 63

Wykres 4 Całkowita odpowiedź na leczenie: CLNS (90-dniowy okres leczenia wraz z *follow-up*); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Stockfleth 2011*) 64

Wykres 5 Całkowita odpowiedź na leczenie: TLNS; DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 65

Wykres 6 Częściowa odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS, ≥75% TLNS); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 66

Wykres 7 Ogólna ocena korzyści z leczenia (PGII=4, IGII=4); DIK vs PL/BSC 69

Wykres 8 Redukcja liczby zmian AK; DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 71

Wykres 9 Zgony; DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 78

Wykres 10 Utraty z badania (rezygnacje ogółem, rezygnacje z powodu AEs); DIK vs PL/BSC 79

Wykres 11 Zdarzenia niepożądane (ogółem, SAEs, ADR); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 81

Wykres 12 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ogółem, świąd); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 83

Wykres 13 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, sucha skóra, rumień, wysypka pęcherzykowa, złuszczanie skóry, owrzodzenie skóry); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 84

Wykres 14 Zaburzenia układu nerwowego (ogółem, parestezje, przeczulica); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 86

Wykres 15 Reakcje w miejscu podania (ogółem, kontaktowe zapalenie skóry, trądzik, podrażnienie, zapalenie); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) 88

Wykres 16 AEs w obrębie całego ciała (ogółem, zespół grypowy, zakażenia, ból głowy); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 90

Wykres 17 Zaburzenia układu oddechowego (ogółem, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli); DIK vs PL/BSC (*Wolf 2001, Rivers 2002*) 91

Wykres 18 Częściowa odpowiedź na leczenie: ≥75% CLNS, ≥75% TLNS (EOT); DIK vs PL/BSC (*Rivers 2002, Wolf 2001*) 153

Wykres 19 Ogólna ocena korzyści z leczenia: PGII, IGII, PGA, SGA (EOT); DIK vs PL/BSC (*Rivers 2002, Wolf 2001, Stockfleth 2011*) 154

Wykres 20 Redukcja zmian AK (EOT); DIK vs PL/BSC (*Rivers 2002, Wolf 2001, Stockfleth 2011*) 154

Wykres 21 Odczucia dotyczące skóry określone przez pacjentów, jako: '*dobre*' lub '*bardzo dobre*' (EOT); DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*) 154

Wykres 22 Ogólna ocena aplikacji zastosowanego leczenia określona przez pacjentów, jako: '*dobra*' lub '*bardzo dobre*' (EOT); DIK vs PL/BSC (*Stockfleth 2011*) 155

Wykres 23 Zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania; DIK vs PL/BSC 155

Wykres 24 Zaburzenia układu pokarmowego; DIK vs PL/BSC 155

Wykres 25 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej; DIK vs PL/BSC 155

Wykres 26 Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania; DIK vs PL/BSC 155
Wykres 27 Pozostałe zdarzenia niepożądane; DIK vs PL/BSC 156

19. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
3. Baza zgłoszeń działań niepożądanych Stany Zjednoczone. baza FAERS. https://www.druginformer.com/search/workbench/?tab=overview.
4. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. Australia. Database of Adverse Event Notifications (DAEN), https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen
5. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. WHO. VigiAccessTM (WHO Uppsala Monitoring Centre). http://www.vigiaccess.org/
6. Baza zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Kanada. Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database; http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php
7. Berker de D., McGregor J.M, Hughes B.R.; Guidelines for the management of actinic keratosis; British Journal od Dermatology, 2007; 156, 222-230
8. Brambilla L, Scoppio B, Bellinvia M. Topical treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. J Plast Dermatol 2006;2(3):31-6.
9. Cayirli M, Kose O, Demiriz M. Clinical, dermoscopic and immunohistochemical assessment of actinic keratoses and evaluation of the effectiveness of diclofenac therapy with immunohistochemical analysis. Arch Dermatol Res 2013 Jul;305(5):389-95.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Solacutan®* (diklofenak sodu). Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.08.2016; data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 08.2016.
11. Cho SY, Singh S, Carton J, Wakelin SH. Bullous pemphigoid associated with the use of topical diclofenac. Clin Exp Dermatol 2012; 37(4):436-7.
12. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR.The relation between systematic reviews and practice guidelines.Ann Intern Med. 1997 Aug 1;127(3):210-6.
13. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses.Australas J Dermatol. 2003 Feb;44(1):40-3.
14. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
15. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12; 12:CD004415. Doi: 10.1002/14651858.CD004415.pub2.
16. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. Br J Dermatol 2013 Aug;169(2):250-9.
17. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011]. http://handbook.cochrane.org/.
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in, Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
19. Jaraczewska Dorota Łucja, Ryś Przemysław, Plisko Robert, Blicharz Magdalena. Wieża statystyki. Menedżer Zdrowia. Październik-listopad 8/2007 str. 56-61.
20. Jarvis B, Figgitt DP. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: A review of its use in patients with actinic keratoses. Am J Clin Dermatol 2003;4(3):203-13.
21. Javor S, Cozzani E, Parodi A. Topical treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel: review of the literature about the cumulative evidence of its efficacy and safety. G Ital Dermatol Venereol 2016 Jun;151(3):275-80.

22. Kerr OA, Kavanagh G, Horn H. Allergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. Contact Dermatitis 2002 Sep;47(3):175.

23. Kleyn CE, Bharati A, King CM. Contact dermatitis from 3 different allergens in SolarazeT« gel. Contact Dermatitis 2004;51(4):215-6.

24. Kowalzick L, Ziegler H. Photoallergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. Contact Dermatitis 2006 Jun;54(6):348-9.

25. Kowalzick L, Ziegler H. Photoallergic contact dermatitis to SolarazeT« gel. Aktuel Dermatol 2006;32(1-2):50-2.

26. Maltusch A, R+Âwert-Huber J, Matthies C, Lange-Asschenfeldt S, Stockfleth E. Modes of action of diclofenac 3%/hyaluronic acid 2.5% in the treatment of actinic keratosis. JDDG J German Soc Dermatol 2011;9(12):1011-7.

27. Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. J Drugs Dermatol 2012 May;11(5):600-8.

28. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Ferraro S, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part II. Clinical applications. J Am Acad Dermatol 2014;70(6):979.

29. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Metaanalyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.

30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol 2009;62:1006–12.

31. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta -Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6). http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=myS0UqH3GdCVhQeAm4CwBA&usg=AFQjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA6OCvJL6YJSjd_lStwVA&bvm=bv.58187178,d.ZG4

32. Nashan D, Meiss F, Muller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses--a systematic review. Eur J Dermatol 2013 Jan;23(1):14-32.

33. Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). J Drugs Dermatol 2004 Jul;3(4):401-7.

34. Nelson C, Rigel D. Long-term Follow up of Diclofenac Sodium 3% In 2.5% Hyaluronic Acid Gel for Actinic Keratosis: One-year Evaluation. J Clin Aesthet Dermatol 2009 Jul;2(7):20-5.

35. NUEVOHTA. Analiza problemu decyzyjnego diklofenaku sodu (*Solacutan®*) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 (praca niepublikowana).

36. NUEVOHTA. Konsultacje z ekspertami medycznymi dotyczące leczenia rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 r.

37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110): http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia.

38. Opublikowany dokument FDA dla produktu Solarase™. Medical Officer Review for NDA (application numer: 21-005): http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P1.pdf; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P2.pdf; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P3.pdf.

39. Ortonne JP. Actinic keratoses: Efficacy, acceptability and compliance of a topical treatment with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Nouv Dermatol 2004;23(8):490-6.

40. Peris K. i wsp., Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patient. JEADV 2016,30, 1077-1084.

41. Pflugfelder A1, Weiter AK, Leiter U, Weide B, Held L, Eigentler TK, Dirschka T, Stockfleth E, Nashan D, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group.Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Jan; 26(1):48-53.

42. Pirard D, Vereecken P, M+ęlot C, Heenen M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: A meta-analysis of the recent studies. Arch Dermatol Res 2005; 297(5):185-9.

43. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y.Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Br J Dermatol. 2002 Jan;146(1):94-100.

44. Rivers JK, McLean DI. An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% Hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. Arch Dermatol 1997;133(10):1239-42.

45. Rivers JK, Wolf J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. Acta Derm Venereol. 2007;87(2):188-9.

46. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.

47. Sharif M.O. i wsp., Systematic Reviews Explained: AMSTAR = How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. OHMD – vol 12 – No.1 – March, 2013, 9-16 http://www.omicsonline.com/open-access/systematic-reviews-explained-amstarhow-to-tell-the-good-from-the-bad-and-the-ugly-2247-2452-12-491.pdf

48. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020.

49. Skala NICE. Quality assessment for Case series. https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2

50. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. Br J Dermatol. 2011 Nov;165(5):1101-8.

51. Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. Eur J Dermatol. 2012 May-Jun;22(3):370-4. doi: 10.1684/ejd.2012.1707.

52. Ulrich M, Pellacani G, Ferrandiz C, Lear JT. Evidence for field cancerisation treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid. Eur J Dermatol. 2014 Mar-Apr;24(2):158-67. doi: 10.1684/ejd.2014.2286.

53. URPL. StreszczenieRmp_37411_Solacutan: Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Solacutan przeznaczone do publicznej wiadomości.

54. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.

55. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. PLoS One 2014;9(6):e96829.

56. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.

57. Werner RN, Stockfleth E. i wsp.: Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version; JEADV 2015, 29, 2069-2079.

58. Włodarkiewicz A, Narbutt J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Reich A, Szepietowski J, Rogowacenie słoneczne – aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Przegląd Dermatologiczny 2014, 101, 156-167.

59. Wolf JE Jr, Rigel DS. Understanding efficacy end-points in studies of field-directed therapy for actinic keratosis. Int J Dermatol. 2013 Sep;52(9):1063-70.

60. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. Int J Dermatol. 2001 Nov;40(11):709-13.

61. Wyniki badania *Stockfleth 2011* opublikowane w rejstrze badań nieopublikowanych *EU Clinical Trials Register* Study synopsis. EudraCT: 2007-003889-18: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003889-18/results; dane opublikowane w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (*www.clinicaltrials.gov*): https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987246?term=NCT00987246&rank=1

62. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Calzavara-Pinton PG. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. British Journal of Dermatology 2014; 170(5): 1143-1150.

63. Rogowacenie słoneczne - problem onkologiczny czy defekt kosmetyczny? Dermatologia Estetyczna. nr 6 (65)/listopad –grudzień 2009. http://www.aktiv-press.2a.pl/pl/7/dermatologia_estetyczna_archiwum_chronologiczne/0/490/rogowacenie_sloneczne__problem_onkologiczny_czy_defekt_kosmetyczny/ [data dostępu: 02.12.2016]

64. Zwierzyńska E, Zawistowska A, Pietrzak B. Farmakologiczne możliwości leczenia rogowacenia słonecznego. Przegląd Dermatologiczny. 2016, 103: 330–336.

20. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanym w tworzenie opracowania	
[redacted]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[redacted]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[redacted]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową
[redacted]	Konsultacje merytoryczne dotyczące leczenia pacjentów z rogowaceniem słonecznym

Data zakończenia analizy: 05.12.2016 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Konflikt interesów:

Raport HTA został sfinansowany przez firmę *SUN-FARM Sp. z o.o.* Innych konfliktów interesów nie odnotowano.