

Analiza problemu decyzyjnego

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

Analiza Problemu Decyzyjnego

1 SPIS TREŚCI

1	SPIS TREŚCI	2
2	INDEKS SKRÓTÓW	4
3	STRESZCZENIE	7
4	CEL ANALIZY	9
5	PROBLEM ZDROWOTNY.....	10
5.1	Definiowanie problem decyzyjnego.....	10
5.2	Etiologia i patogenezą.....	10
5.3	Rozpoznawanie.....	12
5.4	Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	15
5.5	Epidemiologia.....	18
5.5.1	Liczebność populacji docelowej.....	21
5.5.2	Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji.....	22
5.5.3	Obciążenie społeczno-ekonomiczne.....	22
5.6	Aktualne postępowanie medyczne.....	25
5.7	Wytyczne kliniczne.....	26
5.7.1	Wytyczne polskie.....	27
5.7.2	Wytyczne zagraniczne.....	30
5.7.3	Podsumowanie wytycznych klinicznych.....	34
5.8	Wybór populacji docelowej.....	36
6	INTERWENCJA OCENIANA.....	38
6.1	Opis świadczenia.....	38
6.1.1	Mechanizm działania.....	38
6.1.2	Wskazania rejestracyjne.....	38
6.1.3	Wskazanie wnioskowane.....	39
6.1.4	Dawkowanie i sposób podania [23].....	39
6.1.5	Przeciwwskazania.....	39
6.1.6	Działania niepożądane.....	40
6.1.7	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	40
6.1.8	Miejsce stosowanej technologii w terapii AK.....	41
6.1.9	Informacje dotyczące rejestracji leku <i>Solacutan</i> [®]	41
6.2	Rekomendacje refundacyjne dla leku <i>Solacutan</i> [®]	43
6.2.1	Rekomendacje polskie (AOTMiT).....	43
6.2.2	Rekomendacje zagraniczne.....	43
6.2.3	Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji w leczeniu AK.....	44
7	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA.....	47
7.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	47
7.2	Charakterystyka i stan finansowania komparatora.....	49
8	EFEKTY ZDROWOTNE.....	52
9	TYP BADANIA.....	55
10	PODSUMOWANIE.....	56
11	ZAŁĄCZNIKI.....	57
11.1	Fototypy skóry wg skali Fitzpatricka.....	57
11.2	Liczebność populacji docelowej.....	57
11.2.1	Wariant epidemiologiczny.....	58
11.2.2	Wariant mieszany.....	61
11.3	Wytyczne kliniczne.....	64

11.4	Badanie ankietowe w aptekach	72
11.5	Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych.....	74
11.5.1	Imikwimod.....	75
11.5.2	5-fluorouracyl.....	77
11.5.3	Ingenol mebutynianu.....	77
11.5.4	Terapia fotodynamiczna.....	78
11.5.5	Krioterapia, lasery ablacyjne, tyżeczowanie i elektrokoagulacja	79
11.6	Definicje punktów końcowych	80
12	SPIS TABEL	82
13	SPIS DIAGRAMÓW I RYSUNKÓW	84
14	REFERENCJE	85
15	WKŁAD PRACY	90

2 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>	
AIFA	<i>Italian Medicines Agency</i>	
AK	<i>Actinic Keratosis</i>	Rogowacenie słoneczne
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD		Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>	
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>	
BCC	<i>Basal cell carcinoma</i>	Rak podstawnokomórkowy skóry
b.d.		Brak danych
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>	Analiza wpływu na budżet
BID	<i>Two times a day (fac. bis in die)</i>	2 razy dziennie
BSC	<i>Best supportive care</i>	Najlepsze leczenie wspomagające
BSI	<i>Baseline Severity Index</i>	
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	
CEA	<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>	Analiza kosztów-efektywności
CLNS	<i>Cumulative Lesion Number Score</i>	Ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	Współczynnik koszty-użyteczność
DAEN	<i>Database of Adverse Events Notifications</i>	
DIK	<i>Diclofenac Sodium</i>	Diklofenak sodu, diklofenak (<i>fac. diclofenacum natrium</i>)
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia
dn.	<i>Day</i>	Dnia
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>	
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
ESCD	<i>European Society of Contact Dermatitis</i>	
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>	
5-FU	<i>Fluorouracil</i>	Fluorouracyl
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja ds. Żywności i Leków
HA	<i>Hyaluronic acid</i>	Kwas hialuronowy
HAS	<i>The Haute Autorité de Santé</i>	

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
HPV	Human Papilloma Virus	Wirus brodawczaka ludzkiego
HTA	Health Technology Assessment	Ocena Technologii Medycznych
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
IGIT	Investigator Global Improvement Index	Skala oceniająca ogólną ocenę korzyści (satisfakcji) z leczenia według badacza (lekarza)
IMI	Imiquimod	Imikwimod
IRF	Institute For Rational Pharmacotherapy	
JGP		Jednorodne Grupy Pacjentów
KIN	Keratinocytic intraepidermal neoplasia	
KRN		Krajowy Rejestr Nowotworów
LOE	Levels of Evidence	
MAL-PDT	Methyl Aminolevulinate Photodynamic therapy	Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem aminolewulianu metylu
max.	Maximum	Maksymalny
mg		Miligram
msc.	Month	Miesiąc
MZ		Ministerstwo Zdrowia
MZCR	cz. Ministerstvo zdravotnictví	
NA	Not applicable	Nie dotyczy
NAMCS	National Ambulatory Medical Care Survey	
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	
NLPZ		Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMSC	Non-Melanoma Skin Cancer	Nieczerniakowe nowotwory skóry
OCEBM	Oxford Centre for Evidence Based Medicine	
ODDB	Open Drug Database	
OZN	Field cancerization, field effect	Obszar zagrożenia nowotworowego
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	
PDT	Photodynamic therapy	Terapia fotodynamiczna
PGA	Physician's Global Assessment	Skala oceniająca ogólną ocenę korzyści (satisfakcji) z leczenia według badacza (lekarza)
PGII	Patient Global Improvement Index	Skala oceniająca ogólną ocenę korzyści (satisfakcji) z leczenia według pacjenta
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency	
PICOS	Population, intervention, comparators, outcomes, study	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL	Placebo	Placebo
PL/BSC	Placebo and/or best supportive care	Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
POZ		Podstawowa opieka zdrowotna
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	
PTD 2014		Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (wytyczne dotyczące AK opublikowane w 2014 r.)
pts	<i>Patients</i>	Pacjenci
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	Lata życia skorygowane o jakość
QD	<i>fac. quaque die</i>	Raz dziennie
QoL	<i>Quality of Life</i>	Jakość życia
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i>	Rak płaskonabłonkowy, kolczystokomórkowy skóry
SGA	<i>Subject's Global Assessment = Subject's overall assessment of clinical improvement</i>	Skała oceniająca ogólną ocenę korzyści (satisfakcji) z leczenia według pacjenta
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	
SUKL	<i>State Institute for Drug Control</i>	
TLNS	<i>Target Lesion Number Score</i>	Ocena jedynie zrogowaciałych zmian (ognisk) AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym
TLV	<i>szw. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>	
tyg.	<i>Weeks</i>	Tygodni
UVR	<i>Ultraviolet radiation</i>	Promieniowanie ultrafioletowe
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia

3 Streszczenie

<p>Cel opracowania</p>	<p>Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku <i>Solacutan</i>[®] (substancja czynna: 3% diklofenak sodu, żel, 30 mg/g) podawanego miejscowo w leczeniu rogowacenia słonecznego, zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Populację docelową stanowią osoby ≥ 18 r.ż. z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (1. lub 2. stopień w skali Olssena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (ang. <i>field cancerization</i>, <i>field effect</i>, OZN). Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego. [23]</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencję stanowi <i>Solacutan</i>[®] (3% diklofenak sodu, 30 mg/g) należący do grupy: <i>Innych leków dermatologicznych</i> (kod ATC: D11AX18). <i>Solacutan</i>[®] podawany jest w postaci żelu dwa razy na dobę. Wymagana dawka zależy od wielkości zmiany chorobowej. Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm nakłada się 0,5 g żelu. 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. [23] 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. [96]</p>
<p>Komparator</p>	<p>Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMiT [2, 3] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [71]. Ponadto, analizę problemu decyzyjnego dostosowano do aktualnych wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 r. [2]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych. Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (PL/BSC) uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy <i>Solacutan</i>[®]). PL/BSC jest najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, ponieważ zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [57] brak jest refundowanej terapii dla populacji pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN. BSC w przypadku wnioskowanej populacji pacjentów to zazwyczaj preparaty o charakterze zmiękczająco-nawilżającym [14, 54] Zgodnie z opinią ekspertów medycznych pacjentom w Polsce z AK przepisuje się maści recepturowe, które nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia).</p>
<p>Obciążenie społeczno-ekonomiczne</p>	<p>W Polsce problem leczenia pacjentów z AK jest ogromnie bagatelizowany. Obciążenie społeczno-ekonomiczne z perspektywy pacjenta to: brak dostępu do leczenia [57], wysokie koszty terapii nier refundowanych [45], zniechęcenie do leczenia [89, 79], brak wiedzy wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), opóźnienie diagnozy i terapii, brak świadomości choroby [89], obniżona jakość życia, dyskomfort kosmetyczny [82], ryzyko transformacji w raka SCC (lub BCC) [89], natomiast z perspektywy płatnika: koszty leczenia AK oraz koszty hospitalizacji [18]. Analizowana populacja pacjentów (liczne zmiany AK wraz z OZN) od wielu lat nie ma dostępu do skutecznego leczenia rekomendowanego przez polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne. [14, 15, 27, 39, 64, 89] Powyższa niezaspokojona potrzeba społeczna jest nieuzasadniona w kontekście ryzyka przekształcenia się AK w raka piaskonabłonkowego. Pomimo tak częstego występowania tych zmian chorobowych, znajomość obrazu klinicznego i świadomość istoty procesu patologicznego wśród lekarzy POZ jest niewystarczająca, co powoduje opóźnienie diagnozy i terapii. Uzyskane wyniki skłaniają do przemyśleń i uzasadniają konieczność wprowadzenia szkoleń edukacyjnych skierowanych do lekarzy POZ, którzy mają istotnie większy kontakt z pacjentami niż inni specjaliści. Także w społeczeństwie wiedza na temat AK jest bardzo niska. Brak świadomości chorych jest dodatkową przyczyną opóźnienia leczenia. [66, 89]</p>

Punkty końcowe

Punkty końcowe analizy klinicznej:

- Całkowita odpowiedź na leczenie: CLNS i TLNS;
- Częściowa odpowiedź na leczenie ($\geq 75\%$ CLNS oraz $\geq 75\%$ TLNS);
- Redukcja liczby zmian AK;
- Jakość życia (DLQI);
- Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII, SGA) lub badacza (IGII, PGA);
- Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*);
- Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie;
- Nawrót choroby;
- Zgony;
- Zdarzenia/działania niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach);
- Utraty pacjentów z badania.

Punkty końcowe analizy ekonomicznej:

- Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);
- Inkrementalny współczynnik koszt/żyteczność (ICUR).

Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ);
- Wpływ na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorcy;
- Wpływ na budżet świadczeniobiorcy (pacjenta z powodu współpłacenia za leki);
- Organizacja systemu ochrony zdrowia;
- Aspekty etyczne i społeczne

Punkty końcowe analizy efektywności klinicznej zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów medycznych [54], wytycznych metodologicznych FDA [90], a także wyników prezentowanych w przeglądach systematycznych [34, 35, 49] oraz badaniach klinicznych.

Efektywność kliniczną oceniono po okresie obserwacji wynoszącym ≥ 30 dni po zakończeniu leczenia trwającego 60-90 dni.

Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone, randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględniane dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Ponadto, zostaną przeszukane 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 włączone będą również długoterminowe badania RCT (okres leczenia dłuższy niż zalecany w ChPL wnioskowanego leku, tj. powyżej 90 dni) przeprowadzone na dużej populacji pacjentów (> 100 pts. na grupę) oraz badania obserwacyjne i/lub postmarketingowe, analizy serii przypadków (*case reports*) analizujące DIK w populacji AK.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej uwzględnione będą badania obserwacyjne (prospektywne oraz retrospektywne, postmarketingowe) analizujące DIK w leczeniu wielu zmian rogowacenia słonecznego.

4 Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu raportu HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *Solacutan*[®] (diklofenak sodu, 30 mg/g, żel) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Analiza problemu decyzyjnego stanowi zatem swoisty protokół do analiz klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

Problem decyzyjny opracowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne/punkty końcowe, które będą przedmiotem oceny w ramach raportu HTA. Ponadto analizę problemu decyzyjnego dostosowano do aktualnych wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 r. [2]

Określając poszczególne elementy schematu PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia we wnioskach o refundację [71] – minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego ze szczególnym uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie problemu decyzyjnego zgodnie z praktyką kliniczną leczenia rogowacenia słonecznego 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 [54]. 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 Problem zdrowotny

5.1 Definiowanie problem decyzyjnego

ICD-10: L.57.0 – Rogowacenie związane z promieniowaniem słonecznym

Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis*, AK) zwane również rogowaceniem starczym (ang. *keratosis senilis*) to zmiany pojawiające się najczęściej u ludzi starszych rasy kaukaskiej, charakteryzujące się występowaniem zmian hiperkeratotycznych na podłożu skóry uszkodzonej wskutek działania promieni ultrafioletowych (ang. *photodamaged skin*). Zmiany rzadko występują pojedynczo, najczęściej obserwuje się kilka do kilkunastu ognisk AK u jednego pacjenta. [89]

AK jest chorobą, która od wieków budzi zainteresowanie dermatologów. Zarówno definicja, jak i poglądy na temat etiopatogenezy zmieniały się na przełomie lat. Kiedyś rogowacenie słoneczne zaliczano do stanów przednowotworowych, obecnie zmiany te są uznawane za raka kolczystokomórkowego *in situ* (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC). [66, 89]

Wraz z ustanowieniem w 1995 r. przez Ackerman'a aktualnie obowiązującej definicji AK stwierdzono, że nie istnieje granica między rogowaceniem słonecznym, a rakiem kolczystokomórkowym i są one raczej jedną chorobą na różnym etapie. [66]

Polskie wytyczne kliniczne (PTD 2014) wskazują, że rogowacenie słoneczne stanowi coraz większy problem w codziennej praktyce dermatologicznej. Zmiana koncepcji postrzegania AK, jako przede wszystkim ognisk mogących stanowić punkt wyjścia nowotworów skóry powinna skłonić dermatologów do holistycznego podejścia do problemu, stosowania odpowiedniego leczenia z uwzględnieniem obszaru zagrożenia nowotworowego (ang. *field cancerization*, *field effect*, OZN) oraz przede wszystkim szerzenia profilaktyki. [89]

5.2 Etiologia i patogeneza

Rogowacenie słoneczne uznaje się za jednostkę chorobową spowodowaną przewlekłą ekspozycją na promieniowanie słoneczne. [66]

Główną przyczyną AK jest promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet radiation*, UVR), w którym największe właściwości uszkodzające mają fale UVA i UVB. Promieniowanie UVA oddziałuje na komórki głębokich warstw skóry właściwej, melanocyty i keratynocyty znajdujące się w warstwie podstawnej

oraz komórki rozrodcze różnicujące się w kierunku powierzchniowych warstw naskórka. Z kolei promieniowanie UVB, uszkadzając DNA w komórkach naskórka oraz wywołując immunosupresję i mutacje genowe, wpływa głównie na keratynocyty i komórki Langerhansa. [96]

Kolejnym ważnym elementem skórnej fotokancerogenezy jest inaktywacja białka supresorowego p53 zachodząca pod wpływem działania promieni UVB. Niezmienione funkcjonalnie białko p53 ma działanie, protekcyjne przed uszkodzeniem genomu pod wpływem UVR. [89] Mutacje w genie p53 wykazano w ponad 90% wszystkich badanych SCC. [89]

Dodatkowo, promieniowanie UVR wywołuje efekt immunosupresyjny, nasila ekspresję prostaglandyn, cyklooksigenazy 2 oraz wydzielanie cytokinin prozapalnych i przeciwzapalnej IL-10, a także indukuje generację limfocytów T regulatorowych.

Wszystkie elementy podlegające dysregulacji pod wpływem UVR (zapalenia, stres oksydacyjny, upośledzenie apoptozy, miejscowa immunosupresja, dysregulacja cyklu komórkowego) sprzyjają powstawaniu środowiska promującego rozwój guza. [89]

W badaniach dotyczących patogenezy AK jednoznacznie wykazano, że jest ono początkową formą, która inicjuje pewną sekwencję zmian chorobowych powstających w obrębie skóry uszkodzonej przez promieniowanie słoneczne. [96]

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka możemy podzielić na modyfikowalne oraz niemodyfikowalne. Zdecydowana większość czynników ryzyka rozwoju AK należy do grupy czynników niemodyfikowalnych, przez co skuteczna prewencja oraz leczenie już istniejących zmian zyskuje na szczególnym znaczeniu.

Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju AK zalicza się:

- Starszy wiek;
- Płeć męską;
- Przewlekłe narażenie na promieniowanie ultrafioletowe;
- Jasną, piegowatą skórę łatwo ulegającą oparzeniom słonecznym i niski fototyp skóry (I i II wg. skali Fitzpatricka; załącznik 11.1);
- Oczy jasnego koloru, rude lub blond włosy;
- Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych (pacjenci po przeszczepach organów);
- Miejsce zamieszkania w strefach geograficznych okołorównikowych;
- Narażenie na środki chemiczne np. arsen. [66, 89, 96]

Rogowacenie słoneczne łatwiej rozwija się u osób dotkniętych uwarunkowanymi genetycznie chorobami skóry, takimi jak: albinizm, skóra pergaminowata i barwnikowa. [96]

Dodatkowym czynnikiem zaangażowanym w rozwój AK jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*, HPV). Mechanizm oddziaływania HPV na AK nie jest do końca poznany, wiadomo natomiast, że białko E6 HPV posiada zdolność do obniżania ekspresji białka Bak, które stanowi jedno z głównych białek odpowiedzialnych za regulowanie procesu apoptozy. [89, 96]

Obecnie nie zidentyfikowano jednoznacznie cech klinicznych wskazujących na ogniska AK predysponujące do rozwoju formy złośliwej (inwazyjnego raka). Wśród czynników wytypowanych przez *Quaedvlieg'a* wymieniono:

- Naciek lub zapalenie;
- Duża średnica zmiany (powyżej 1 cm);
- Nagły wzrost zmiany;
- Krwawienie, rumień, owrzodzenie;
- Duża liczba zmian. [89]

Ponadto, w tabeli poniżej przedstawiono wymienione przez polskie wytyczne PTD 2014 [89] czynniki ryzyka rozwoju raka SCC powstającego z ogniska rogowacenia słonecznego.

Tabela 1 Czynniki ryzyka rozwoju SCC powstającego z ogniska rogowacenia słonecznego [89]

Czynniki ryzyka rozwoju SCC powstającego z ogniska AK		
Obraz kliniczny	Lokalizacja nasilonego uszkodzenia skóry	Leki, choroby
Zmiana hiperkeratotyczna	Czerwień wargowa	Leki immunosupresyjne
Stany zapalne	Małżowina uszna	Leki fototoksyczne
Liczne zmiany	Kończyny dolne	Chłoniaki
Duża średnica zmiany		Białaczki
Owrzodzenie		
Naciek		
Przebarwienie		
Nagła zmiana w wyglądzie zmiany		
Krwawienia		

5.3 Rozpoznawanie

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTD 2014 rozpoznanie rogowacenia słonecznego następuje na podstawie obrazu klinicznego, a w szerokiej diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę m.in.: plamy soczewicowate, brodawki łojotokowe, postać krążkową tocznia rumieniowatego, brodawki

wirusowe, znamię brodawkujące, warty dyskeratoma, rogowiaka kolczystokomórkowego i choroby Bowena. [89]

Ostatecznie potwierdzenie AK rozstrzyga badania histologiczne, które wykazuje pewną atypię komórek naskórka z zachowaniem granicy skórno-naskórkowej. [89, 66, 96]

Kryteria rozpoznania (skale i klasyfikacje)

W celu rozpoznania AK stosuje się ocenę kliniczną i/lub histologiczną. Ocena kliniczna stopnia zaawansowania zmian AK jest najczęściej dokonywana za pomocą 4-punktowej skali Olsena opracowanej w 1991 r. [61]

Szczegółowe dane dotyczące ww. skali przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2 Klasyfikacja stopnia nasilenia AK według skali Olsena¹ [61]

Stopień	Kliniczny opis stopnia nasilenia
0 (brak)	Brak widocznych i wyczuwalnych zmian rogowacenia słonecznego.
I (łagodne)	Płaskie, różowe plamki bez oznak nadmiernego rogowacenia i rumienia, lekko wyczuwalne dotykiem, zmiany rogowacenia słonecznego bardziej wyczuwalne niż widoczne.
II (umiarkowane)	Grudki o barwie różowej do czerwonej oraz rumieniowe płytki z hiperkeratotyczną powierzchnią, umiarkowanie zgrubiałe ognisko rogowacenia słonecznego, dobrze widoczne i wyczuwalne.
III (nasilone)	Bardzo zgrubiałe ogniska i/lub niebudzące wątpliwości ogniska rogowacenia słonecznego.

Według ankietowanych ekspertów medycznych oraz danych zawartych w badaniach i/lub przeglądach systematycznych skala BSI (ang. *Baseline Severity Index*, BSI) jest równoważna skali Olsena. Są to skale opisowo-wzrokowe, bazujące na subiektywnej ocenie lekarza, wynikającej z jego praktyki oraz doświadczenia. [54] Opis skali BSI przedstawiono poniżej.

Tabela 3 Klasyfikacja stopnia nasilenia AK według skali BSI [31, 91]

Stopień	Kliniczny opis stopnia nasilenia
0 (brak)	Brak zmian związanych z AK w ocenie wzrokowej.
I (łagodne)	Zmiany związane z AK wyraźnie widoczne w ocenie wzrokowej.
II (umiarkowane)	Zmiany związane z AK wyraźnie widoczne w ocenie wzrokowej, obecne są małe i średnio grube zmiany lub kilka dużych, grubych i szorstkich zmian.
III (nasilone/ ciężkie)	Zmiany związane z AK wyraźnie widoczne i wyczuwalne w ściśle określonych granicach, zmiany są liczne i grube oraz wykazują cechy przerostowe.

¹http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002204/WC500120044.pdf

Natomiast, w ocenie histopatologicznej stopnia zaawansowania AK wykorzystuje się trójstopniową klasyfikację KIN (ang. *keratinocytic intraepidermal neoplasia*) wykorzystującą zarówno ocenę na podstawie cech klinicznych, jak i histopatologicznych.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 4 Klasyfikacja AK według skali KIN [66, 89]

Stopień	Charakterystyka skali KIN
KIN I	Zmiany subkliniczne, niekiedy plamy brunatno-czerwone, bez powierzchniowej szorstkości, w obrazie histopatologicznym pojawiają się dyskretne zaburzenia w postaci hiperchromatycznych jąder o nieregularnym obrysie, niektóre komórki mogą wykazywać utratę polaryzacji jąder, cytoplazma ma wzmożoną zasado- i kwasochłonność, nie obserwuje się hiper- i parakeratozy.
KIN II	Szorstkie, hiperkeratocytyczne zmiany, w obrazie histopatologicznym towarzyszy im ogniskowa proliferacja atypowych keratynocytów, która obejmuje 2/3 naskórka, zmiany morfologiczne w warstwie podstawnej i ponadpodstawnej są bardziej wyraźne niż w KIN I.
KIN III	W obrazie klinicznym przeważają brunatno-czerwone złuszczone się w blaszki w obrębie skóry uszkodzonej posłonecznie, w obrazie histopatologicznym atypowe keratynocyty obecne są we wszystkich warstwach naskórka oraz przydatkach skóry.

W badaniach klinicznych wymieniana jest także klasyfikacja *Roewerta-Hubera*, która ocenia rógowacenie słoneczne, jako nowotwór SCC *in situ* według trzech stopni. Charakterystyka skali została zamieszczona w poniższej tabeli.

Tabela 5 Klasyfikacja *Roewerta-Hubera* oceniająca AK, jako nowotwór SCC *in situ* [76]

Stopień	Kliniczny opis stopnia nasilenia
AK I	Obecne atypowe keratynocyty w warstwie podstawnej i ponadpodstawnej naskórka.
AK II	Atypowe keratynocyty rozciągają się do dolnych dwóch trzecich warstwy naskórka.
AK III	Składa się z atypowych keratynocytów, które rozwijają się w ponad dwóch trzecich z pełnej grubości naskórka.

Należy podkreślić, iż badanie histopatologiczne jest zalecane w przypadku zmian o dużej średnicy, ostrozapalnych, krwawiących oraz dających objawy podmiotowe głównie w postaci świądu i przeczulicy skóry. [66, 76, 89]

Odnaleziono dane dotyczące korelacji pomiędzy diagnozą postawioną na podstawie klinicznej skali Olsena, a diagnozą postawioną na podstawie histologicznej skali *Roewerta-Hubera*. Na podstawie wyników badania *Schmitz 2016* nie zidentyfikowano korelacji (zależności) pomiędzy porównywanymi skalami. Biorąc pod uwagę, iż ocena kliniczna często nie jest zgodna z oceną histologiczną i na jej podstawie nie da oszacować się ryzyka wystąpienia nowotworu, autorzy zalecają leczenie każdej zmiany wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. [76]

5.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i histopatologiczny

W obrazie klinicznym AK początkowo występują brązowe lub czerwone plamy, czasem o zrogowaciałej powierzchni, natomiast w późniejszej fazie pojawiają się różowoczerwone ogniska przykryte żółtoszarawą, zgrubiałą warstwą rogową. [96]

Typowy obraz kliniczny AK charakteryzuje się obecnością czerwono-żółtych nawarstwień hiperkeratotycznych o szorstkiej powierzchni. [89]

Ogniska mogą być pojedyncze lub mnogie. Zmiany mają wielkość od kilku milimetrów do 2-3 cm, często na niewielkim obszarze występuje kilka ognisk. Zmiany występują na odsłoniętych częściach skóry, takich jak skronie, nos, czoło, szyja i grzbiety rąk. [66, 89, 96]

Szczególną postacią AK jest róg skóry (łac. *cornu cutaneum*) mający postać wyniosłego, twardego, stożkowatego tworzywa z keratyny o różnej wielkości, barwy szarobrunatnej o nierównej powierzchni. [66]

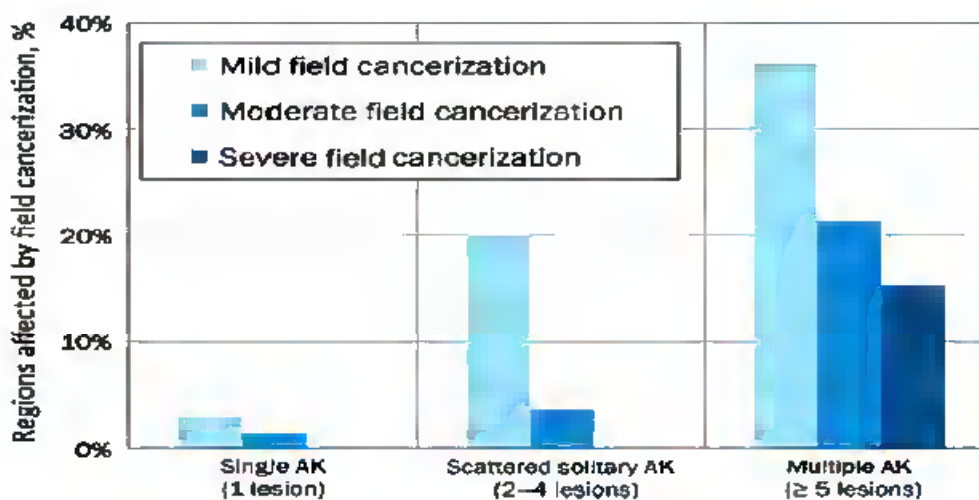
Histopatologicznie AK charakteryzuje się zaburzeniem funkcji dojrzewania keratynocytów i występowaniem atypowych komórek w warstwie podstawnej naskórka. Obserwuje się hiperkeratozę naskórka, w której atypowe jądra są powiększone, nieregularne i hiperchromatyczne. W zależności od przewagi zmian patomorfologicznych rozróżnia się postać zanikową, hiperkeratotyczną, bowenoidną, akantolityczną, lichenoidalną, barwnikową. [66, 89]

Fundamentalne znaczenie ma fakt, że widoczne klinicznie AK i subkliniczne ogniska AK mogą ewoluować do inwazyjnego raka. Subkliniczne AK mogą powstawać w krótkim czasie z całkowicie „normalnych” morfologicznie keratynocytów. [89]

Uważa się, że w keratynocytach w obrębie obszaru zagrożenia nowotworowego występują zmiany genetyczne zwiększające potencjał rozwoju zmian nowotworowych. [89] Z tego też powodu leczenie obejmuje nie tylko zmiany typu AK, lecz także szersze pole skóry, które stanowi potencjalny obszar narażenia nowotworowego.

Obszar zagrożenia nowotworowego cechuje się widocznymi, subklinicznymi i całkowicie morfologicznie niezmiennymi polami w naskórku uszkodzonym przez działanie UVR. [89]

Jest to zatem obszar skóry, w którym mnogie zmiany rogowacenia słonecznego są otoczone w ograniczonym zakresie obszarem uszkodzenia aktywniczego i spowodowanego promieniami słonecznymi. Poniżej przedstawiono częstość występowania OZN w zależności od liczby ognisk AK.



Rysunek 1 Częstość występowania OZN w zależności od liczby zmian [29]

Koncepcja leczenia OZN nie jest nowa. Powstała w latach 50. ubiegłego wieku i wynikała z obserwacji, że w marginesach usuwanych raków płaskonabłonkowych znajduje się obszar mniej lub bardziej wyraźnych cech dysplazji nabłonka. Hipoteza ta była oparta na klasycznych cechach histopatologicznych. [89]

Przebieg naturalny choroby

Rogowacenie słoneczne stanowi początkową formę, która inicjuje pewną sekwencję zmian chorobowych powstających w obrębie skóry uszkodzonej przez promieniowanie słoneczne. W skórze uszkodzonej przez UVR występują licznie zmutowane komórki i w konsekwencji dochodzi do niekontrolowanej proliferacji atypowych keratynocytów. [89, 96]

Tego typu zmiany posłoneczne mogą ulec samoistnej regresji, pozostać w formie niezmienionej przez wiele lat albo uleć progresji do raka kolczysto- lub podstawnkomórkowego. Koncepcja ta spowodowała nowe podejście terapeutyczne i wprowadzenie nowych metod leczenia AK (leczenie wszystkich zmian wraz z OZN). [89, 96]

Częstość spontanicznej regresji zmian typu AK w ciągu jednego roku oceniana jest w literaturze na 15-25%. [27, 46, 89]

Każda choroba dermatologiczna, która w widoczny sposób zmienia wygląd skóry, powoduje reakcję psychologiczną pacjenta oraz może mieć wpływ na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia.

Obserwacyjne typu *cross-sectional* badanie *Tennvall 2015* [82] wskazuje, że obecność zmian AK na skórze twarzy, owłosionej skórze głowy czy zewnętrznej powierzchni dłoni stanowi przyczynę pojawiania się u pacjenta dyskomfortu kosmetycznego. Zmiany te mogą powodować ból, krwawienie, jak również dyskomfort związany z noszeniem odzieży. W związku z powyższym, rogowacenie słoneczne wpływa nie tylko na jakość życia związaną z postrzeganiem samego siebie, ale również ma wpływ na dobre samopoczucie (ang. *well-being*). Na podstawie kwestionariusza AKQoL (ang. *Actinic Keratosis Quality of Life*) pokazano, że omawiane schorzenie ma największy wpływ na domenę życia związaną z emocjami. [82] Osoby ze zmianami skórnymi postrzegają siebie, jako mniej atrakcyjne, mają zaniżoną samoocenę.

Z drugiej jednak strony, polskie wytyczne PTD 2014 wskazują, że po zdiagnozowaniu ognisk AK chorzy nie nalegają na szybszą terapię, gdyż postrzegają te zmiany, jako „mało groźne”, niemające wpływu na ogólny stan zdrowia. [89]

Proces monitorowania przebiegu choroby (wg wytycznych PTD 2014) uzależniony jest od indywidualnej decyzji lekarza (dermatologa). Część lekarzy zaleca obserwację zmian i niepodejmowanie leczenia, inni skupiają się na terapii widocznych ognisk AK lub podejmują leczenie szerszego pola skóry z uszkodzeniami słonecznymi oraz AK, czyli leczenia tzw. obszarów zagrożenia nowotworowego. [89]

Wg opinii ekspertów medycznych pacjenci stosujący miejscowe leczenie zgłaszają się na wizyty w poradni dermatologicznej udzielanej w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. [54] Natomiast z uwagą na fakt, iż część zmian AK ulega progresji do SCC, chorzy ci powinni być regularnie badani pod kątem obecności zmian nowotworowych nie tylko przez dermatologów, lecz także przez lekarzy POZ (wytyczne PTD 2014 oraz *American Cancer Society*). [89]

Mając na uwadze powyższe, nadrzędnym celem leczenia jest uzyskanie przez pacjenta odpowiedzi na leczenie, czyli usunięcie wszystkich zmian AK (100% lub $\geq 75\%$ czystość skóry), zarówno tych widocznych, jak i niewidocznych (w ramach obszaru zagrożenia nowotworowego). Jedynie smarując całą powierzchnię, a nie tylko zmianę AK, jesteśmy w stanie uzyskać trwały efekt terapeutyczny. Nawrotowy charakter rogowacenia słonecznego jest uzależniony od zastosowanej metody leczenia.

Rokowanie i powikłania

Postęp rozwoju AK uzależniony jest od kierunku, w którym pójdą zmiany. Kierunek zmian został przedstawiony w rozdziale dotyczącym przebiegu naturalnego choroby. W przypadku przekształcenia się AK w inwazyjną postać SCC należy mieć na uwadze możliwość rozwoju przerzutów. Ryzyko rozwoju przerzutów z SCC jest wprawdzie niskie, ale nie można bagatelizować tego problemu. Wśród czynników ryzyka przerzutowości możemy wymienić m.in. dużą średnicę zmiany, lokalizację okołoszną, niskie zróżnicowanie guza i naciekanie włókien nerwowych. [89]

Ryzyko progresji AK do SCC nie zostało jednoznacznie określone. Ryzyko progresji pojedynczej zmiany AK do SCC mieści się w zakresie od 1% do 10% w ciągu 10 lat. U chorych mających wiele ognisk AK odsetek ten jest większy i wynosi 0,15–80% w ciągu 1 roku. [89]

Mimo, że wciąż nie określono jednoznacznie prawdopodobieństwa transformacji pojedynczego ogniska AK w formę bardziej inwazyjną, to jednak jest bezsporne, że SCC powstaje z ognisk wcześniej diagnozowanych, jako AK bądź w obrębie obszaru skóry, na której stwierdzono AK, a częstość takiej transformacji wynosi nawet 65%–97%. [89]

Nie zidentyfikowano jednoznacznych objawów, które można by określić, jako powikłania AK. Nie mniej jednak mogą pojawić się objawy, które będą wymagać natychmiastowej konsultacji lekarskiej takie jak: ostre zapalenie, krwawienie, dające wrażenie przeczulicy i świądu. [89]

5.5 Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania AK są zróżnicowane. Rogowacenie słoneczne jest bardzo powszechne i dotyczy około 50% populacji na świecie. [66]

Występowanie ognisk AK zależy w dużej mierze od regionu świata (odległość od równika) oraz wieku pacjenta. [89] Zdecydowanie więcej przypadków zachorowań notuje się w populacjach zamieszkujących regiony okołorównikowe. Badania epidemiologiczne wskazują, że mężczyźni są bardziej narażeni na powstanie zmian niż kobiety. Prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym pobytem mężczyzn na słońcu. Pacjenci po transplantacjach organów są również bardziej podatni ze względu na terapie immunosupresyjne, którym są poddawani. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia AK jest u nich ok. 250 razy wyższe niż w zdrowej populacji. [66]

Częstość występowania rógowacenia słonecznego w Anglii szacuje się na 15,4% i 34% u mężczyzn w 4. oraz 7. dekadzie życia oraz odpowiednio u kobiet na 5,9% oraz 18,2%. Zgodnie z danymi podanymi przez *Society for Investigative Dermatology* w 1995 r. z powodu rógowacenia słonecznego zgłosiło się 4,7 mln pacjentów, a w 2000 r. już 5,2 mln, co świadczy o dynamicznym wzroście zachorowań. [89]

Na podstawie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet [56], nie zidentyfikowano polskich wskaźników epidemiologicznych (w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku) odnoszących się do polskiej populacji. Z tego względu wyszukiwanie/selekcję badań epidemiologicznych rozszerzono o badania przeprowadzone na populacji europejskiej (ze szczególnym naciskiem na podobną strefę nasłonecznienia).

W oszacowaniu wielkości populacji polskiej z rógowaceniem słonecznym planowano wykorzystać również dane z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych [43]. Nowotwory skóry, w szczególności *in situ* (rógowacenie słoneczne może zostać oznaczone kodem ICD-10 D04 *Rak in situ skóry* [54]) często nie są zgłaszane do rejestrów pacjentów, a szacowany odsetek niedoszacowań w tego typu bazach dla BCC oraz SCC wynosi od 30-50% [50]. Niemelanocytowe nowotwory skóry NMSC *in situ* (D04), obejmują w oszacowaniach oprócz AK również chorobę *Bowena*. W rejestrze nie są również przedstawione dane dla wskazania L57.0, czyli rógowacenie związane z promieniowaniem słonecznym. Z tego względu zrezygnowano z oszacowania populacji w oparciu o dane rejestrowane w Krajowej Bazie danych Nowotworowych.

Ostatecznie do analizy włączono 3 aktualne badania o wiarygodnej metodyce, przeprowadzone w Niemczech, Danii oraz Austrii, czyli krajach o podobnym do Polski nasłonecznieniu. Szczegółowe informacje dotyczące wyszukiwania oraz kryteriów włączenia publikacji przedstawiono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet. [56]

Charakterystykę badań, które będą stanowić podstawę do kalkulacji, wraz z oceną ich wiarygodności zestawiono poniżej.

Tabela 6 Ocena wiarygodności wewnętrznej oraz zewnętrznej badań stanowiących podstawę do oszacowania populacji docelowej

Parametr	Kryteria	Komentarz
Możliwość odniesienia do polskiej populacji – kryterium szerokość geograficzna (54° 50' - 49° 00' N)		
Niemcy [75]	55° 03'N - 47° 16'N	Zbliżona szerokość geograficzna
Dania [29]	57° 44'N, - 54° 33'N	Zbliżona szerokość geograficzna
Austria [28]	49° 01'N - 46° 22'N	Podobna szerokość geograficzna
Aktualność danych		
Niemcy [75]	2002-2011	Aktualne (zwłaszcza badanie 2 oraz 3)
Dania [29]	2012	Aktualne
Austria [28]	2011	Aktualne
Ocena metodyk		
Niemcy [75]	3 równoległe badania: kohorta 90 880 pracowników w wieku 16-70 lat, analiza bazy ubezpieczeniowej z 6,1 milionem osób, oraz analiza bazy dermatologów (SHI) z 9,6 miliona pacjentów.	Badanie wiarygodne, na reprezentatywnej grupie, z podejściem wielomodelowym.
Dania [29]	Wieloośrodkowe, badanie nieinterwencyjne (10 ośrodków), którego celem jest kliniczny opis pacjentów z AK oraz ocena praktyki klinicznej. Badanie to zostało wykorzystane również w analizie ekonomicznej dla leku Solacutan® (dane dotyczące użyteczności).	Badanie wiarygodne, na próbie 312 pacjentów powyżej 18 roku życia z AK.
Austria [28]	Badanie z wykorzystaniem 48 poradni dermatologicznych w Austrii, wybranych losowo z wykorzystaniem randomizacji z 235 ośrodków, w celu uniknięcia błędu selekcji (selection bias). Pacjenci poradni (niekoniecznie leczeni na AK) byli poddawani badaniu na obecność AK.	Możliwość odniesienia wysoka. System ubezpieczeniowy, podobny do Polski; konieczne skierowanie od lekarza 1 kontaktu. Ograniczenie: populacja powyżej 30 roku życia (średnia jednak zbliżona do badań klinicznych; 61 lat (15,7), co biorąc pod uwagę wzrost zapadalności wraz z wiekiem będzie założeniem konserwatywnym.

W tabeli poniżej zamieszczono zidentyfikowane parametry epidemiologiczne, które następnie zostały wykorzystane do oszacowania populacji docelowej.

Tabela 7 Zidentyfikowane parametry epidemiologiczne

Parametr	Kraj	Zakres	Wartość	Źródła danych
Rozpowszechnienie AK (chorobowość)	Niemcy	1,80%-2,66%	2,23%	[75]
Częstość występowania liczących zmian, czyli <i>multiple</i>	Dania	-	38,58%	[29]
Częstość występowania GRADE 1 oraz 2 (typ dominujący u <i>multiple</i>)	Dania	-	85,20%	[29]
Częstość występowania ŌŻN (u <i>multiple</i>)	Dania	-	72,96%	[29]
Rozpowszechnienie AK (chorobowość) w populacji pacjentów korzystających z parady dermatologa	Austria	-	31,00%	[28]

Parametr	Kraj	Zakres	Wartość	Źródła danych
Rozpowszechnienie AK wg grup wiekowych*				
Wiek 18-29	Niemcy	0,00%-0,15%	0,07%	[75]
Wiek 30-39		0,15%-0,15%	0,15%	
Wiek 40-49		0,36%-0,84%	0,60%	
Wiek 50-59		1,14%-3,85%	2,50%	
Wiek 60-69		4,07%-11,40%	7,74%	
Wiek >70		-	7,27%	

* dane czytane z wykresu za pomocą programu GetData Graph Digitizer®

5.5.1 Liczebność populacji docelowej

Dostępne dane epidemiologiczne oraz NFZ umożliwiły oszacowanie populacji docelowej w dwóch wariantach: epidemiologicznym oraz mieszanym (tj. epidemiologicznym z wykorzystaniem danych NFZ).

Szczegółowe dane dotyczące wykorzystanych wariantów przedstawiono w załączniku 11.2.

Ponieważ celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest przedstawienie oszacowań jak najbardziej wiarygodnych i precyzyjnych, zdecydowano się na wykorzystanie, jako wariantu podstawowego w analizie BIA, oszacowań z wykorzystaniem danych NFZ dotyczących częstości korzystania z poradni dermatologicznych. Należy zwrócić uwagę, że liczebności (wartości średnie) uzyskane w obydwu wariantach są bardzo zbliżone, co jest mocnym argumentem za wiarygodnością przeprowadzonych kalkulacji. Do scenariusza minimalnego i maksymalnego wybrano natomiast oszacowania uzyskane dla wariantu epidemiologicznego (rozzut wyniku z chorobowości, natomiast w przypadku wariantu mieszanego rozrzut wyniku z prognoz na podstawie linii trendu dla liczby osób korzystających z porady u dermatologa).

Tabela 8 Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2016	203 796	139 752	269 290
2017	217 096	142 858	273 310
2018	226 532	146 021	276 830

5.5.2 Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

W tabeli poniżej zamieszczono zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej. Szczegółowe informacje o sposobie oszacowania populacji docelowej znajdują się w analizie wpływu na budżet [56].

Tabela 9 Liczebność populacji docelowej

Parametr	2016	2017	2018	Źródła danych
Liczebność populacji docelowej, w których wnioskowana technologia może być stosowana (wartości średnie)	686 438	698 396	709 612	(32) (75)
Wariant podstawowy				
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku	2016	2017	2018	
	203 796	217 096	226 532	
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2016	2017	2018	
	0	0	0	
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	2017	2018		
	65 129	90 613		

5.5.3 Obciążenie społeczno-ekonomiczne

W Polsce problem leczenia pacjentów z AK jest ogromnie bagatelizowany. Analizowana populacja pacjentów (liczne zmiany AK wraz z OZN) od wielu lat nie ma 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 te zmiany, jako problem onkologiczny i w każdym przypadku podejmować odpowiednią diagnostykę oraz leczenie. [70]

Nie zidentyfikowano bezpośrednich danych polskich dotyczących oceny rogowacenia słonecznego z perspektywy zdrowia publicznego w zakresie obciążenia społeczno-ekonomicznego. Z tego względu uwzględniono dane europejskie. Na brak badań dotyczących naszego kraju w zakresie analizowanej jednostki chorobowej zwracają uwagę autorzy aktualnych polskich wytycznych (PTD 2014).

Brak rejestrów oraz szczegółowych badań dotyczących analizowanej jednostki chorobowej wynika z faktu, iż w Polsce rogowacenie słoneczne w dalszym ciągu traktuje się, jako defekt kosmetyczny, a nie potencjalny problem onkologiczny.

Perspektywa pacjenta (kontekst etyczny):

1. Brak dostępu do leczenia: pacjenci w Polsce są pozbawieni dostępu do efektywnych miejscowych terapii stosowanych w leczeniu wielu zmian AK wraz z przyległym obszarem zagrożenia nowotworowego.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [57] oraz opinią ekspertów medycznych [54] nie ma aktualnie refundowanej terapii dla wnioskowanej populacji pacjentów zalecanej przez wytyczne kliniczne.

Obecnie w Polsce refundowane są wyłącznie metody destrukcyjne, np. krioterapia dedykowane leczeniu pojedynczych zmian u pacjentów z grupy niskiego ryzyka (niewielka liczba zmian).

2. Wysokie koszty terapii nierefundowanych: populacja pacjentów z rogowaceniem słonecznym to najczęściej osoby starsze będące na emeryturze, które z własnego budżetu nie są w stanie zapewnić sobie dostępu do skutecznego leczenia (tj. pokryć kosztów leczenia) z uwagi na ich bardzo wysokie koszty:

- Aldara 5% krem (imikwimod): 385,76 PLN;
- Zyclara 3,75% krem (imikwimod): 899,60 PLN;
- Picato żel, 0,15 mg/g, 3 tuby (mebutynian ingenolu): 464,78 PLN;
- Efudix krem, 50 mg/g (5%) (fluorouracyl): 146,59 PLN. [45]

A zatem, wysoka cena dostępnych na polskim rynku preparatów takich jak: *Efudix*[®] [20], *Aldara*[®] [21], *Picato*[®] [24] zniechęca pacjentów do stosowania leczenia.

3. Zniechęcenie pacjentów do leczenia: najczęściej stosowaną w Polsce metodą leczenia AK jest krioterapia, uważana za metodę z wyboru mimo braku jej standaryzacji. [89] Jest to prosta metoda [89], ale wiążąca się z dużą nawrotowością wynoszącą nawet 90% [79]. Brak uzyskania przez pacjentów trwałego efektu terapeutycznego zniechęca pacjentów do dalszego leczenia i bardzo często skutkuje całkowitym zaprzestaniem terapii.
4. Brak wiedzy wśród lekarzy POZ: pacjenci uczestniczący w badaniach wskazują, że większość informacji na temat AK i raków skóry zdobyli w mediach i kolorowej prasie, a lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie przeprowadzają badania skóry i nie zwracają uwagi na zmiany dermatologiczne. [89]
5. Opóźnienie diagnozy i terapii: pomimo tak częstego występowania tych zmian chorobowych, znajomość obrazu klinicznego i świadomość istoty

procesu patologicznego wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jest niewystarczająca, co powoduje opóźnienie diagnozy i terapii. [89]

6. Brak świadomości choroby u chorych: w społeczeństwie wiedza na temat AK jest bardzo niska. Brak świadomości chorych jest przyczyną opóźnienia leczenia. Po zdiagnozowaniu ognisk AK chorzy nie nalegają na szybszą terapię, gdyż postrzegają te zmiany, jako „mało groźne”, niemające wpływu na ogólny stan zdrowia. Ponadto, respondenci z krajów europejskich przyznają, że rzadko stosują fotoprotekcję i nie znają prawidłowych zasad aplikacji kremów ochronnych. [89]
7. Obniżona jakość życia: skóra jest największym i najwidoczniejszym organem ludzkiego ciała przez co w dużym stopniu wpływa na zdrowie psychiczne. Zmiany AK mogą powodować ból, krwawienie, jak również dyskomfort związany z noszeniem odzieży. Rogowacenie słoneczne wpływa na jakość życia związaną z samopoczuciem oraz postrzeganiem samego siebie. Osoby ze zmianami skórnymi postrzegają siebie, jako mniej atrakcyjne oraz mają zaniżoną samoocenę. [82]
8. Dyskomfort kosmetyczny: zmiany chorobowe pojawiające się na powierzchni skóry bardzo często są trudne do ukrycia. Obecność zmian AK na skórze twarzy, owłosionej skórze głowy, czy zewnętrznej powierzchni dłoni stanowi przyczynę pojawiania się u pacjenta, w pierwszej kolejności, dyskomfortu kosmetycznego.
9. Ryzyko transformacji w raka SCC (lub BCC): SCC powstaje z ognisk wcześniej diagnozowanych, jako AK bądź w obrębie obszaru skóry, na której stwierdzono AK, a częstość takiej transformacji wynosi nawet 65%–97%. [89] U przeciętnego chorego mającego 7–8 ognisk AK ryzyko transformacji w formę inwazyjną szacuje się na 6,1–10,2% [14, 89]. Z kolei ryzyko rozwoju BCC u chorych ze zmianami typu AK jest 10-krotnie większe w porównaniu z chorymi bez tego typu zmian. [89]

Wyżej wymienione problemy stanowią obciążenie dla pacjentów, którzy muszą uporać się z niedogodnościami, jakimi niewątpliwie jest brak dostępu do refundowanego leczenia oraz brak wiedzy w zakresie AK, a co za tym idzie opóźnienie diagnozy i terapii. Uzyskane wyniki skłaniają do przemyśleń i uzasadniają konieczność prowadzenia szkoleń edukacyjnych skierowanych do lekarzy POZ, którzy mają istotnie większy kontakt z pacjentami niż inni specjaliści.

Perspektywa płatnika:

1. Koszty leczenia AK: w raporcie przedstawionym przez dwa towarzystwa naukowe *Society of Investigative Dermatology* i *American Academy of Dermatology* z 2005 roku oceniono, że na AK choruje ponad 58 milionów

ludzi, a koszty związane z opieką zdrowotną nad tymi pacjentami oceniono na 1,2 biliona dolarów. [89]

2. Koszty hospitalizacji: w przypadku przekształcenia się AK w inwazyjną postać SCC należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia hospitalizacji i kosztów z nią związanych (np. z powodu przerzutów). W Niemczech w 2003 roku u pacjentów powyżej 90 r.ż. odnotowano 14% (41 929 przypadków) hospitalizacji związanych z nowotworem NMSC (tj. SCC i BCC). Oszacowane roczne koszty hospitalizacji kształtują się na poziomie 105 – 130 mln €. Natomiast w Szwecji koszty szpitalne związane z opieką nad pacjentem z nowotworem niemelanocytowym skóry oszacowano na 5,2 mln €. [18]

Kontekst społeczny (podsumowanie)

Starzenie się społeczeństwa staje się poważnym problemem współczesnej Europy. Obserwowane zmiany demograficzne są wynikiem wzrostu długości życia, któremu stale towarzyszy wzrost oczekiwań związanych z jakością opieki zdrowotnej.

Rogowacenie słoneczne stanowi nie tylko problem natury estetycznej, lecz również, ze względu na możliwość przemiany nowotworowej, istotny problem z punktu widzenia stanu zdrowia populacji. Z uwagi na fakt, że wraz z rozwojem gospodarczym średnia długość życia się zwiększa, można wnioskować, iż coraz więcej osób będzie dotkniętych tą chorobą. Ważne jest więc, aby poszerzyć wiedzę pacjentów na temat zapobiegania powstawaniu tego typu zmian oraz lekarzy na temat możliwości terapeutycznych. [66]

5.6 Aktualne postępowanie medyczne

W praktyce klinicznej obserwowane są 3 podejścia terapeutyczne stosowane w leczeniu AK, wynikające z różnej oceny istotności klinicznej rogowacenia słonecznego oraz ryzyka przekształcenia AK w inwazyjnego raka kolczystokomórkowego (SCC):

- Obserwacja zmian bez podejmowania leczenia;
- Zastosowanie terapii wyłącznie na widocznych ogniskach AK (określone przez lekarza, jako zmiana podwyższonego ryzyka);
- Leczenie szerszego pola skóry z uszkodzeniami słonecznymi oraz AK, czyli leczenia tzw. obszarów zagrożenia nowotworowego.

Wybór procedury leczniczej zależy od wielu czynników, przy czym kluczowa jest liczba ognisk AK oraz współistnienie cech fotouszkodzenia skóry. Przy niewielkiej liczbie zmian typu AK (poniżej 5 w danej okolicy) stosuje się metody ograniczone do miejscowego zniszczenia zmiany lub do obserwacji. Duża

liczba ognisk AK oraz współistniejące cechy fotouszkodzenia skóry wiążą się z większym ryzykiem rozwoju SCC, co przemawia za zastosowaniem bardziej złożonych modeli terapeutycznych. [89] Wśród metod destrukcyjnych wyróżnia się:

- Krioterapię;
- Lasery ablacyjne;
- Łyżeczkowanie oraz elektrokoagulację.

Leczenie całego obszaru nie tylko usuwa efektywnie widoczne zmiany, lecz także redukuje ryzyko pojawienia się nowych zmian SCC i jest preferowanym podejściem terapeutycznym, rekomendowanym przez wytyczne kliniczne m.in. u pacjentów z licznymi zmianami. W terapii OZN znajdują zastosowanie:

- Fluorouracyl (ang. *fluorouracyl*, 5-FU);
- Imikwimod (ang. *imiquimod*, IMI);
- Diklofenak (ang. *diclofenac*, DIK);
- Mebutynian ingenolu;
- Tretynoina;
- Peelingi chemiczne;
- Terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy*, PDT).

W Polsce, aktualnie żadna z terapii miejscowych rekomendowanych przez wytyczne kliniczne (OZN) nie jest refundowana [57]. Pacjenci są zatem pozbawieni dostępu do efektywnych terapii stosowanych w leczeniu ogniska AK wraz z przyległym obszarem zagrożenia nowotworowego.

5.7 Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego przeprowadzono wyszukiwanie dostępnej literatury.

Przedstawione wytyczne kliniczne opisują zalecenia dotyczące leczenia rogowacenia słonecznego w Polsce oraz w Europie. Wytyczne rozróżniają sposoby leczenia w zależności od:

- Stopnia nasilenia zmiany;
- Liczby zmian;
- Obszaru zagrożenia nowotworowego.

Zidentyfikowano 1 aktualne polskie wytyczne:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2014 [89]

Zidentyfikowano 6 aktualnych zagranicznych wytycznych:

- AKTeamTM Expert Panel 2014* – Francja [27],
- British Association of Dermatologists 2007* – Wielka Brytania [14],
- Primary Care Dermatology Society 2014* [15],
- International League of Dermatological Societies wraz z European Dermatology Forum 2015* [88],
- Italian Expert Consensus 2016* [64],
- The Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment (REAKT) Working Group 2014* – Szwajcaria [39].

5.7.1 Wytyczne polskie

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD 2014) [89]

Leczenie ognisk AK może przebiegać w różnej formie i jest głównie uzależnione od liczby zmian AK, ich postaci, występowania obszaru zagrożenia nowotworowego, czynników ryzyka, ale również od indywidualnej decyzji podjętej przez lekarza prowadzącego danego pacjenta.

Eksperti Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego zauważają, że zróżnicowane podejścia w leczeniu rogowacenia słonecznego wynikają prawdopodobnie z różnej oceny istotności klinicznej zmian AK oraz rozwoju inwazyjnego SCC wiążącego się z tym stanem. Nie mniej jednak, z wielu istniejących opcji terapeutycznych, zaleca się wybór metody najbardziej odpowiedniej dla danego pacjenta, uwzględniając następujące czynniki:

- Liczbę ognisk AK, zakres pola fotouszkodzenia skóry, czas trwania zmian, lokalizację i kliniczną ewolucję zmian;
- Wiek pacjenta, choroby towarzyszące (immunosupresja), przebyte raki skóry i przewlekła ekspozycja na ultrafiolet;
- Koszty procedury;
- Doświadczenie lekarza dysponującego daną techniką i preferencje samego pacjenta.

Z dostępnych w Polsce terapii, które wykorzystuje się w leczeniu AK wyróżnia się metody:

- Destrukcyjne, mające na celu miejscowe zniszczenie zmiany (krioterapia, lasery ablacyjne, łyżeczkowanie i elektrokoagulacja);
- Ukierunkowane na leczenie ognisk AK wraz z całym OZN.

Na poniższym diagramie przedstawiono terapie rekomendowane przez polskie wytyczne kliniczne w zależności od: liczby ognisk oraz występowania OZN. [89]

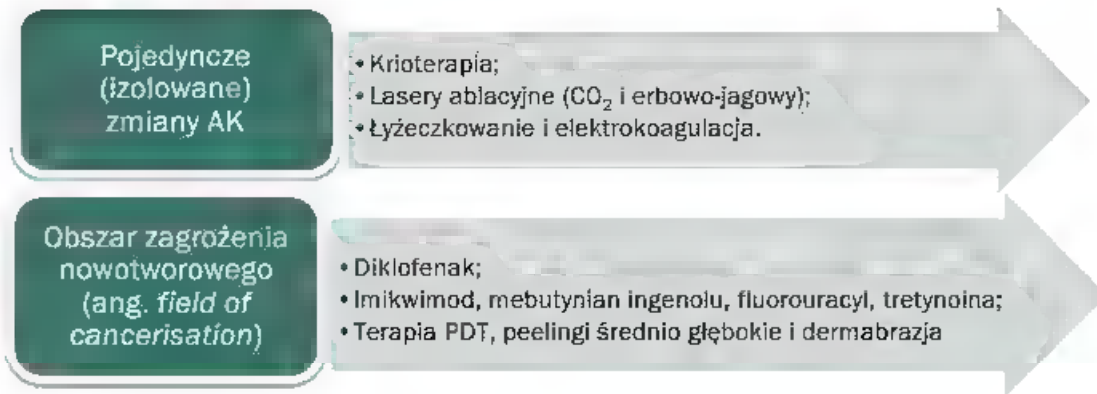


Diagram 1 Terapie rekomendowane przez polskie wytyczne PTD 2014 [89]

Niewielka liczba zmian AK (poniżej 5 w danej okolicy) przemawia za wyborem metod ograniczonych do miejscowego zniszczenia zmiany (metoda destrukcyjna) lub do obserwacji. Duża liczba ognisk AK (powyżej 5) oraz współistniejące cechy fotouszkodzenia skóry przesuwają AK do grupy wysokiego ryzyka rozwoju SCC i do całkowicie odmiennych metod terapeutycznych.

Z dostępnych opcji leczenia AK u pacjentów z grupy niskiego ryzyka rozwoju SCC najczęściej stosowaną w Polsce metodą destrukcyjną jest:

- Kriodestrukcja (krioterapia): często uważana za metodę z wyboru, pomimo braku jej standaryzacji. Krioterapia jest stosowana w celu usunięcia pojedynczych zmian AK. Objawy uboczne krioterapii obejmują ból, ryzyko pigmentacji, złuszczenie. Można ją stosować za pomocą dwóch metod: kontaktowej oraz natryskowej. Efektywność tego zabiegu związana jest ze stanem klinicznym, techniką wykonania zabiegu zwłaszcza z czasem mrożenia (ang. freeze time). Krioterapia może być stosowana w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Wśród innych metod leczenia destrukcyjnego pojedynczych zmian AK niskiego ryzyka rozwoju SCC wyróżniamy:

- Lasery ablacyjne (erbowo-jagowy, CO₂), mogą być stosowane w leczeniu izolowanych zmian AK, jednak efekt końcowy zależy w dużej mierze od znajomości techniki wykonywania zabiegu;
- Łyżeczowanie i elektrokoagulacja: obie metody wymagają znieczulenia miejscowego oraz skutkują dużym odsetkiem powstania blizn i depigmentacji.

Obecnie uważa się, że stosowanie laserów ablacyjnych (erbowo-jagowy i CO₂), elektrokoagulacji i łyżeczkowania nie ma przewagi terapeutycznej nad krioterapią. Metody te są natomiast droższe, wymagają większego doświadczenia oraz znieczulenia miejscowego.

Leczenia wielu ognisk rogowacenia słonecznego wraz z OZN zakłada usuwanie zmian widocznych i wyczuwalnych oraz ognisk subklinicznych w obrębie pola skóry uszkodzonej UVR. Potencjalnymi kandydatami do stosowania tej terapii są zarówno pacjenci nowozdiagnozowani, jak i osoby z nawrotami choroby.

W rekomendacjach dotyczących leczenia OZN zastosowanie znajdują:

- Diklofenak – jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Stosowany, jako 3% żel zawieszony w kwasie hialuronowym, aplikowany 2 razy dziennie przez 60-90 dni, ze skutecznością rzędu 70%. Stopień rekomendacji jest analogiczny jak dla imikwimodu (tj. poziom rekomendacji: B, stopień ewidencji: I);
- Mebutynian ingenolu – lek stosowany w stężeniach 0,015% (twarz i owłosiona skóra głowy) oraz 0,05% (tułów i kończyny). Leczenie trwa 3 lub 2 dni;
- Terapia fotodynamiczna – duża skuteczność, bardzo dobre efekty kliniczne po 1-2 zabiegach. Ograniczenia to wysoki koszt i bolesność;
- 5-fluorouracyl (5-FU) – środek chemoterapeutyczny do stosowania miejscowego. Zazwyczaj aplikowany w stężeniu 5% (dostępny również w innych stężeniach). Sugeruje się stosowanie tego leku 2 razy dziennie przez 6 tygodni. Ograniczenia to długi czas stosowania, objawy towarzyszące terapii: świąd, rumień, ból, owrzodzenia, nadżerki, wtórne infekcje i depigmentacja. Poziom rekomendacji wg Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego: A, stopień ewidencji: I;
- Peelingi średnio głębokie i dermabrazja – również często stosowane w praktyce dermatologicznej;
- Imikwimod (miejscowe modyfikatory odpowiedzi immunologicznej) dotychczas stosowany w stężeniu 5% obecnie 3,75%. Skuteczność przy schemacie leczenia 2-3 razy w tygodniu przez 16 tygodni. Poziom rekomendacji wg Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego: B, stopień ewidencji: I;
- Tretynoina – stosowana miejscowo, zastosowanie jej w leczeniu OZN jest kontrowersyjne, według ekspertów tretynoina jest substancją bardziej wskazaną w leczeniu uszkodzeń posłonecznych niż w terapii AK. Może być stosowana w skojarzeniu z innymi metodami leczenia (może zwiększać ich skuteczność).

Na podstawie powyższych danych należy stwierdzić, że oceniana interwencja jest terapią zalecaną przez polskie wytyczne kliniczne, charakteryzującą się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją (miejscowe stosowanie diklofenaku powoduje jedynie powstawanie zmian zapalnych skóry o charakterze kontaktowym oraz nadżerki).

Przedstawione powyżej opcje terapeutyczne rekomendowane w OZN są dostosowane do mało zaawansowanych, ale licznych zmian AK. Odzwierciedlają zarówno terapeutyczne, jak i profilaktyczne spojrzenie na proces nowotworzenia w naskórku i powinny być coraz szerzej stosowane w praktyce dermatologicznej. [89]

5.7.2 Wytyczne zagraniczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, z uwzględnieniem poziomu dowodów oraz stopnia rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Ponadto w załączniku (załącznik 11.3) przedstawiono w sposób opisowy analizę zidentyfikowanych zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w różnych postaciach AK.

Tabela 10 Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne	Rekomendacja	Poziom dowodów i rekomendacji
AKTeam™ expert panel 2014 (Francja) [27]	<p>rzut choroby:</p> <p>a) Izolowane zmiany AK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bez zmian hiperkeratotonicznych lub ze zmianami hiperkeratotonicznymi → Krioterapia lub żyłeczowanie i elektrokoagulacja; ▪ Podejrzenie AK: biopsja + resekcja (ekshajreza) <p>b) Liczne zmiany AK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiany hiperkeratotoniczne → <i>resurfacing</i> (laserowa regeneracja skóry); ▪ Bez zmian hiperkeratotonicznych lub ze zmianami hiperkeratotonicznymi: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie miejscowe: 5% 5-FU, 3% DİK, 5% IMI, 150 µg/g lub 500 µg/mebutynian ingenolu; • Laser YAG i CO₂; • Terapia fotodynamiczna. 	Decyzja panelu eksperckiego oparta na podstawie dostępnych dowodów naukowych (wytyczne kliniczne, przeglądy systematyczne).
	<p>II rzut choroby:</p> <p>a) Izolowane zmiany AK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie operacyjne. <p>b) Liczne zmiany AK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laser lub terapia fotodynamiczna w połączeniu z leczeniem miejscowym lub operacją. 	

Wytyczne	Rekomendacja	Poziom dowodów rekomendacji
<p><i>British Association of Dermatologists 2007 (Wielka Brytania) [14]</i></p>	<p>Leczenie miejscowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak leczenia (A, II-II) lub emolienty (A, I) w łagodnych postaciach AK; ▪ Kremy z filtrem przeciwsłonecznym chroniące przed rozwojem AK (A, I); ▪ Kwas salicylowy w postaci kremu (A, III); ▪ 5-fluorouracyl stosowany w większości postaci AK (A, I); ▪ Diklofenak (B, I); ▪ Imikwimod (B, I); ▪ Tretynoina (B, I); ▪ Masoprocol (C, I). <p>Inne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krioterapia (A, I); ▪ Terapia fotodynamiczna (B, I); ▪ Laser, peelingi chemiczne, dermabrazja (C, III); ▪ Retinoidy (B, I); ▪ Łyżeczowanie lub wycięcie (brak dowodów naukowych). Mogą mieć zastosowanie w nietypowych AK, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na inne terapie oraz u których rak płaskonabłonkowy jest możliwy. 	<p>Siła rekomendacji:</p> <p>A-Istnieją silne dowody naukowe na poparcie interwencji; B-Istnieją umiarkowane dowody naukowe na poparcie interwencji; C-Słaba siła dowodów naukowych na poparcie interwencji; D-Istnieją umiarkowane dowody naukowe przeciwko skuteczności analizowanej interwencji; E-Istnieją silne dowody naukowe przeciwko skuteczności analizowanej interwencji;</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I - Przynajmniej 1 dobrze przeprowadzone RCT; II-I-Przynajmniej 1 badanie z grupą kontrolną bez randomizacji; II-II- Dobrze zaprojektowane badanie kohortowe lub kliniczno-kontrolne (preferowane badania z więcej niż jednego ośrodka); II-III-Liczne badania seryjne lub istotne wyniki z badań niekontrolowanych; III- Dowody opierające się na opiniach autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów, IV-Niewystarczające dowody naukowe ze względu na nieodpowiednią metodologię badania (próba, okres obserwacji).</p>
<p><i>Primary Care Dermatology Society 2014 [15]</i></p>	<p>Nasilenie 1. stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓✓ 3% Diklofenak lub 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy ✓ 5% 5-FU, 5% Imikwimod, 3,75% imikwimod, 0,015% mebutynian ingenolu (twarz i głowa), 0,05 mebutynian ingenolu (tutów i kończyny), krioterapia, terapia fotodynamiczna, łyżeczowanie <p>Nasilenie 2. stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓✓ 5% 5-FU, 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy, 0,015% mebutynian ingenolu (twarz i głowa), 0,05% mebutynian ingenolu (tutów i kończyny) ✓ 3% diklofenak, 5% Imikwimod, 3,75% imikwimod, krioterapia, terapia fotodynamiczna, łyżeczowanie <p>Nasilenie 3. stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Krioterapia, łyżeczowanie × 3% diklofenak, 5% 5-FU, 5% Imikwimod, 0,5% 5-FU+10% kwas salicylowy, 3,75% imikwimod, 0,015% mebutynian ingenolu (twarz i głowa), 0,05% mebutynian ingenolu (tutów i kończyny), fototerapia <p>OZN (obszar zagrożenia nowotworowego):</p> <p>a) Małe (do 25 cm²):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓✓ 3% diklofenak, 5% 5-FU, 0,015% mebutynian ingenolu (twarz i głowa), 0,05% mebutynian 	<p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓✓ silna rekomendacja. ✓ względna rekomendacja, × Nie zaleca się w POZ.

Wytyczne	Rekomendacja	Poziom dowodów rekomendacji
	<p>Ingenolu (tułów i kończyny), ✓ 5% imikwimod, 3,75% imikwimod, terapia fotodynamiczna × 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy, krioterapia, łyżeczkiowanie</p> <p>b) Duże:</p> <p>✓ 3% diklofenak, 5% imikwimod, 3,5% imikwimod, ✓ 5% 5-FU, terapia fotodynamiczna × 5% imikwimod, 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy, 0,015% mebutynian ingenolu (twarz i głowa), 0,05% mebutynian ingenolu (tułów i kończyny), krioterapia, łyżeczkiowanie</p>	
<p><i>International League of Dermatological Societies wraz z European Dermatology Forum 2015 [88]</i></p>	<p>Zalecana ochrona przeciwsłoneczna u wszystkich grup pacjentów.</p> <p>Pojedyncze zmiany AK $\geq 1 \leq 5$:</p> <p>a) Krioterapia (↑↑) b) łyżeczkiowanie, 0,5% 5-FU, 5% 5-FU, 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy, 3,75% imikwimod, 5% imikwimod, mebutynian ingenolu 0,015%/0,05%, ALA-PDT*, MAL-PDT** (↑); c) 3% diklofenak w 2,5% kwas hialuronowy, 2,5% imikwimod, CO2-laser, Er:YAG-laser (0)</p> <p>Liczne zmiany AK ≥ 6 oraz obszary zmian nowotworowych (OZN):</p> <p>a) 0,5% 5-FU, 3,75% imikwimod, mebutynian ingenolu 0,015%/0,05%, ALA-PDT, MAL-PDT (↑↑) b) Krioterapia***, 3% DIK, 5% 5-FU, 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy, 5% imikwimod, 2,5% imikwimod, CO2-laser, Er:YAG-laser (↑) c) łyżeczkiowanie (0)</p> <p>AK u pacjentów z obniżoną odpornością:</p> <p>a) Krioterapia***-łyżeczkiowanie, 5% 5-FU, 5% imikwimod, ALA-PDT*, MAL-PDT** (↑) b) 3% DIK, 0,5% 5-FU, 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy, 2,5% imikwimod, 3,75% imikwimod, mebutynian ingenolu 0,015%/0,05%, (0) c) CO2-laser, Er:YAG-laser (↓)</p>	<p>Słaba rekomendacji:</p> <p>↑↑ - silna rekomendacja dla stosowania interwencji; ↑ - słaba rekomendacja dla stosowania interwencji; 0 - nie ma zaleceń w odniesieniu do interwencji; ↓ - słabe zalecenia przeciwko stosowaniu interwencji.</p> <p>*** - Krioterapia stosowana w leczeniu pojedynczych lub wielokrotnych dyskretnych zmian, NIE NALEŻY STOSOWAĆ W OZN</p>

Wytyczne	Rekomendacja	Poziom dowodów rekomendacji
<p><i>Italian Expert Consensus 2016 [64]</i></p>	<p>Dla zmian: ≤ 2 AK/25 cm² :</p> <p>Leczenie pierwszego wyboru: krioterapia Alternatywnie: łyżeczkowanie, CO₂ laser, <i>electrodesiccation</i> + łyżeczkowanie</p> <p>Dla zmian: ≥ 3 AK/25 cm²:</p> <p>Zróżnicowanie leczenia w zależności od umiejscowienia AK oraz rodzaju zmian.</p> <p>1. Twarz/Głowa:</p> <p>a) <u>Nasilenie I/II stopnia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie pierwszego wyboru: <ul style="list-style-type: none"> * mebutynian ingenolu, * 5% imikwimod, * MAL-PDT. • Alternatywnie: Diklofenak. <p>b) <u>Nasilenie III stopnia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie pierwszego wyboru: <ul style="list-style-type: none"> * Krioterapia/łyżeczkowanie + mebutynian ingenolu, * Krioterapia/łyżeczkowanie + 5% imikwimod, * łyżeczkowanie + MAL-PDT • Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> *krioterapia/łyżeczkowanie + diklofenak, *usunięcie hiperkeratoz (kwas salicylowy/thiourea) + mebutynian ingenolu lub diklofenak w kwasie hialuronowym lub 5% imikwimod <p>2. Tułów/Kończyny:</p> <p>a) <u>Nasilenie I/II stopnia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie pierwszego wyboru: <ul style="list-style-type: none"> * mebutynian ingenolu * MAL-PDT • Alternatywnie: diklofenak w kwasie hialuronowym (DIK) <p>b) <u>Nasilenie III stopnia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie pierwszego wyboru: <ul style="list-style-type: none"> * Krioterapia/ łyżeczkowanie + mebutynian ingenolu * łyżeczkowanie + MAL-PDT • Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> * krioterapia/łyżeczkowanie + DIK * usunięcie hiperkeratozy (kwas salicylowy/thiourea) + mebutynian ingenolu lub DIK lub 5% imikwimod. 	<p>Brak informacji</p>
<p><i>The Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment (REAKT) Working Group [39]</i></p>	<p>Leczenie miejscowe zmian AK wraz z OZN:</p> <ul style="list-style-type: none"> * 5-FU (1) * diklofenak (1) * imikwimod (1) * resiquimod (3) 	<p>Poziom dowodów został oparty o skuteczność w leczeniu AK wraz z OZN, każdej z wymienionych terapii. Komentarze oraz rekomendacje dotyczące leczenia</p>

Wytyczne	Rekomendacja	Poziom dowodów rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> * mebutynian ingenolu (1) * miejscowe retinoidy (2) * ALA-PDT, MAL-PDT (3) * radioterapia (4) * przeszczep skóry (4) * peelingi chemiczne (3) * lasery (3) * dermabrazja (4) <p>Leczenie zmian AK (<i>lesion-directed</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> * żyżeczki i elektrokoagulacja (brak dowodów) * krioterapia (4) * ALA-PDT, MAL-PDT (3) * usunięcie przez wycięcie (brak dowodów). 	<p>zostały oparte o rozważania nad dostępem do aktualnych badań, opinią pacjentów, oraz doświadczeniem autorów.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>1- istnieją silne dowody naukowe na poparcie interwencji (przeglądy systematyczne, badania RCT), 2- istnieją umiarkowane dowody naukowe na poparcie interwencji (przeglądy systematyczne, badania RCT, badania przekrojowe, badania obserwacyjne), 3-istnieją słabe dowody naukowe na poparcie interwencji (badania nierandomizowane) 4- istnieją słabe dowody naukowe na poparcie interwencji (opisy przypadków), 5- istnieją słabe dowody naukowe na poparcie interwencji.</p>

5.7.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych

W tabeli przedstawiono pozycję ocenianej interwencji (tj. 3% diklofenaku sodu w postaci żelu) w zidentyfikowanych wytycznych (polskich i zagranicznych) w schemacie terapeutycznym leczenia rogowacenia słonecznego, ze szczególnym uwzględnieniem populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.

Tabela 11 Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne uwzględniające pozycję DIK w leczeniu AK [89, 27, 14, 15, 88, 64, 39]

Wytyczne	Populacja, w której DIK jest zalecany
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2014 (Polska) [89]	Obszary zagrożenia nowotworowego (OZN, ang. <i>field of cancerization, field effect</i>).
AKTeam™ Expert Panel 2014 (Francja) [27]	<p>Przód choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczne zmiany AK, • Bez zmian hiperkeratotycznych lub ze zmianami hiperkeratotycznymi.
British Association of Dermatologists 2007 (Wielka Brytania) [14]	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie miejscowe.
Primary Care Dermatology Society 2014 [15]	<ul style="list-style-type: none"> • Nasilenie 1. i 2 stopnia, • OZN: małe (do 25 cm²) i duże obszary.

Wytyczne	Populacja, w której DIK jest zalecany		
<i>International League of Dermatological Societies wraz z European Dermatology Forum 2015 [88]</i>	Liczne zmiany AK ≥ 6 oraz obszary zmian nowotworowych.		
<i>Italian Expert Consensus 2016 [64]</i>	Dla zmian: ≥ 3 AK (25 cm ²): <ul style="list-style-type: none"> • Twarz/głowa (nasilenie I/II stopnia), • Tułów/kończyny (nasilenie I/II stopnia). 		
<i>The Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment (REAKT) Working Group [39]</i>	Stosowany w terapii całego OZN.		
Statystyka	Pozytywna rekomendacja	7/7	100%
	Rekomendacje dla AK o nasileniu 1. i 2.	2/7	29%
	Rekomendacja dla AK z OZN	4/7	57%
	Rekomendacje dla AK licznych zmian AK	4/7	57%

Na podstawie zidentyfikowanych wytycznych należy stwierdzić, że wśród terapii miejscowych zalecanych w leczeniu rogowacenia słonecznego wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego większość wytycznych [14, 39, 89] wymienia obok ocenianej interwencji (3% diklofenak sodu) także: mebutynian ingenolu, 5-FU, tretynoinę, imikwimod, peelingi oraz terapię PDT.

Ponadto, we wszystkich wyżej wymienionych wytycznych klinicznych zalecane jest stosowanie przez pacjentów filtrów UV oraz odzieży ochronnej, jako tzw. forma ochrony przed szkodliwym działaniem promieniowania UVR. Działanie to ma charakter prewencyjny i nie stanowi formy leczenia. Jest to działanie istotne, zwłaszcza w przypadku osób, u których na skórze pojawiają się ogniska rogowacenia słonecznego.

Diklofenak otrzymał pozytywną rekomendację we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych. Istotne jest, że ponad połowa rekomendacji pozycjonowała DIK w leczeniu licznych zmian AK z obszarem zmian nowotworowych.

Wytyczne *Italian Expert Consensus* [64] podkreślają, że pacjenci z dużą liczbą zmian AK powinni być leczeni wraz z całym obszarem zagrożenia nowotworowego, a leczenie samej zmiany jest dla tej grupy pacjentów nieodpowiednie.

Wśród analizowanych wytycznych istnieją wprawdzie nieznaczne różnice w zakresie zalecanego schematu postępowania terapeutycznego, wynikającego najprawdopodobniej ze specyfiki analizowanej jednostki chorobowej zależnej od stopnia nasłonecznienia (odległości od równika)

danego kraju, jednak ogólna koncepcja zastosowania terapii miejscowej w leczeniu obszaru zagrożenia nowotworowego w przypadku dużej liczby zmian jest taka sama.

Leczenie ognisk AK może przebiegać w różnej formie. Jest głównie uzależnione od liczby zmian AK, ich postaci, występowania obszaru zagrożenia nowotworowego, czynników ryzyka, ale również od indywidualnej decyzji podjętej przez lekarza prowadzącego danego pacjenta. W związku, z czym, bardzo ważna jest wiedza zarówno pacjentów, jak i lekarzy dotycząca ryzyka, jakie niosą ze sobą nieleczone zmiany AK. [66, 89]

5.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Solacutan® (diklofenak sodu, 30 mg/g, żel), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce wydawanych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Populację docelową stanowią osoby ≥ 18 roku życia 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 (OZN, ang. *field cancerization*, *field effect*). Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu Solacutan®.

Wybór populacji docelowej determinowany był zarówno wskazaniem rejestracyjnym dla leku Solacutan® [23], wytycznymi klinicznymi (polskimi oraz zagranicznymi) oraz opiniami ekspertów medycznych [54].

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w ChPL, produkt Solacutan® przeznaczony jest do stosowania w miejscowym leczeniu ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy. Zgodnie z ChPL leku Solacutan® nie należy stosować u dzieci, ze względu na brak ustalenia zakresu dawkowania i wskazań do stosowania. [23] A zatem, populacja rejestracyjna zgodna z ChPL leku Solacutan® 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*) [64, 88, 89]. A zatem, wnioskowana populacja pacjentów objęta wnioskiem refundacyjnym odzwierciedla aktualną rzeczywistość praktykę kliniczną, co potwierdzają ankietowani eksperci medyczni.

Należy podkreślić, iż stopień nasilenia AK zgodnie z ChPL leku *Solacutan*[®] powinien zostać określony za pomocą skali Olsena. W literaturze (np. badaniach klinicznych) stosowana jest również skala *Baseline Severity Index* (BSI). Skala BSI jest skalą o zbliżonym opisie do skali Olsena (szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.). Zgodnie z opinią ekspertów medycznych, obie skale można uznać za równoważne [54]. Potwierdzają to również autorzy przeglądów systematycznych (np. *Vegter 2014*², w którym stopień nasilenia AK wg BSI jest wpisywany pod skalą Olsena).

Badania kliniczne, epidemiologiczne [29], jak również polskie wytyczne kliniczne PTD 2014 [89] definiują liczne zmiany AK, jako obecność 5 lub więcej ognisk rogowacenia słonecznego. A zatem, za punkt odcięcia w zakresie definicji dotyczącej wielu ognisk rogowacenia słonecznego przyjęto wartość ≥ 5 zmian chorobowych.

Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu *Solacutan*[®]. Wnioskowane wskazanie jest również zgodne (zawiera się) ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [23].

Oszacowanie populacji docelowej znajduje się w rozdziale 5.5.

² 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.

6 Interwencja oceniana

6.1 Opis świadczenia

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel (substancja czynna: diklofenak sodu, DIK).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) diklofenak sodu należy do grupy farmakoterapeutycznej: Inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AX18 [23]. W raporcie interwencja będzie najczęściej określana w skrócie, jako diklofenak (DIK).

6.1.1 Mechanizm działania

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Mechanizm działania diklofenaku w leczeniu rogowacenia słonecznego może wiązać się z hamowaniem cyklooksygenaz prowadząc do zmniejszenia syntezy prostaglandyny E2 (PGE2). [23]

Szeroki zakres terapeutyczny oraz dodatkowe działanie przeciwnowotworowe, pozwala na wykorzystanie go w terapii AK. Mechanizm przeciwnowotworowego działania DIK polega na hamowaniu przemian kwasu arachidonowego w cykliczne nadtlenki poprzez preferencyjne hamowanie COX-2 – enzymu, którego nadekspresję obserwuje się w przebiegu nowotworów. Metabolity kwasu arachidonowego odgrywają znaczącą rolę w promowaniu wzrostu nowotworów poprzez stymulację angiogenezy i hamowanie apoptozy. Wykazano również, że nadmierne ilości kwasu arachidonowego pobudzają metabolizm cyklooksygenazy. Diklofenak hamuje proliferację komórek nowotworowych poprzez aktywację białka bcl-2 i kaspazy 8 oraz indukcję apoptozy. [96]

6.1.2 Wskazania rejestracyjne

Miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy. [23]

6.1.3 Wskazanie wnioskowane

Miejscowe leczenie 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.

6.1.4 Dawkowanie i sposób podania [23]

Dawkowanie i sposób podania

Diklofenak należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze dwa razy na dobę i delikatnie rozprowadzić. 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. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 8 g.

Specjalne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku: można stosować dawkę zwykle stosowaną u dorosłych;
- Dzieci: nie ustalono zakresu dawkowania i wskazań do stosowania produktu leczniczego Solacutan® u dzieci.

6.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, diklofenak, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu hialuronian, makrogol 400, alkohol benzylowy, woda oczyszczona).

W związku z reakcjami krzyżowymi nie należy stosować żelu u osób, u których wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości, takie jak: objawy astmy, alergicznego nieżytu nosa lub pokrzywki po podaniu kwasu 2 acetoksybenzoesowego (kwasu acetylosalicylowego) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Stosowanie produktu leczniczego Solacutan® jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży. [23]

6.1.6 Działania niepożądane

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. [23]

Szczegóły dotyczące działań niepożądanych zamieszczono w analizie klinicznej. [55]

6.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Tabela 12 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu *Solacutan*[®] [23]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Ogólnoustrojowe działania niepożądane	W związku z małym wchłanianiem układowym produktu leczniczego <i>Solacutan</i> [®] , 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 przeciwplytkowe	Wiadomo, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wykazują działanie przeciwplytkowe. Pomimo, że prawdopodobieństwo ogólnoustrojowych działań niepożądanych jest bardzo małe, należy zachować ostrożność u pacjentów z krwawieniem wewnątrznaczskowym 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.
Zastosowanie leku	<i>Solacutan</i> [®] należy nakładać miejscowo na skórę. Produktu leczniczego nie wolno stosować na rany, otwarte uszkodzenia skóry, zakażenia lub złuszczone 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 (ogólnolona) wysypka.
Stosowanie łącznie z nieokluzyjnymi bandażami	Miejscowo, diklofenak może być stosowany z nieokluzyjnymi bandażami, ale nie wolno go stosować pod nieprzepuszczającym powietrza opatrunkiem okluzyjnym.

6.1.8 Miejsce stosowanej technologii w terapii AK

Według aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych miejsce ocenianej interwencji (3% diklofenak sodu) znajduje się w terapii miejscowej obejmującej leczenie pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub OZN. [14, 15, 27, 39, 64, 88, 89]

Uwzględniając opinię polskich ekspertów klinicznych diklofenak powinien być stosowany u osób ≥ 18 roku życia 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, jako samodzielna forma terapii. Eksperti wskazują na zasadność stosowania diklofenaku w terapii AK. [54]

6.1.9 Informacje dotyczące rejestracji leku Solacutan®

Ocenianą interwencją jest 3% diklofenak sodu (DIK) w postaci żelu (Solacutan®, 30 mg/g, żel, 26 g, kod EAN: 5909991289652) stosowany w miejscowym leczeniu AK. [23]

Szczegółowe informacje dotyczące rejestracji ocenianej interwencji zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 13 Dane rejestracyjne dla produktu Solacutan® [23]

Informacje	Dane na temat produktu Solacutan®
Nazwa handlowa	Solacutan®, 30 mg/g, żel ^a
Substancja czynna	Diklofenak sodu (łac. <i>diclofenacum natrium</i>)
Postać farmaceutyczna	Klarowny, przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty żel.
Druga podania	Lek należy nakładać miejscowo na skórę.
Zawartość opakowania (wnioskowana)	Tuba aluminiowa z membraną, od wewnątrz pokryta lakierem epoksydowo-fenolowym, z zakrętką z HDPE z przebijakiem, zawierająca: 26 g żelu
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 23371
Grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne
Kod ATC	D11 A X 18
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	12.08.2016
Dawkowanie i czas trwania leczenia	Solacutan® należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze dwa razy na dobę i delikatnie rozprowadzić. 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

Informacje	Dane na temat produktu <i>Solacutan</i> [®]
	Zakończenia leczenia. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 8 g.
Wskazanie rejestracyjne	Miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy.
Wskazanie wnioskowane	Miejscowe leczenie wielu (co najmniej 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).
Lek sterowy	Nie
Sposób finansowania	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	SUN-FARM Sp. z o.o ul. Dolna 21 05-092 Łomianki
Warunki refundacji	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazanym określonym stanie klinicznym („Miejscowe leczenie wielu (co najmniej 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)”) z 30% poziomem odpłatności w ramach nowej grupy limitowej
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Ordynowanie leku możliwe jest zarówno przez lekarzy specjalistów (dermatologów, również w trakcie specjalizacji), jak i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).
Monitorowanie stosowania technologii	Wizyty w poradni dermatologicznej udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej („W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”). W ramach świadczenia W12 wykonuje się również badanie dermatoskopowe. Do obowiązków personelu zgłaszanie działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Niezbędne informacje dla pacjenta/opiekuna	Dawkowania i sposób podania, przeciwwskazania, możliwe działania niepożądane, konieczne środki ostrożności, częstość wizyt kontrolnych, pielęgnacja skóry pokrytej zmianami, ochrona przeciwsłoneczna (opinia ekspertów medycznych [54]).

[®]Produkt leczniczy *Solacutan*[®] (wnioskowana interwencja) jest lekiem generycznym (zamiennikiem) oryginalnego leku o nazwie *Solaraze*[®].

Do niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi, u którego planowane jest rozpoczęcie leczenia ocenianą interwencją zgodnie z opinią ekspertów należą: dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, możliwe działania niepożądane, konieczne środki ostrożności, częstość wizyt kontrolnych w trakcie leczenia. Oprócz wyżej wymienionych informacji, należy zwrócić szczególną uwagę pacjenta na to co będzie się działo ze skórą w czasie leczenia. Działanie leku mające doprowadzić do usunięcia zmiany AK, spowoduje, że na początku skóra będzie wyglądała gorzej (możliwe zaczerwienienia, ból, swędzenie). Lekarz powinien również przekazać pacjentowi informacje związane z pielęgnacją skóry w trakcie leczenia. Obszar skóry zmienionej chorobowo należy myć jedynie wodą z mydłem, a następnie delikatnie osuszyć, nie stosować żadnych kremów czy balsamów do ciała, żel nakładać na zmienione chorobowo miejsce w rękawiczkach w celu uniknięcia reakcji skórnych na obszarze niewymagającym leczenia.

W celu ochrony skóry, na której występują zmiany AK (w trakcie leczenia, ale również w ramach profilaktyki), przed szkodliwym działaniem promieniowania

słonecznego należy stosować odzież ochronną np. czapki. Pacjent powinien również otrzymać szczegółową informację dotyczącą nawrotowego charakteru zmian, a przez to zostać wyczulonym na konieczność stawiania się na wizyty kontrolne oraz samoobserwację skóry.

Lek zarejestrowany jest, jako produkt leczniczy o nazwie handlowej *Solacutan*[®]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma *SUN-FARM Sp. z o.o.*

6.2 Rekomendacje refundacyjne dla leku *Solacutan*[®]

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono dla ocenianej interwencji (tj. diklofenak sodu w postaci żelu). W przeglądzie uwzględniono nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową preparatu ją zawierającą. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w oparciu o następujące słowa kluczowe: diklofenak sodu, *diclofenac sodium*, *Solacutan*[®], *Solaraze*[®]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.11.2016 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Lista przeszukanych źródeł (europejskich i światowych) w zakresie analizowanych rekomendacji refundacyjnych:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [16];
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [53];
- HAS (*Haute Autorite de Sante*) [36];
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [78];
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [62];
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [67];
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [8];
- IRF (*Institute for Rational Pharmacotherapy*) [40].

6.2.1 Rekomendacje polskie (AOTMIT)

Produkt leczniczy *Solacutan*[®] nie był przedmiotem oceny AOTMIT [1]. Nie zidentyfikowano rekomendacji dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

6.2.2 Rekomendacje zagraniczne

Zestawienie zidentyfikowanych zagranicznych rekomendacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 14 Rekomendacje refundacyjne dla DIK w postaci żelu w leczeniu AK (stan na dzień: 18.11.16 r.).

Organizacja/Kraj	Rekomendacja	Wskazanie	Komentarz
NICE/Anglia [52]	Brak danych	Rogowacenie słoneczne	Nie zidentyfikowano rekomendacji dla DIK, jednak w podsumowaniu <i>NICE advice</i> dla mebutynianu ingenolu wskazano, że diklofenak stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu rogowacenia słonecznego.
AWMSG/Walia [7]	Brak	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
SMC/Szkocja [77]	Brak	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
HAS/Francja/2009 [37]	Negatywna	Rogowacenie słoneczne	Rekomendacja negatywna dla wnioskowanego wskazania.
PBAC/Australia [63]	Tak	Rogowacenie słoneczne	Brak bezpośredniej rekomendacji, jednak na podstawie pozytywnej decyzji refundacyjnej można wnioskować o pozytywnej rekomendacji dla wskazania w leczeniu obszaru, na którym występują widoczne subkliniczne zmiany AK, gdzie stosowanie innych form leczenia jest nieodpowiednie.
PTAC/Nowa Zelandia [68]	Brak danych	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
CADTH/Kanada [17]	Brak danych	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
IRF/Dania [41]	Tak	Rogowacenie słoneczne	Nie zidentyfikowano bezpośredniej rekomendacji dla DIK, jednak w opinii dla mebutynianu ingenolu wskazano, że diklofenak stanowi zalecaną opcję terapeutyczną w leczeniu AK.

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 pozytywne (Australia, Dania) oraz jedną negatywną (Francja) rekomendacje dotyczące ocenianej interwencji w leczeniu AK. W Australii pozytywna rekomendacja dotyczy leczenia obszaru, na którym występują widoczne subkliniczne zmiany AK, gdzie stosowanie innych form leczenia jest nieodpowiednie.

6.2.3 Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji w leczeniu AK

Decyzje refundacyjne dla diklofenaku były poszukiwane również w oparciu o informacje zawarte w:

- Ministerstwo Zdrowia, Polska [80];
- National Health Service Drug Tariff for England and Wales*, Wielka Brytania, Walia [51];
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*), Szkocja [78];
- HAS (*Haute Autorite de Sante*), Francja [36];
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) – PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*), Australia [62];

- TLV (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*), Szwecja [83];
- DMA (*Danish Medicines Agency*), Dania [25];
- CVZ (*Zorginstituut Nederland*), Holandia [44];
- Medical Product Database*, KELA, Finlandia [42];
- ODDB (*Open Drug Database*), Niemiecka część Szwajcarii [59];
- CBIP/BCFI, Belgia [19];
- AIFA (*Italian Medicines Agency*), Włochy [5];
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*), Nowa Zelandia [65];
- Government of Canada (Drug Product Database Online Query)* [33];
- SUKL (*Statni Ustav pro Kontrolu Leciv*), Czechy [81];
- MSSSI, *Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad*, Hiszpania [97].

Tabela 15 Decyzje refundacyjne dla diklofenaku w postaci żelu w leczeniu AK (stan na dzień: 18.11.16 r.).

Organizacja/Kraj	Kierunek decyzji (status refundacyjny)
MZ/Polska [80]	Nie
<i>National Health Service Drug Tariff for England and Wales</i> /Wielka Brytania/Walia [51]	Tak
SMC/Szkocja [77]	Nie
HAS/Francja [37]	Nie
PBS/Australia [63]	Tak
TLV/Szwecja [83]	Tak
DMA/Dania [26]	Nie
CVZ/Holandia [44]	Nie
KELA/Finlandia [42]	Nie
ODDB/Niemiecka część Szwajcarii [60]	Tak
CBIP/BCFI/Belgia [19]	b.d.
AIFA/Włochy [6]	Nie
PHARMAC/Nowa Zelandia [65]	Nie
<i>Government of Canada</i> /Kanada [33]	b.d.
SUKL/Czechy [81]	b.d.
MSSSI/Hiszpania [98]	Tak

TAK – refundowany; NIE – nierefundowany, b.d. – brak danych

3% diklofenak sodu w postaci żelu jest refundowany w pięciu analizowanych krajach. Wśród nich znalazły się: Wielka Brytania, Australia, Szwecja, niemiecka część Szwajcarii oraz Hiszpania.

Dodatkowo, na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego 3% diklofenak sodu w postaci żelu jest refundowany również w: [REDACTED]

Produkt leczniczy Solacutan® nie jest aktualnie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce. Pozostałe z przeanalizowanych organizacji zajmujących się wydawaniem decyzji refundacyjnych nie wypowiedziały się w sprawie refundacji ocenianej interwencji.

7 Alternatywne świadczenia

7.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [2, 3].

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne 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. [71]:

Ocenianą interwencję stanowi *Solacutan*[®] (3% diklofenak sodu, 30 mg/g) należący do grupy: *Innych leków dermatologicznych* (kod ATC: D11AX18). Preparat podawany jest w postaci żelu dwa razy na dobę. Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów dorosłych (≥ 18 r.ż.) z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenie słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z OZN.

Przy wyborze komparatora posłużono się następującymi źródłami danych:

- Polskie oraz zagraniczne (europejskie) wytyczne kliniczne [14, 15, 39, 27, 64, 88, 89];
- Dane dotyczące refundacji technologii lekowych w Polsce (Obwieszczenia MZ [57], Zarządzenia Prezesa NFZ [95]);
- Opinie polskich ekspertów medycznych [54].

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na dwa kierunki leczenia rogowacenia słonecznego. Pierwszy z nich uwzględnia leczenie zmian pojedynczych tzw. izolowanych, czyli dających się łatwo wyodrębnić, a przez to usunąć metodami destrukcyjnymi. Drugi z kolei, zakłada leczenie licznych (mnogich) zmian AK wraz z OZN (tzw. leczenia powierzchni/pola zajętego przez ogniska AK). [14, 15, 39, 27, 64, 88, 89]

Przekłada się to na różne podejścia do problemu leczenia AK obserwowane wśród lekarzy. Część dermatologów zaleca obserwację zmian i niepodejmowanie leczenia, inni skupiają się na terapii widocznych ognisk AK lub podejmują leczenie szerszego pola skóry z uszkodzeniami słonecznymi oraz AK, czyli leczenia tzw. obszarów zagrożenia nowotworowego [89].

Według wytycznych klinicznych (polskich oraz zagranicznych) w miejscowym leczeniu pacjentów z licznymi ogniskami AK oraz OZN zalecane jest zastosowanie następujących terapii [14, 15, 39, 27, 88, 64, 89]:

- Fluorouracyl (5-FU),
- Miejscowe modyfikatory odpowiedzi immunologicznej (imikwimod),
- Terapia fotodynamiczna,
- Peelingi chemiczne,
- Mebutynian ingenolu,
- Diklofenak,
- Tretynoina.

Żadna z wymienionych terapii miejscowych nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych. [57]

Obecnie w Polsce refundowane są wyłącznie metody destrukcyjne (krioterapia zmian powierzchniowych, elektrokoagulacja zmian powierzchniowych, laseroterapia zmian powierzchniowych oraz oczyszczenie przez wycięcie zdewitalizowanej tkanki) [95] dedykowane leczeniu pojedynczych zmian u pacjentów z grupy niskiego ryzyka.

Szczegóły dotyczące opisu potencjalnych technologii alternatywnych wraz z ich stanem finansowania w Polsce zamieszczono w załączniku 11.5

A zatem, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [57] brak jest refundowanej terapii dla populacji pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN.

Polska praktyka kliniczna w kontekście wnioskowanego wskazania nie ma dostępu do refundowanych opcji terapeutycznych, pozwalających na realizację przez lekarzy skutecznego leczenia zgodnego z aktualnym stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2014 [89]) oraz zastosowanie indywidualnego podejścia do pacjenta. Leczenie wnioskowanej grupy pacjentów ograniczone jest jedynie do stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że BSC może obejmować zastosowanie emolientów podawanych często w skojarzeniu z podłożami o charakterze nawilżającym takimi jak np. kwas hialuronowy. [14] Dodatkowo, zalecane jest

ograniczenie nadmiernej ekspozycji na słońce oraz zastosowanie ochrony przeciwsłonecznej, jako podstawowy element ochrony przed szkodliwym działaniem promieniowania UVR [14, 15, 27, 39, 64, 88, 89]

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, w których składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik. Preparaty te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia). [54]

Stanowiska eksperckie dotyczące interwencji stosowanych u pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16 Stanowiska eksperckie dotyczące interwencji stosowanych u pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN [54]

Parametr	Odpowiedź
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Brak terapii finansowanych (nier refundowane <i>Picato</i> [®] , <i>Aldara</i> [®] , 5-FU drogic: rzadko stosowane)
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię (diklofenak sodu)	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	BSC (maści recepturowe)
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu	<i>Picato</i> [®] (ingenol mebutynianu), <i>Aldara</i> [®] (imikwimod)
Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	Równorzędne terapie: <i>Aldara</i> [®] , <i>Picato</i> [®] , diklofenak, 5-FU

Biorąc pod uwagę aktualne, polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne, refundację leków w AK w Polsce oraz opinię ekspertów medycznych, jako komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (PL/BSC).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [71, 87], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [3] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych).

7.2 Charakterystyka i stan finansowania komparatora

BSC (ang. *best supportive care*), czyli najlepsze leczenie wspomagające w przypadku wnioskowanej populacji pacjentów, którzy aktualnie nie mają dostępu do refundowanych technologii stosowanych w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego, to zazwyczaj preparaty o charakterze zmiękczająco-

nawilżającym [54]. Preparaty te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że BSC może obejmować zastosowanie emolientów podawanych często w skojarzeniu z podłożami o charakterze nawilżającym takimi jak np. kwas hialuronowy. [14] Dodatkowo, w ramach najlepszego leczenia wspomagającego zalecane jest ograniczenie nadmiernej ekspozycji na słońce oraz zastosowanie ochrony przeciwsłonecznej (stosowanie filtrów UV, odzieży ochronnej) stanowiące podstawowy element zachowawczy (tzw. forma ochrony przed szkodliwym działaniem promieniowania UVR, fotoochrona). Działanie to ma charakter prewencyjny i nie stanowi formy leczenia. [14, 15, 27, 39, 64, 88, 89]

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych pacjentom w Polsce z AK przepisuje się maści recepturowe, które nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia). Zgodnie z ustawą refundacyjną [87] lek recepturowy to lek sporządzony w aptece na podstawie recepty lekarskiej. W tabeli poniżej przedstawiono skład maści, jaki przepisują dermatolodzy (opinia dwóch ekspertów medycznych [54]).

Tabela 17 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [54]

Skład maści na 100 g (E1)	Skład maści na 100 g (E2)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac. Salicylicii 2,0 ▪ Urea 15,0 ▪ Vaselini hydrophilici ad 100,0 ▪ Mf. Ung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac. Salicylicii 5,0 ▪ Urea 10,0 ▪ Lanolini ▪ Vaselini ▪ Aq. desr. Aa ad 100

Zgodnie z ustawą refundacyjną leki recepturowe przygotowane z surowców farmaceutycznych lub z leków gotowych, dla których została wydana decyzja administracyjna o objęciu refundacją, są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Odpłatność ryczałtowa wynosi 0,50% wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę (Dz. U. Nr 200, poz. 1679, z 2004 r. Nr 240, poz. 2407 oraz z 2005 r. Nr 157, poz. 1314), z zaokrągleniem do pierwszego miejsca po przecinku. W odniesieniu do powyższego - kwota ryczałtu za lek recepturowy wynosić będzie 10,00 PLN (minimalne wynagrodzenie za pracę w 2017 roku wynosi 2 000 PLN [73]). Ilość leku recepturowego, którego dotyczy wspomniana odpłatność ryczałtowa, którą może nam przepisać lekarz na jednej receptce w przypadku maści, kremów, mazideł, past oraz żeli - do 100 gramów [72].

W celu ustalenia ceny maści recepturowej, na podstawie składu podanego przez ekspertów medycznych przeprowadzono ankietę w 15 różnych aptekach

(charakterystykę aptek wraz z podanymi cenami zamieszczono w załączniku 11.4, Tabela 31).

W tabeli poniżej przedstawiono skalkulowany średni koszt maści recepturowej w zależności od przyjętej perspektywy.

Tabela 18 Koszty maści recepturowej w zależności od perspektywy

Produkt	Średnia cena [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]	Źródła danych
Maść recepturowa 100 g	73,31	ryczałt	10,00	63,31	załącznik 11.4, Tabela 31

8 Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2, 3] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe. Ponadto punkty końcowe raportowane w analizach powinny:

- Być zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- Dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- Odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami;
- Mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych.

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów medycznych [54], wytycznych metodologicznych FDA [90], a także wyników prezentowanych w przeglądach systematycznych [34, 35, 49] oraz badaniach klinicznych [91].

Wytyczne FDA na poziomie badań klinicznych we wskazaniu rogowacenia słonecznego zalecają ocenę liczby pacjentów z CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*) [90].

A zatem, głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności klinicznej powinna być całkowita odpowiedź na leczenie rozumiana, jako całkowite usunięcie wszystkich zmian chorobowych (100% czystość skóry). Punkt końcowy CLNS definiowany jest, jako ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia, natomiast TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*) ogranicza się jedynie do zrogowaceń zidentyfikowanych we wstępnej ocenie klinicznej.

Całkowita odpowiedź CLNS jest kluczowa w ocenie leczenia rogowacenia słonecznego wraz z OZN, gdzie nadrzędnym celem jest całkowite usunięcie wszystkich zmian, zarówno tych zidentyfikowanych w okresie wyjściowym, jak i tych wcześniej niewidocznych, a pojawiających się w czasie leczenia. Jedynie smarując całą powierzchnię, a nie tylko zmianę AK, jesteśmy w stanie uzyskać trwały efekt terapeutyczny.

Mając jednak na uwadze ocenę kliniczną oraz opinię środowiska ekspertów medycznych prezentowaną w literaturze medycznej [69, 90] 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 $\geq 75\%$) z punktu widzenia przydatności klinicznej należy traktować, jako prawidłowe i wystarczające w przypadku terapii o charakterze miejscowym. [69, 90]

Przeglądy systematyczne [34, 35, 49] w zakresie rozpatrywanego problemu decyzyjnego analizują punkty końcowe pozwalające na ocenę stanu skóry (usunięcie zmian chorobowych: CLNS, TLNS), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów i/lub badaczy – korzyści z leczenia (PGII < IGII) oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa.

Celem leczenia przedmiotowej populacji pacjentów oprócz uzyskania poprawy leczonej zmiany jest również uzyskanie korzyści (satisfakcji) z leczenia oraz poprawa jakości życia. Każda choroba dermatologiczna, która w widoczny sposób zmienia wygląd skóry, powoduje reakcję psychologiczną pacjenta. Reakcja ta ma wpływ na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Osoby ze zmianami skórnymi postrzegają siebie, jako mniej atrakcyjne, mają zaniżoną samoocenę. Objawy somatyczne takie jak: świąd, pieczenie skóry, czy jej bolesność, są przyczyną wywołującą u chorych negatywne emocje i odczucia takie jak rozdrażnienie, przygnębienie, poczucie bezsilności, a tym samym mają wpływ na obniżenie jakości życia. [82]

Ponadto, kwestia stosowania do zaleceń lekarskich u pacjentów dermatologicznych (stosujących terapię miejscowe) jest często podnoszona [4] i ma wpływ na powodzenie zastosowanego leczenia.

Wybrane punkty końcowe i okres obserwacji

Mając na uwadze cytowane powyżej dane literaturowe, opinie ekspertów medycznych oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano:

- Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych):
 - CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*): ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia;

- TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*): ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym;
- Częściowa odpowiedź na leczenie ($\geq 75\%$ CLNS oraz $\geq 75\%$ TLNS);
- Redukcja liczby zmian AK;
- Jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*);
- Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta lub badacza:
 - PGII (ang. *Patient Global Improvement Indices*);
 - SGA (ang. *Subject's Global Assessment, Subject's overall assessment of clinical improvement*);
 - IGII (ang. *Investigator Global Improvement Indices*);
 - PGA (ang. *Physician's Global Assessment*);
- Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*);
- Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie;
- Nawrót choroby;
- Bezpieczeństwo:
 - Zgony;
 - Zdarzenia/działania niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach);
 - Utraty pacjentów z badania.

Wybór punktów końcowych został potwierdzony przez ekspertów medycznych, jako istotne klinicznie w kontekście omawianej jednostki chorobowej. Definicje (skale) ww. punktów końcowych przedstawiono w załączniku 11.6. Punkty końcowe analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet przedstawiono w załączniku 10.

Efektywność kliniczną oceniono po okresie obserwacji wynoszącym ≥ 30 dni po zakończeniu leczenia trwającego 60-90 dni. Ocena po okresie *follow-up* jest praktykowana w przypadku terapii miejscowych oraz zalecana w ChPL dla ocenianej interwencji, z uwagi na fakt, iż optymalne działanie terapeutyczne może nie być możliwe do zaobserwowania przed czasem 30 dni od zakończenia aktywnej terapii. Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 6 i 12 miesięcy umożliwią ocenę takich punktów końcowych jak: nawroty choroby czy wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie.

9 Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2, 3], badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Poza przeglądem systematycznym badań pierwotnych przeprowadzono również przegląd opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych.

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.

W celu identyfikacji działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zaobserwowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:

- FDA (baza FAERS) [10];
- *Database of Adverse Event Notifications* (DAEN) [11];
- *VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring)* [12];
- *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* [13].

Uzupełniająco do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączone będą również długoterminowe badania RCT (okres leczenia dłuższy niż zalecany w ChPL wnioskowanego leku, tj. powyżej 90 dni) przeprowadzone na dużej populacji pacjentów (>100 pts. na grupę) oraz badania obserwacyjne i/lub postmarketingowe, analizy serii przypadków (*case reports*) analizujące DIK w populacji AK.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej uwzględnione będą badania obserwacyjne (prospektywne oraz retrospektywne, postmarketingowe) analizujące DIK w leczeniu wielu zmian rogowacenia słonecznego.

10 Podsumowanie

Tabela 19 Podsumowanie w schemacie PICO(S)

PICO(S)	
Populacja	Populację docelową stanowią osoby ≥ 18 r.ż. z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. i 2. stopnia nasilenia [^] (w skali Olsena*) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego.
Interwencja	Solacutan® (diklofenak, DIK), 30 mg/g (3%) w postaci żelu podawany miejscowo na skórę dwa razy na dobę. Dawkowanie zgodne z ChPL.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (PL/BSC)
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych): CLNS, TLNS; • Częściowa odpowiedź na leczenie: $\geq 75\%$ CLNS, $\geq 75\%$ TLNS; • Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII, SGA) oraz badacza (IGII, PGA); • Redukcja liczby zmian AK; • Jakość życia; • Nawrót zmian chorobowych; • Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie; • Zgony; • Utrata pacjentów z badania; • Zdarzenia/działania niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach). <p>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY); • Inkrementalny współczynnik koszt/użyteczność (ICUR). <p>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ); • Wpływ na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; • Wpływ na budżet świadczeniobiorcy (pacjenta z powodu współpłacenia za leki); • Organizacja systemu ochrony zdrowia; • Aspekty etyczne i społeczne.
Typ badania	<p>Do analizy głównej zostaną włączone, randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględniane dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Ponadto, zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); <i>Database of Adverse Event Notifications (DAEN)</i>, <i>Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database</i>, <i>VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring)</i>. Uzupełniająco 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.</p> <p>Analiza skuteczności praktycznej zostanie oparta na identyfikacji badań obserwacyjnych (prospektywnych oraz retrospektywnych, postmarketingowe) analizujących DIK w leczeniu wielu zmian AK.</p>

[^] Dopuszczono włączenie badań, w których do 10 pacjentów w grupie miało 3. Stopień nasilenia AK z uwagi na specyfikę ocenianej analizowanej jednostki chorobowej (jeden pacjent może mieć zmiany o różnym stopniu nasilenia). Zgodnie z opinią ekspertów medycznych, 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); *Skala Olsena jest równoważna skali BS! - opinia ankietowanych ekspertów medycznych oraz danych zawartych w przeglądach systematycznych.

11 Załączniki

11.1 Fototypy skóry wg skali Fitzpatricka

Tabela 20 Fototypy skóry wg. skali *Fitzpatricka* [74]

Fototyp skóry	Kolor skóry	Kolor włosów	Kolor oczu	Opis
I	Czerwonawa, różowo-biała, jasno-żółtawe odcienie	Blond, rude	Niebieskie, zielone	Zawsze ulega poparzeniom słonecznym, nigdy się nie opala
II	Biała, jasno-płowa, płowa, matowo-biała	Blond, rude	Niebieskie, zielone, szare	Zazwyczaj ulega poparzeniom słonecznym, słabo się opala
III	Ciemno-płowa, jasno-śniada, oliwkowa	Ciemny blond, brązowe	Brązowe, niebieskie, zielone, szare, czarne	Czasami ulega lekkim poparzeniom słonecznym, dość dobrze się opala
IV	Śniada, ciemno-śniada, jasnobrązowa, średnio-brązowa	Brązowe, czarne	Ciemno-brązowe, czarne	Może ulec słabym poparzeniom ale zawsze się dobrze opala
V	Ciemnobrązowa	Brązowe, czarne	Ciemno-brązowe, czarne	Bardzo rzadko ulega poparzeniom, opala się bardzo łatwo
VI	Czarnobrązowa do niemal czarnej	Brązowe, czarne	Ciemno-brązowe, czarne	Nigdy nie ulega poparzeniom, zawsze się opala

11.2 Liczebność populacji docelowej

Na podstawie zidentyfikowanych wiarygodnych danych populację docelową oszacowano w dwóch wariantach: epidemiologicznym oraz mieszanym z wykorzystaniem polskich danych NFZ. Dane te uwzględniają czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie ocenianej technologii oraz różne kalkulacje rozpowszechnienia stanu chorobowego, co wg wytycznych AOTMiT jest podejściem preferowanym [3].

Wariant epidemiologiczny



- Badania epidemiologiczne (odsetek pacjentów z AK w populacji ogólnej).
- Częstość występowania: poszczególnych stopni nasilenia AK (I i II), liczby zmian (*multiple* ≥ 5 zmian), obszaru OZN (*field cancerization*).

Wariant mieszany



- Badania epidemiologiczne (odsetek chorych z AK u pacjentów korzystających z porady dermatologa).
- Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów korzystających z poradni dermatologicznej w Polsce.
- Częstość występowania: poszczególnych stopni nasilenia AK (I i II), liczby zmian (*multiple* ≥ 5 zmian), obszaru OZN (*field cancerization*).

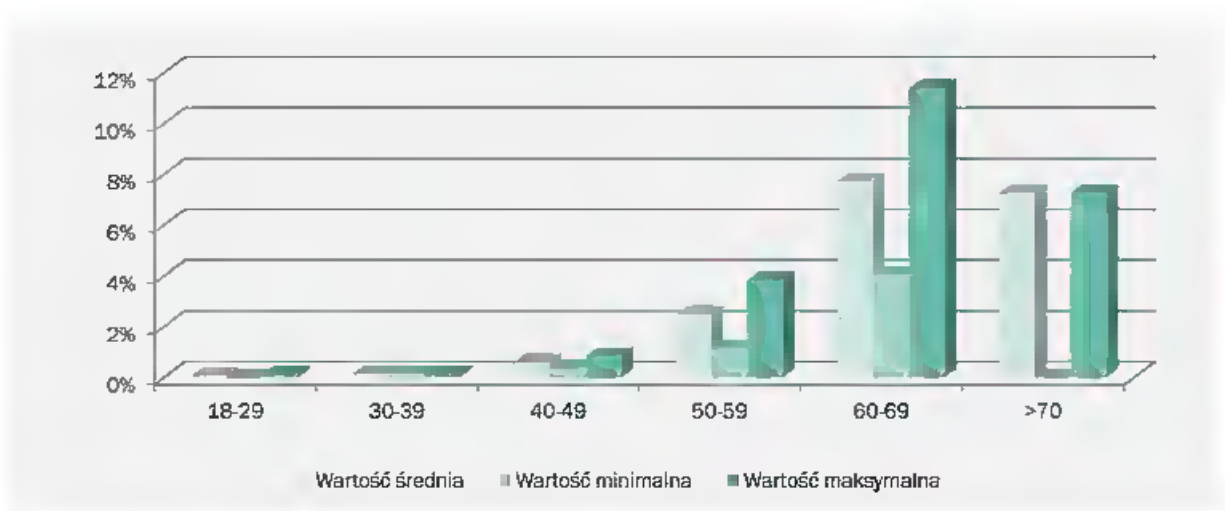
W poniższych podrozdziałach przedstawiono sposób kalkulacji populacji docelowej dla obydwu wariantów. Szczegóły przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsx*, arkusz „Populacja”).

11.2.1 Wariant epidemiologiczny

Rozpowszechnienie stanu chorobowego (AK) oszacowano z wykorzystaniem wielomodelowego badania *Schaefer 2014* [75] przeprowadzonego w Niemczech. W publikacji przedstawiono współczynniki chorobowości, zarówno surowe jak i standaryzowane uzyskane w dwóch badaniach: przeprowadzonym na populacji pracowników oraz bazy *Statutory Health Insurance* (SHI) obejmującej 322 praktyk dermatologicznych (wyniki te zostały przez autorów badania ekstrapolowane na całą populację). Standaryzowany współczynnik chorobowości wyniósł: 2,66% (95% CI: 2,52; 2,79) oraz 1,8 (95% CI: 1,8; 1,81). Średnia chorobowość skalkulowana na podstawie powyższych badań wynosi 2,23%.

Do przeprowadzanych oszacowań w niniejszej analizie wykorzystano jednak dostępne w publikacji *Schaefer 2014* dane dotyczące częstości występowania AK w poszczególnych grupach wiekowych, co jest istotne w kontekście rosnącej zapadalności w starszych grupach wiekowych.

Na poniższym wykresie przedstawiono dane z publikacji *Schaefer 2014* [75], które zostały sczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer* oraz średnią wartość skalkulowaną na podstawie danych z publikacji.



Wykres 1 Chorobowość wyliczona na podstawie publikacji Schaefer 2014 [75] w podziale na grupy wiekowe

Zgodnie z ChPL lek Solacutan® jest wskazany do stosowania u osób dorosłych (≥ 18 roku życia). Nie ustalono zakresu dawkowania i wskazań do stosowania produktu leczniczego Solacutan® u dzieci. [23] Z tego względu kalkulację przeprowadzono na podstawie liczebności populacji Polski ≥ 18 lat.

Tabela 21 Liczebność populacji Polski ≥ 18 r.ż.

Grupy wiekowe (≥ 18 r.ż.)	2016	2017	2018	Źródła danych
18-29	5 865 895	5 666 252	5 474 715	GUS [32]
30-39	6 334 381	6 292 998	6 236 761	
40-49	5 202 262	5 339 826	5 478 435	
50-59	5 088 371	4 927 232	4 783 044	
60-69	5 030 272	5 136 766	5 205 048	
>70	4 014 274	4 152 153	4 312 342	
Łącznie	31 535 455	31 515 226	31 490 345	

Następnie przy wykorzystaniu danych GUS dotyczących liczebności populacji polskiej w podziale na poszczególne grupy wiekowe [32] wyliczono chorobowość AK (średnią, minimalną oraz maksymalną) dla poszczególnych przedziałów wiekowych.

Tabela 22 Liczebność populacji Polski ≥ 18 r.ż. z AK w podziale na grupy wiekowe

Grupy wiekowe (≥ 18 r.ż.)	2016	2017	2018	Źródła danych
18-29	4 253	4 108	3 969	Schaefer 2014 [75]
30-39	9 502	9 439	9 355	
40-49	31 214	32 039	32 871	
50-59	126 955	122 934	119 337	
60-69	389 092	397 329	402 610	
>70	291 704	301 723	313 364	
łącznie	852 718	867 573	881 506	

Badanie Erlendsson 2016 [29] zostało wykorzystane do dalszych oszacowań: częstość występowania AK w nasileniu 1 oraz 2, licznych zmian (powyżej 5 zmian, *multiple*) oraz OZN (*field cancerization*). Poniżej przedstawiono uzyskane wyniki kalkulacji populacji docelowej tj. osoby ≥ 18 roku życia 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.

Tabela 23 Kalkulacja populacji docelowej – wariant epidemiologiczny

Parametr – dane wejściowe	średnia	minimalna	maksymalna	Źródła danych
Częstość występowania licznych zmian, czyli <i>multiple</i> (≥ 5 zmian)	38,58%	-	-	Erlendsson 2016 [29]
Częstość występowania nasilenia AK 1 oraz 2 (typ dominujący u <i>multiple</i>)	85,20%	-	-	Erlendsson 2016 [29]
Częstość występowania OZN (u <i>multiple</i>)	72,96%	-	-	Erlendsson 2016 [29]
Liczba osób ≥ 18 r. ż. z AK (<i>multiple</i> z nasileniem AK 1 oraz 2 z OZN) w Polsce				
Rok	średnia	minimalna	maksymalna	Źródła danych
2016	204 521	139 752	269 290	Kalkulacja*
2017	208 084	142 858	273 310	
2018	211 426	146 021	276 830	

* szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsx*, arkusz „Populacja”)

11.2.2 Wariant mieszany

Podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w sytuacji jej finansowania w sposób jak najbardziej niepodważalny i przejrzysty. Dlatego też populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny została oszacowana w oparciu o rzeczywistą liczbę osób korzystającą z poradni dermatologicznej.

Rogowacenie słoneczne jest jednostką chorobową, która najczęściej jest diagnozowana oraz leczona przez lekarzy dermatologów. Wyniki niemieckiego badania Schaefer 2014 [75] wskazują, iż rogowacenie słoneczne stanowi 8,3% wszystkich diagnoz stawianych przez dermatologów. A zatem można stwierdzić, że oszacowania bazujące na liczbie osób korzystających z poradni dermatologicznej odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów, która korzystała będzie z leku Solacutan® po wprowadzeniu go do refundacji.

Do kalkulacji posłużono się danymi NFZ dotyczącymi liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej (osoby dorosłe) w latach 2015-2016. Prognozę liczby osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce przeprowadzono na podstawie danych zaczerpniętych z uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ: Uchwała Nr 23/2016/III, Uchwała Nr 13/2015/III, Uchwała Nr 7/2016/III [84, 85, 86].

Tabela 24 Liczba osób korzystających w latach 2015-2016 z poradni dermatologicznej [84, 85, 86]

Rok	Poradnie dermatologiczne (dane NFZ)				
	Kod	Nazwa	Liczba porad	Kod	Liczba osób
1 półrocze 2015	1200	Poradnia dermatologiczna	2 972 295	4.4	1 537 017
	1200	Poradnia dermatologiczna	1 176	8.4	734
	Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w 1 półroczu 2015 roku				
1 i 2 półrocze 2015	1200	Poradnia dermatologiczna	5 556 008	4.4	2 433 679
	1200	Poradnia dermatologiczna	2 825	8.4	1486
	Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w 1 i 2 półroczu 2015 roku				
Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w 2 półroczu 2015 roku					897 414
1 półrocze 2016	1200	Poradnia dermatologiczna	2 202 355	4.4	1 124 658
	1200	Poradnia dermatologiczna	3 580	8.4	2 006
	1200	Poradnia dermatologiczna	41	4.4	28
	1200	Poradnia dermatologiczna	868 915	4.4	604 119
	1200	Poradnia dermatologiczna	74	8.4	39
Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w 1 półroczu 2016 roku					1 730 850

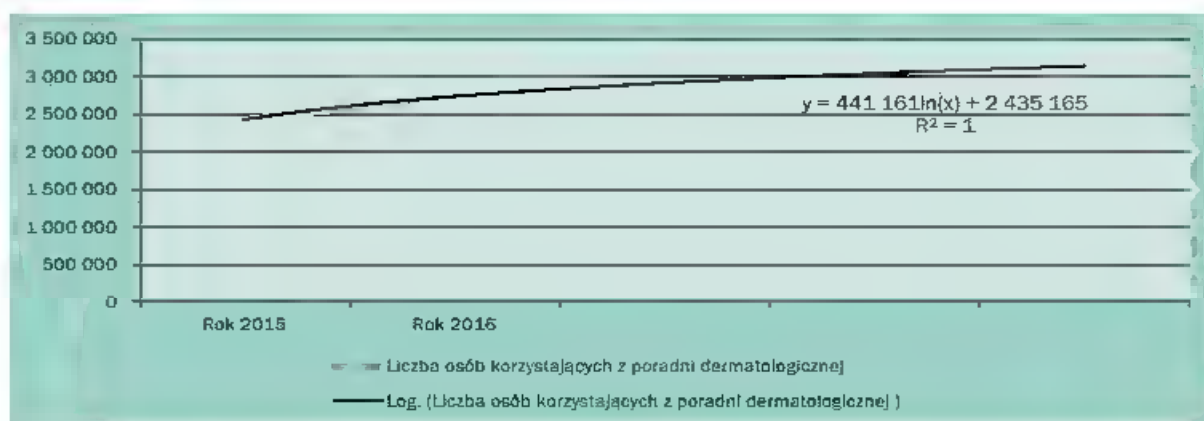
Ponieważ aktualnie nie są dostępne dane dla całego roku 2016 (stan na dzień 23 listopada 2016 r.) na podstawie powyższych danych dla okresów półrocznych skalkulowano prognozowaną liczbę osób korzystających z poradni dermatologicznej w drugim półroczu 2016 roku. Dane dla pełnych lat 2015-2016 zostaną wykorzystane do prognozy na kolejne lata.

Tabela 25 Liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w latach 2015-2016 - zestawienie

Parametr	2015	2016	Źródła danych
1 półrocze	1 537 751	1 730 850	[84, 85, 86]
2 półrocze	897 414	1 010 104*	
Cały rok	2 435 165	2 740 954	

* założono, że w drugim półroczu 2016 roku liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej będzie proporcjonalna w stosunku do 2 półrocza 2015 roku, szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*, arkusz „Populacja”)

Następnie na podstawie powyższych danych przeprowadzono prognozę liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej w kolejnych latach (2017-2018) w oparciu o odpowiednią linię trendu. Odrzucono mało realne prognozy zakładające znaczący wzrost lub spadek liczebności osób korzystających z poradni dermatologicznej. Jako krzywą prognostyczną wybrano logarytmiczną linię trendu, która zapewnia zachowanie stabilności liczby osób w sytuacji cechującej niepewności odnośnie długofalowych szacowań (wykładniczą linię trendu wybrano natomiast do kalkulacji scenariusza maksymalnego populacji).



Wykres 2 Prognoza liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej

Historyczne dane NFZ wskazują na wzrost liczby pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych w latach 2015-2016, a tym samym wzrost liczby osób ze schorzeniami dermatologicznymi.

Tabela 26 Prognozowana liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce

Parametr	Liczba osób - historyczne dane NFZ (84, 85, 86)		Prognoza liczby osób na kolejne lata		
	2015	2016	2016	2017	2018
Liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych	2 435 165	2 740 954	2 740 954	2 919 830	3 046 744

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie *Eder 2014* [28], w którym podana została częstość występowania AK, u pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych. Odsetek ten wyniósł 31% i został wykorzystany do dalszych kalkulacji.

Opierając się na danych z badania *Erlendsson 2016* [29] (częstość występowania AK w nasileniu 1 oraz 2, licznych zmian (powyżej 5 zmian, *multiple*) oraz OZN), analogicznie jak w przypadku wariantu epidemiologicznego skalkulowano wielkość populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27 Kalkulacja populacji docelowej – wariant mieszany

Parametr – dane wejściowe	średnia	minimalna	maksymalna	Źródła danych	
Rozpowszechnienie AK (chorobowość) w populacji pacjentów korzystających z porady dermatologa	31,00%	-	-	<i>Eder 2014</i> [28]	
Częstość występowania licznych zmian, czyli <i>multiple</i> (≥ 5 zmian)	38,58%	-	-	<i>Erlendsson 2016</i> [29]	
Częstość występowania nasilenia AK 1 oraz 2 (typ dominujący u <i>multiple</i>)	85,20%	-	-	<i>Erlendsson 2016</i> [29]	
Częstość występowania OZN (u <i>multiple</i>)	72,96%	-	-	<i>Erlendsson 2016</i> [29]	
Liczba osób ≥ 18 r. z AK (<i>multiple</i> z nasileniem AK 1 oraz 2 z OZN) w Polsce					
Parametr	Rok	Średnia	Minimalna	Maksymalna	Źródła danych
Liczba osób ≥ 18 r. z AK (<i>multiple</i> z nasileniem 1 oraz 2 oraz OZN) w Polsce	2016	203 796	203 796	204 494	Kalkulacja [^]
	2017	217 096	217 096	230 566	
	2018	226 532	226 532	259 963	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsx*, arkusz „Populacja”)

11.3 Wytyczne kliniczne

Wytyczne AKTeamTM expert panel 2014 (Francja) [27]

W wytycznych panelu ekspertów z Francji przedstawiono rekomendacje dotyczące schematu postępowania w leczeniu AK. Proces leczenia AK uwzględnia 2 linie leczenia (rzuty choroby). Pierwsza linia leczenia obejmuje zmiany pojedyncze (izolowane), pojedyncze (izolowane) wyglądające podejrzanie oraz liczne. Druga linia leczenia obejmuje zmiany pojedyncze (izolowane) oraz liczne, wymagające usunięcia lub leczenia fizykalnego w połączeniu z terapią miejscową. Wytyczne definiują OZN, jako obszar skóry przewlekłe narażonej na działanie promieni słonecznych z licznymi i/lub nawracającymi zmianami AK.

Wśród terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia AK we Francji wykorzystuje się metody destrukcyjne i leczenie miejscowe. Wśród destrukcyjnych metod leczenia pojedynczych (izolowanych) zmian AK wyróżniamy:

- ❖ Krioterapię wykorzystywaną najczęściej w leczeniu pojedynczych zmian AK. Eksperci zaznaczają, że nie istnieje protokół dotyczący standardu leczenia w krioterapii, który definiowałby m.in. czas mrożenia czy liczbę sesji terapeutycznych. Obecnie krioterapia stanowi złoty standard w leczeniu izolowanych i małych zmian AK we Francji;
- ❖ Łyżeczkowane i elektrokoagulacja wymieniane są, jako alternatywa dla krioterapii w pierwszej linii leczenia. Ta forma leczenia rekomendowana jest dla małej liczby zmian hiperkeratotycznych, izolowanych.

Wśród miejscowych metod leczenia licznych zmian AK wyróżniamy:

- ❖ 3% diklofenak, w opinii ekspertów, jest dobrze tolerowany przez pacjentów w trakcie leczenia. Jego stosowanie jest rekomendowane dla zmian nie hiperkeratotycznych powierzchniowych;
- ❖ 5% imikwimod jest rekomendowany w leczeniu zmian nie hiperkeratotycznych, licznych, występujących na skórze twarzy i owłosionej skórze głowy;
- ❖ 5-FU w leczeniu zmian mało wypukłych, hiperkeratotycznych, licznych na dużych obszarach skóry w stosunku, do których wyklucza się skuteczność i/lub tolerancję krioterapii;
- ❖ Mebutynian ingenolu w leczeniu licznych nie hiperkeratotycznych zmian AK, zlokalizowanych na obszarze 25 cm² na skórze twarzy lub owłosionej skórze głowy, ale również na tułowie i kończynach;
- ❖ Terapia PDT jest rekomendowana dla zmian mało wypukłych nie hiperkeratotycznych, licznych występujących na skórze twarzy

i owłosionej skórze głowy. Głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie tej terapii jest towarzyszący jej ból;

- ❖ Laseroterapia jest przeznaczona do leczenia małej liczby izolowanych zmian AK.

W drugiej linii leczenia w stosunku do zmian pojedynczych (izolowanych) stosuje się:

- ❖ Leczenie chirurgiczne jest szczególnie rekomendowane w przypadku zmian odosobnionych, które wyglądają podejrzanie. Zabieg związany z wycięciem dużego obszaru skóry z licznymi zmianami AK, które wyglądają podejrzanie i nie nadają się do leczenia miejscowego jest rzadki i powinien opierać się o mulitdyscyplinarną decyzję.

Terapie stosowane miejscowo takie jak: 3% diklofenak sodu, 5-fluorouracyl (5-FU), 5% imikwimod, 150 µg/g i 500µg/g mebutynian ingenolu są głównie rekomendowane w stosunku do terapii licznych zmian AK w pierwszej oraz w drugiej linii leczenia w skojarzeniu z leczeniem zabiegowym.

British Association of Dermatologists 2007 (Wielka Brytania) [14]

Rekomendacje *British Association of Dermatologists* oparte zostały o konsensus, który w 1999 roku został zaprezentowany przez *British Photobiology Group* (BPG). Opis dotyczy terapii miejscowych i innych najczęściej wykorzystywanych w leczeniu AK.

W leczeniu miejscowym AK wyróżnia się:

- ❖ Diklofenak 3% jest dobrą opcją terapeutyczną w leczeniu licznych zmian AK wraz z OZN, mało wypukłych oraz w stosunku do zmian zlewających się. Diklofenak jest również wymieniany, jako dobra forma leczenia w przypadku pacjentów mieszkających w znacznej odległości od szpitala, ponieważ jego aplikacja nie jest dla pacjenta uciążliwa;
- ❖ Brak lub terapia emolientami, jako rozsądna forma leczenia łagodnych zmian AK;
- ❖ Preparaty chroniące przed promieniowaniem słonecznym (kremy z filtrem);
- ❖ 5-FU stosowany w postaci kremu w leczeniu zmian AK, towarzyszą mu efekty uboczne w postaci bólu;
- ❖ Imikwimod 5% krem nie jest obecnie dopuszczony do obrotu w leczeniu AK.

Inne terapie wykorzystywane w leczeniu AK to:

- ❖ Krioterapia może być skuteczna w leczeniu zmian bardziej wypukłych, pozostawia blizny;

- ❖ PDT jest dobra w przypadku zmian powierzchniowych i zlewających się. Przydatna w przypadku leczenia zmian znajdujących się w trudno dostępnych miejscach np. łydka;
- ❖ Łyżeczkowania, elektrokoagulacja lub operacja nie posiadają istotnych dowodów naukowych, mogą być stosowane w przypadku braku odpowiedzi na inne formy leczenia lub ryzyka przekształcenia zmian AK w SCC.

Historia rozwoju każdej zmiany AK ma charakter indywidualny, przez co wskazanie uniwersalnych metod leczenia nie jest oczywiste. W tej sytuacji stosowane terapie powinny być traktowane, jako działania prewencyjne, chroniące przed przekształceniem się ognisk AK w inwazyjną postać SCC. [14]

Poniżej zaprezentowano podsumowanie Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące czynników determinujących wybór formy leczenia AK spośród 6 głównych alternatyw.

Tabela 28 Czynniki determinujące wybór leczenia AK spośród 6 terapii [14]

Czynnik determinujący wybór leczenia AK	Krioterapia	5-FU	Diklofenak	Imikwimod	Łyżeczowanie	PDT	Komentarz
Główna charakterystyka AK							
Mala liczba zmian AK							Brak
Duża liczba zmian AK							Brak
Mala wypukłość zmiany							Leczenie nie zawsze wymagane.
Prześnięte/zrogowaciałe AK							Możliwe, bardziej histopatologiczne wraz z wyłócieniami zmian.
Izolowane zmiany AK nieodpowiadające na inne formy leczenia							Możliwe, bardziej histopatologiczne wraz z wyłócieniami zmian.
Zlewające się i oporne na inne formy leczenia zmiany AK							Oporna histopatologiczna zmian.
Lokalizacja							
Skóra głowy, uszy, nos, policzki, czoło, okolice ust							Brak
Okolice oczu							Terapie miejscowe mogą być trudne do aplikacji w okolicy ust i oczu.

Czynnik determinujący wybór leczenia AK	Krioterapia	5-FU	Diklofenak	Imikwimod	Łyżeczkiwanie	PDT	Komentarz
Zmiany AK, zlewające się na powierzchni skóry głowy	***	**	***	****		***	Wcześniejsze leczenie 5% kwasem salicylowym może wzmocnić efekty końcowe.
Poniżej kolan	***			•		****	Trudne egocjenie, się zmian stanowi problem.
Na zewnętrznej powierzchni dłoni	****		**	•		***	Leczenie miejscowe może wymagać wcześniejszego zastosowania 5% kwasu salicylowego.
Charakterystyka pacjenta (ocena może być rozważana w kontekście potrzeb klinicznych, za pomocą charakterystyki AK i lokalizacji).							
Uzasadnienie kliniczne lub staroza	****	**	***		•	***	Brak
Samowystarczalność terapii	**	**	***	****	•	•	Terapia 5-FU może być powtarzana.
Jednolizowe leczenie	**	****	•		***	***	Brak
Miejsce zamieszkania (w znacznej odległości od szpitala)	***	****	***	****			Monitorowanie w PŌZ.
Część wcześniejszego planu leczenia	****	****	***	•	•	***	Brak

**** dobre leczenie, *** wystarczające leczenie, ** może być stosowane w zależności od okoliczności, • rzadko stosowane w wymienionych okolicznościach. Ocena skuteczności poszczególnych terapii została oparta o doświadczenie samych autorów, proste aplikacji (żyzole), zapadalności oraz kosztów i korzyści.

Diklofenak wykazuje skuteczność w leczeniu licznych zmian AK szczególnie na obszarze skóry znajdującej się w okolicach głowy. Aplikacja diklofenaku na zmienioną chorobowo skórę nie jest skomplikowana przez co, nie stanowi utrudnienia dla pacjentów mieszkających w znacznej odległości od jednostki opieki zdrowotnej.

Italian Expert Consensus 2016 [64]

Rekomendacje zaproponowane przez panel włoskich ekspertów kładą ogromny nacisk na konieczność leczenia wszystkich pacjentów z AK w celu zredukowania ryzyka progresji w inwazyjną postać SCC. Pacjenci ze stopniem nasilenia AK I/II w skali Olsena i dużą liczbą zmian AK powinni być leczeni terapiami wraz z całym OZN (≥ 3 AK/25 cm²), gdyż leczenie samej zmiany jest nieodpowiednie w przypadku tej grupy pacjentów.

Zalecenia dotyczące diagnozowania AK uwzględniają ocenę kliniczną oraz badanie za pomocą dermatoskopu. Rekomendacje do zastosowania biopsji, pojawiają się w stosunku do zmian podejrzanych.

Diklofenak 3% zawieszony w żelu hialuronowym powinien być rozważany, jako forma leczenia dla licznych zmian AK wraz OZN (≥ 3 AK/25cm²) u pacjentów powyżej 75 roku życia oraz u pacjentów, którzy są nieusatysfakcjonowani lub nie tolerują innych form leczenia. U pacjentów z I/II i III stopniem nasilenia jako alternatywna forma leczenia AK.

Primary Care Dermatology Society [15]

3% diklofenak jest silnie rekomendowany w leczeniu małego OZN (do 25cm²) oraz dużego. W stosunku do zmian o nasileniu 1 stopnia 3% diklofenak zawieszony w kwasie hialuronowym jest silnie rekomendowany. Zmiany 2 stopnia nasilenia powinny być leczone diklofenakiem.

International League of Dermatological Societies wraz z European Dermatology Forum 2015 [88]

Leczenie licznych zmian AK (≥ 6) oraz OZN w przypadku 3% diklofenaku zawieszonego w 2,5% kwasie hialuronowym jest silniej rekomendowane w porównaniu do krioterapii, której nie należy stosować w przypadku OZN. W terapii pojedynczych zmian AK (AK $\geq 1 \leq 5$) nie ma zaleceń dotyczących leczenia 3% DIK 2,5% HA.

The Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment (REAKT) Working Group [39]

Szwajcarskie wytyczne zostały opracowane, jako podwalina w leczeniu i prowadzeniu pacjentów z AK. Wytyczne te przywiązują ogromną uwagę do

leczenia zmian AK wraz z OZN. Poziom dowodów określający skuteczność leczenia OZN został opisany za pomocą narzędzia jakim jest *Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (LOE)*. [58] Autorzy podkreślają, że na obecnym poziomie wiedzy nie jesteśmy w stanie przewidzieć, które zmiany AK przejdą progresję w inwazyjną postać SCC, w związku z czym wczesna diagnoza i leczenie stanowi klucz do zminimalizowania postępu choroby oraz ciężkości jej przebiegu.

Decyzja o leczeniu powinna opierać się o wczesną diagnozę, która pozwoli zmniejszyć ryzyko przekształcenia się zmiany AK w inwazyjną postać SCC. [39]

Terapie proponowane przez szwajcarskie towarzystwo prezentują dwa kierunki leczenia AK.

Pierwszy kierunek leczenia skierowany jest tylko na zmiany (ang. *lesion-directed*). Drugi kierunek obejmuje leczenie całego OZN (ang. *field-directed*). Leczenie ukierunkowane na zmiany pojedyncze, dotyczy głównie fizycznego usunięcia klinicznie zmienionych i widocznych zmian. Ta forma terapii jest najlepsza dla pacjentów, u których pojawia się tylko kilka izolowanych zmian AK i nie występuje ryzyko ich przekształcenia w inwazyjną postać SCC.

Terapie stosowane w leczeniu OZN nie skupiają się jedynie na zmianach widocznych klinicznie, ale obejmują również zmiany przedkliniczne oraz pojawiające się w skórze otaczającej widoczne zmiany, przekształcenia w keratynocytach. AK stanowi widoczny marker uszkodzenia skóry, przewlekłe narażonej na działanie promieniowania UV, w związku z czym *REAKT Working Group* rekomenduje terapię ukierunkowaną na leczenie całego OZN jako optymalną formę terapii dla większości pacjentów.

Na obecnym poziomie wiedzy nie jesteśmy w stanie przewidzieć, które zmiany AK przekształcą się w inwazyjną postać SCC, w związku, z czym wczesna diagnoza i leczenie całego OZN stanowi klucz w walce z AK. [39]

Diklofenak 3% żel zawieszony w kwasie hialuronowym jest zatwierdzony w Szwajcarii do leczenia AK, podawany dwa razy dziennie przez 60 do 90 dni. Stosowany jest w terapii OZN. Może on być również stosowany do leczenia dużych obszarów skóry w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta. Stopień dowodów dla diklofenaku wynosi 1.

Podsumowanie dotyczące stosowanych metod leczenia AK w Szwajcarii zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 29 Rekomendacje dotyczące leczenia AK wraz z OZN [39]

Leczenie	LD/FD*	Poziom dowodów	Komentarz
Kremy przeciwsłoneczne	FD	2	Leczenie jest zalecane w stosunku do wszystkich pacjentów. Może być stosowane, jako forma leczenia w przypadku niektórych pacjentów. Kremy stosuje się na całą powierzchnię skóry, która jest narażona na działanie promieniowania słonecznego.
Lyżeczkowanie/ elektrokoagulacja	LD	b.d.	Możliwe korzyści w przypadku leczenia zmian hiperkeratocytynych i w połączeniu z terapią OZN.
Krioterapia	LD	4	Szeroko stosowane w przypadku leczenia ukierunkowanego jedynie na usunięcie pojedynczej zmiany bez OZN. Leczenie tą metodą nie zostało wystandaryzowane. Lekarz jest odpowiedzialny za wykonanie zabiegu.
5-fluorouracyl	FD	1	Leczenie dużych obszarów skóry możliwe po zastosowaniu okluzji. W tym przypadku aplikację leku wykonuje lekarz.
Diklofenak	FD	1	Duże obszary skóry mogą być leczone w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta.
Imikwimod	FD	1	Duże obszary skóry mogą być leczone w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta. Reakcje ogólnoustrojowe występują rzadko.
Resikwimod (w 3 fazie badań)	FD	3	Leczenie ukierunkowane na odpowiedź biologiczną (stan zapalny). Stan zapalny może pojawić się wcześniej lub później. Duże obszary skóry mogą być leczone w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta.
Mebutynian Ingenolu	FD	1	Silne lokalne reakcje skórne po krótkim okresie podawania. Duże obszary skóry mogą być leczone w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta.
Miejscowe retinoidy	FD	2	Nie rekomendowane w związku z niską skutecznością.
ALA/MAL** + PDT	LD i FD	3	Zabieg wykonywany przez lekarza. Ból, który pojawia się w czasie zabiegu stanowi ograniczenie w stosowaniu tej terapii. Decyzja, którą podejmuje lekarz uwzględnia preferencje samego pacjenta.
Radioterapia (Grenz ray)	FD	4	Zaleca się ograniczenie w stosowaniu do pacjentów powyżej 60 roku życia. 1 cykl leczenia na 1 obszar w czasie życia. Większe obszary mogą być leczone w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta. Terapia jest wykonywana przez lekarza.
Wycięcie	LD	b.d.	Nie stanowi pierwszej linii leczenia. Odpowiednia jedynie do leczenia lokalnego oraz w stosunku do zmian, które wykazują wysoki stopień ryzyka przekształcenia w inwazyjną postać SCC.
Przeszczep skóry	FD	4	Rzadko stosowane, może być pomocne w pojedynczych przypadkach uwzględniających OZN na zewnętrznej powierzchni dłoni i rąk.

Leczenie	LD/FD*	Poziom dowodów	Komentarz
Peelingi chemiczne	FD	3	Mogą być użyteczne w stosunku do wybranych pacjentów. Większe obszary mogą być leczone w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta.
Lasery	FD	3	Mogą być użyteczne w stosunku do wybranych pacjentów. Większe obszary mogą być leczone w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta.
Dermabrazja	FD	4	Mogą być użyteczne w stosunku do wybranych pacjentów. Większe obszary mogą być leczone w zależności od efektów ubocznych oraz tolerancji pacjenta.

Notatka autorów: Poziom dowodów został oparty o skuteczność leczenia OZN, Komentarze oraz rekomendacje dotyczące leczenia zostały oparte na podstawie rozważania nad dostępnymi dowodami, opinią pacjentów oraz doświadczenia autorów.

*LD – *lesion directed* (leczenie ukierunkowane na leczenie pojedynczych zmian), FD – *field directed* (leczenie ukierunkowane na leczenie zmian AK wraz z całym OZN); **ALA/MAL - kwas 5-aminolewulinowy / kwas metyloaminolewulinowy; b.d. - brak dowodów.

11.4 Badanie ankietowe w aptekach

Badanie ankietowe przeprowadzono drogą konsultacji mailowych oraz bezpośrednich. Farmaceuci zostali zapytani o cenę dwóch maści, których skład podali eksperci medyczni (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie dermatologii i wenerologii), którzy przeprowadzili weryfikację wykorzystanych danych i założeń zgodnie z praktyką kliniczną leczenia rogowacenia słonecznego w Polsce [54].

Tabela 30 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [54]

Skład maści na 100 g – maść 1	Skład maści na 100 g – maść 2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac. Salicylicy 2,0 ▪ Urea 15,0 ▪ Vaselini hydrophilici ad 100,0 ▪ Mf. Ung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac. Salicylicy 5,0 ▪ Urea 10,0 ▪ Lanolini ▪ Vaselini ▪ Aq. desr. Aa ad 100

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę aptek biorących udział w badaniu ankietowym wraz z podanymi cenami przy założeniu 100% odpłatności pacjenta. Na podstawie cen dla maści 1 i 2 skalkulowano średni koszt za 100 g maści recepturowej. Wyznaczono również cenę minimalną i maksymalną. W przypadku posiadania recepty pacjent ponosi ryczałtową odpłatność, która w 2017 r. będzie wynosić 10,00 PLN [72, 73, 87], natomiast resztę pokrywa płatnik publiczny.

Tabela 31 Charakterystyka aptek biorących udział w badaniu wraz z podanymi cenami oraz średnim kosztem

Lp.	Nazwa apteki	Dane kontaktowe	Cena za 100 g przy założeniu 100% odpłatności pacjenta [PLN]	
			Maść 1	Maść 2
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
13.				
14.				
15.				
Średni koszt maści 100 g [PLN]			73,31 (min: 29,31; max: 120,00)	

11.5 Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki i stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych. Stan finansowania został przedstawiony zgodnie z:

- Obwieszczeniem z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2016 r.; [57]
- Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [95]

Terapie: krioterapia, lasery ablacyjne, tyżeczowanie i elektrokoagulacja są obecnie finansowane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach *Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych zabiegowych* [95]. Zgodnie z wytycznymi PTD są zalecane w stosunku do niewielkiej liczby zmian typu AK (poniżej 5 w danej okolicy).

Tabela 32 Katalog świadczeń ambulatoryjnych – świadczenia stosowane w AK w Polsce [95]

Kod procedury	Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa	Finansowanie
00.9600	Elektrokoagulacja zmian powierzchniowych	5.31.00.0000027	Z27	6,5	Finansowane w ramach AOS* (w ramach Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych zabiegowych).
00.9601	Krioterapia zmian powierzchniowych	5.31.00.0000027	Z27	6,5	
00.9602	Laseroterapia zmian powierzchniowych	5.31.00.0000027	Z27	6,5	
86.221	Oczyszczenie przez wycięcie przez zdewitalizowanej tkanki	5.31.00.0000031	Z31	4	

AOS* - Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Zabieg wycięcia zmian finansowany jest w ramach grupy JGP J33 „Średnie zabiegi skórne” (5.51.01.0009033) [94]. Radioterapia znajduje się na wykazie świadczeń gwarantowanych w leczeniu szpitalnym [93]. Jest ona wymieniana, jako opcja terapeutyczna w leczeniu AK wraz z OZN jedynie w szwajcarskich wytycznych klinicznych, jednak ma niski stopień rekomendacji oraz ograniczenia w stosowaniu u pacjentów powyżej 60 roku życia.

Do metod leczenia licznych zmian AK wraz z OZN należą: fluorouracyl (5-FU), imikwimod, terapia fotodynamiczna, peelingi chemiczne, mebutynian ingenolu, tretynoina. Żadna z wymienionych terapii nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych.

5-fluorouracyl w postaci roztworu do wstrzykiwań znajduje się obecnie na wykazie leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Preparat *Efudix*[®] (krem) zawierający 5-fluorouracyl stosowany w leczeniu analizowanych jednostek chorobowych nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych. W przypadku pozostałych metod leczenia (tj. miejscowe modyfikatory odpowiedzi immunologicznej (imikwimod), terapia fotodynamiczna, peelingi chemiczne, mebutynian ingenolu i tretynoina stosowane w analizowanych wskazaniach) nie są obecnie finansowane w Polsce.

Tabela 33 Stan finansowania terapii miejscowych w leczeniu licznych zmian AK wraz z OZN w Polsce [57]

Terapia	Postać	Informacje o refundacji
5-FU	Krem	Obecnie nie znajduje się na wykazie leków refundowanych. Jedynie postać: roztwór do wstrzykiwań (niestosowana w leczeniu AK) znajduje się aktualnie na wykazie leków, stosowanych w ramach chemioterapii.
Imikwimod	Krem	Brak refundacji - nie znajduje się na wykazie leków refundowanych.
Terapia PDT	Lampa oraz środek fotoczułający <i>Metvix</i> [®] 160 mg/g, krem	Nie są obecnie finansowane w Polsce
Peelingi chemiczne	-	Nie są obecnie finansowane w Polsce
Mebutynian ingenolu	Żel	Brak refundacji - nie znajduje się na wykazie leków refundowanych.
Tretynoina	Roztwór na skórę, krem, kapsułki miękkie	Brak refundacji - nie znajduje się na wykazie leków refundowanych.

11.5.1 Imikwimod

Tabela 34 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (*Aldara*[®]) [21]

Substancja czynna	Imikwimod
Grupa ATC	D06B B10
Postać farmaceutyczna	Krem, o kolorze białym do jasnożółtego

Substancja czynna	Imikwimod
Zawartość opakowania	Każda saszetka zawiera 12,5 mg imikwimodu w 250 mg kremu (5 %). 100 mg kremu zawiera 5 mg imikwimodu. Opakowanie z 12 lub 24 saszetkami jednorazowego użytku z folii poliestrowej/aluminiowej, zawierającymi po 250 mg kremu. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.
Mechanizm działania	Imikwimod hamuje proliferację zmian nowotworowych i pobudza apoptozę. Jako agonista receptorów toll-podobnych (TLR7) moduluje odpowiedź immunologiczną wynikającą z pobudzenia monocytów i makrofagów do produkcji Interferonu α i cytokin. Ponadto może wpływać na cyklazę adenylową i aktywować komórki Langerhansa.
Wskazanie	Imikwimod w kremie jest wskazany w miejscowym leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • brodawek kończystych (kłykcin kończystych) zewnętrznych narządów płciowych i okolicy odbytu u dorosłych, • powierzchniowych ognisk raka podstawnokomórkowego (ang. <i>superficial basal cell carcinoma</i>, sBCC) u dorosłych, • rogowacenia słonecznego - bez cech przerostu i hiperkeratozy, o typowym przebiegu klinicznym - na twarzy lub owłosionej skórze głowy, u pacjentów z wydolnym układem immunologicznym, w przypadku gdy wielkość lub liczba zmian ograniczają skuteczność i (lub) możliwość zastosowania krioterapii oraz gdy inne metody miejscowego leczenia są przeciwwskazane lub nieodpowiednie.
Dawkowanie i sposób podania	Częstość i czas trwania leczenia imikwimodem w kremie są różne, w zależności od wskazań. W leczeniu rogowacenia słonecznego u dorosłych leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza. Imikwimod w kremie należy nakładać 3 razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę oraz piątek) przez cztery tygodnie przed snem i pozostawić na skórze przez ok. 8 godzin. Należy nałożyć krem w ilości wystarczającej do pokrycia leczonego miejsca. Po 4 tygodniach od zakończenia leczenia należy ocenić, czy rogowacenie słoneczne ustąpiło. Jeżeli zmiany utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez dalsze cztery tygodnie. Maksymalna zalecana dawka to jedna saszetka. Maksymalny zalecany czas leczenia wynosi 8 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia silnych zapalnych reakcji skórnych lub zakażenia w obrębie leczonego miejsca. W przypadku zakażenia należy zastosować odpowiednie metody leczenia. Każdy okres leczenia nie powinien przekraczać 4 tygodni, nawet w przypadku pominięcia dawki leku lub przerwy w leczeniu. Jeżeli badanie kontrolne przeprowadzone po 4-8 tygodniach po drugim okresie leczenia nie wykaże zadowalającej odpowiedzi zmiany chorobowej (zmian chorobowych) na leczenie, należy zastosować inną metodę leczenia. Przed nałożeniem preparatu imikwimod w kremie pacjenci powinni zmyć leczony obszar wodą z łagodnym mydłem i starannie wysuszyć. Należy nałożyć ilość kremu wystarczającą do pokrycia leczonego miejsca. Krem należy wcierać aż do całkowitego wnikięcia do skóry. Krem należy nakładać wieczorem przed snem i pozostawić na skórze przez ok. 8 godzin. W tym czasie nie należy korzystać z kąpieli ani prysznica. Po tym okresie imikwimod w kremie należy zmyć wodą z łagodnym mydłem. Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie. Przed nałożeniem i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce.
Przeciwwskazania	Imikwimod w kremie jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

11.5.2 5-fluorouracyl

Tabela 35 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (*Efudix®*) [20]

Substancja czynna	5-fluorouracyl
Grupa ATC	L01BC02
Postać farmaceutyczna	Krem
Zawartość opakowania	Tuba aluminiowa z nakrętką z PP i pierścieniem lateksowym, zawierająca 20 g kremu, w tekturowym pudełku.
Mechanizm działania	5-fluorouracyl hamuje syntezę DNA oraz zmienia funkcję RNA, przez co zaburza podziały oraz wzrost komórek.
Wskazania	Rogowacenie słoneczne i starcze. Rak podstawokomórkowy skóry – postacie pojedyncze lub mnogie o lokalizacji trudno dostępczej do leczenia chirurgicznego (zalecane jest leczenie chirurgiczne, jeśli tylko jest możliwe). Choroba Bowena. Stany przedrakowe skóry.
Dawkowanie i sposób podania	Produkt powinien być stosowany tylko pod nadzorem lekarza. Przeznaczony jest do stosowania miejscowego na skórę. Dorośli: Rogowacenie starcze i słoneczne – krem nakłada się na zmiany skórne 2 razy na dobę w ilości wystarczającej do pokrycia zmian. Leczenie powinno być kontynuowane do stadium nadżerki, wówczas lek należy odstawić. Okres stosowania krem wynosi zwykle od 2 do 4 tygodni. Całkowite wygojenie zwykle osiąga się po 1-2 miesiącach od zakończenia stosowania produktu. Dzieci: Produkt nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Osoby w podeszłym wieku Nie ma konieczności zmiany dawki.
Przeciwwskazania	Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciąża i okres karmienia piersią. Jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych z grupy nukleozydów, np. briwudyny, sorywudyny i ich analogów.

11.5.3 Ingenol mebutynianu

Tabela 36 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (*Picato®*) [24]

Substancja czynna	Ingenol mebutynianu
Grupa ATC	D06BX02
Postać farmaceutyczna	Przezroczysty, bezbarwny żel.
Zawartość opakowania	Laminowane tuby zawierające pojedynczą dawkę z warstwą wewnętrzną z propylenu o wysokiej gęstości (HDPE) i z Aluminium jako warstwą ochronną. Zakrętka z HDPE. Picato 150 µg/g żel jest dostępny w tekturowych pudełkach zawierających 3 tuby, z których każda zawiera 0,47 g żelu. 1 gram żelu zawiera 500 µg ingenolu mebutynianu (ingenoli mebutas). Każda tuba zawiera 235 µg ingenolu mebutynianu w 0,47 g żelu.
Mechanizm działania	Mechanizm działania w rogowaceniu słonecznym nie jest całkowicie poznany. W modelach in vivo i in vitro wykazano podwójny mechanizm działania ingenolu mebutynianu: 1) indukcja śmierci komórek w obrębie zmiany miejscowej i 2) pobudzenie odpowiedzi zapalnej charakteryzującej się gromadzeniem się komórek immunokompetentnych.
Wskazanie	Produkt leczniczy Picato jest wskazany w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego, bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych.
Dawkowanie i sposób podania	Rogowacenie słoneczne na twarzy i owłosionej skórze głowy u dorosłych. Jedną tubę produktu Picato 150 µg/g żel (zawierającą 70 µg ingenolu mebutynianu), należy nakładać na zmienioną chorobowo powierzchnię raz na dobę przez 3 kolejne dni.

Substancja czynna	Ingenol mebutynianu
	<p>Dzieci i młodzież Nie stosowano produktu Picato w tym wskazaniu w populacji dzieci i młodzieży. Pacjenci w podeszłym wieku Nie jest konieczna modyfikacja dawki</p> <p>Zawartość jednej tuby pokrywa 25 cm² leczonej powierzchni (tj. 5 cm x 5 cm). Zawartość tuby należy nałożyć na jedną leczoną powierzchnię 25 cm². Tuba jest przeznaczona tylko do jednorazowego użycia i należy ją wyrzucić po użyciu. Żel z tuby należy wycisnąć na opuszek palca i rozprowadzić w całości równomiernie na leczonej powierzchni i pozostawić do wyschnięcia na 15 minut. Zawartość jednej tuby powinna być zużyta na jedną leczoną powierzchnię 25 cm². Do jednorazowego użycia.</p> <p>Leczenie szyl: jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na górnej części szyl, należy zastosować takie samo dawkowanie jak na skórze twarzy i owłosionej skórze głowy. Jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na dolnej części szyl, należy zastosować takie samo dawkowanie jak na skórze tułowia i kończyn.</p> <p>Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności umycia rąk mydłem i wodą natychmiast po aplikacji produktu Picato. W przypadku leczenia rąk, należy umyć tylko opuszek palca, którym nakładano żel. Należy unikać mycia i dotykania leczonej powierzchni przez 6 godzin po aplikacji produktu Picato. Po tym czasie leczona powierzchnia może być umyta łagodnym mydłem i wodą. Nie należy nakładać produktu Picato bezpośrednio po wzięciu prysznicy i przynajmniej na 2 godziny przed snem.</p> <p>Nie należy zakrywać leczonej powierzchni opatrunkami okluzyjnymi po aplikacji produktu.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

11.5.4 Terapia fotodynamiczna

Fotodynamiczna terapia AK z użyciem przeznaczonej do tego lampy oraz środka fotouczulającego Metvix®.

Tabela 37 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (Metvix®) [22]

Substancja czynna	Terapia fotodynamiczna z użyciem środka fotouczulającego Metvix®: aminolewulinianu metylu
Grupa ATC	L01X D03
Postać farmaceutyczna	Krem. Barwa kremowa do jasnożółtej.
Zawartość opakowania	Aluminiowa tuba zabezpieczona od wewnątrz lakierem, lateksowe uszczelnienie. Zakrętka tuby z HDPE. Krem Metvix jest dostarczany w tubach zawierających 2 g kremu. 1 g kremu Metvix zawiera 160 mg aminolewulinianu metylu (w postaci chlorowodorku) co odpowiada 16% aminolewulinianu metylu (w postaci chlorowodorku).
Mechanizm działania	Po miejscowym zaaplikowaniu aminolewulinianu metylu, porfiryny gromadzą się w komórkach leczonej zmiany skórnej. Wewnątrzkomórkowe porfiryny (w tym PpIX) są związkami fotoaktywnymi i fluorescencyjnymi. Na skutek ich aktywacji światłem w obecności tlenu powstaje tlen singletowy, który niszczy kompartmenty wewnątrzkomórkowe, a zwłaszcza mitochondria. Aktywowanie światłem skumulowanych porfiryn prowadzi do reakcji fotochemicznej, a tym samym do fototoksyczności w stosunku do komórek eksponowanych na światło.
Wskazanie	Powierzchniowe, niezrogowaciałe i pozbawione pigmentu zgrubienia rogowacenia słonecznego na twarzy i głowie, gdy inne leczenie jest uważane za mniej odpowiednie. Leczenie powierzchniowych lub guzkowych postaci raka podstawnkomórkowego, zwłaszcza gdy zmiany patologiczne umiejscowione są w środkowej części twarzy, na uszach, na skórze dotkliwie uszkodzonej przez słońce, są patologicznie duże i mają charakter wznowy. Leczenie jest wskazane, gdy inne terapie są mniej odpowiednie ze względów zdrowotnych i niezadawalających efektów kosmetycznych. Leczenie raka kołczystokomórkowego in situ (choroba Bowena), gdy leczenie chirurgiczne jest mniej odpowiednie.
Dawkowanie i sposób podania	Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku) Do leczenia AK należy zastosować jedną sesję terapii fotodynamicznej. Leczone zmiany powinny być ocenione po upływie 3 miesięcy i jeśli to konieczne, sesja terapeutyczna powinna zostać powtórzona. W leczeniu raka podstawnkomórkowego BCC i choroby

Substancja czynna	Terapia fotodynamiczna z użyciem środka fotoczułającego Metvix®: aminolewulinian metylu
	<p>Bowena należy zastosować 2 sesje, rozdzielone tygodniową przerwą. Przed aplikacją kremu Metvix należy przygotować zmienioną powierzchnię skóry - usunąć złuszczenia, strupy i uzyskać szorstką powierzchnię. Guzkowe zmiany BCC są często pokryte nieuszkodzoną epidermalną warstwą keratyny, którą należy zdjąć. Należy delikatnie usunąć odsłoniętą tkankę nowotworową, nie wykraczając poza margines nowotworu.</p> <p>Patologiczną zmianę i otaczający ją obszar 5 do 10 mm zdrowej skóry należy posmarować kremem Metvix (warstwa o grubości około 1 mm) używając szpatułki, a następnie przykryć cały obszar opatrunkiem okluzyjnym na 3 godziny. Następnie należy usunąć opatrunek, oczyścić obszar zabiegu roztworem soli fizjologicznej i natychmiast naświetlić zmiany skórne promieniowaniem podczerwonym o widmie ciągłym i długości fali 570 do 670 nm, przy całkowitej dawce promieniowania 75 J/cm² naświetlanej powierzchni. Można również zastosować promieniowanie podczerwone o węższym widmie, dające taką samą aktywację skumulowanych porfiryn. Natężenie światła na powierzchni zmiany nie powinno być większe niż 200 mW/cm². Do tego celu mogą być używane tylko lampy ze znakiem CE, wyposażone w niezbędne filtry i (lub) lustra odbijające, w celu zminimalizowania ekspozycji skóry na ciepło, promieniowanie światła niebieskiego i promieniowanie ultrafioletowe. Ważne jest zapewnienie takich warunków, aby zastosowana dawka promieniowania była odpowiednia. Dawka promieniowania zależy od takich czynników jak rozmiar naświetlanego pola, odległość między lampą a powierzchnią skóry oraz czas naświetlania. Czynniki te zmieniają się w zależności od rodzaju lampy; lampa powinna być używana zgodnie z instrukcją obsługi. Dawkę dostarczanego światła należy monitorować, jeśli jest dostępny odpowiedni detektor. Pacjent i operator powinni zastosować się do instrukcji bezpieczeństwa dołączonej do lampy. Podczas naświetlania zarówno pacjent, jak i operator muszą zakładać okulary ochronne, dopasowane do widma światła emitowanego przez lampę. Zdrowa, nieleczona skóra otaczająca zmiany patologiczne, nie wymaga ochrony podczas naświetlania. Podczas tej samej sesji terapeutycznej można naświetlać zmiany występujące w kilku miejscach.</p> <p>Dzieci i młodzież: Nie ma doświadczeń w leczeniu pacjentów poniżej 18 lat</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, z olejem arachidowym włącznie. Rak podstawnokomórkowy twardzinpodobny. Porfiriła.

11.5.5 Krioterapia, lasery ablacyjne, tyżeczki i elektrokoagulacja

Terapia	Opis
Krioterapia	<p>Krioterapia, jako metoda leczenia nie jest wystandaryzowana, co oznacza, że efekt końcowy w dużym stopniu zależy od techniki wykonania zabiegu, głównie czasu mrożenia. Aktualnie w Polsce stanowi standard postępowania w leczeniu pojedynczych zmian AK. [89]</p> <p>Preferowaną techniką jest jednorazowy, krótkotrwały natrysk 5–30-sekundowy dający jednolite, przekraczające granicę zmiany skórnej zamrożenie. [66] Jedną z metod krioterapii jest kriochirurgia, polegająca na miejscowym zamrożeniu tkanek z wykorzystaniem specjalnej aparatury. Podstawą działania kriochirurgii na tkankę zamiana wody komórkowej i pozakomórkowej ze stanu ciekłego w stały. Zamrażanie żywej tkanki zachodzi w temperaturze do -20 °C, przy czym znaczącą rolę odgrywa tu rodzaj komórek tworzących daną tkankę. Wyróżnia się trzy metody zamrażania tkanek: poprzez zamrażanie ich za pomocą wacika nawiniętego na drewniane pałeczki z wacikiem zanurzonym w ciekłym azocie, metoda natryskowa i kontaktowa. [9]</p>
Lasery ablacyjne	<p>W terapii laserami ablacyjnymi efekt końcowy uzależniony jest od znajomości techniki wykonania zabiegu (leczenie pojedynczych zmian AK). W przypadku zmian naciekzonych stosuje się laser CO₂ o długości fali 10 600 nm, gdyż przenika on głęboko (do 0,6 mm) w głąb skóry. W zmianach bardziej powierzchniowych stosuje się laser Er:Yag generujący fale o długości 2940 nm. Mechanizm jego działania polega na ablacji ogniska chorobowego, czyli na mechanicznym usunięciu zmienionych tkanek. Po zabiegu mogą się pojawić infekcje w okolicy poddanej zabiegowi. Proponuje się stosowanie leku przeciwwirusowego i antybiotyku. [66, 89]</p>
Tyżeczki i elektrokoagulacja	Metody te skutkują dużym odsetkiem powstawania blizn i depigmentacji oraz wymagają znieczulenia miejscowego.

11.6 Definicje punktów końcowych

Tabela 38 Definicje punktów końcowych [34, 35, 49, 90, 91]

	Definicja
Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych)	<p>CLNS (ang. <i>Cumulative Lesion Number Score</i>) ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia. Wyniki wskazują na 100% czystość skóry – brak wszystkich zmian AK (CLNS=0) w analizowanym obszarze leczenia.</p> <p>TLNS (ang. <i>Target Lesion Number Score</i>); 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.</p>
Częściowa odpowiedź na leczenie (≥75% redukcja zmian chorobowych)	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. <i>responders</i>).
Ogólna ocena korzyści (satisfakcji) z leczenia w ocenie pacjenta	<p>Ogólna ocena korzyści z leczenia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza PGII (ang. <i>Patient Global Improvement Indices</i>). Kwestionariusz PGII jest narzędziem wypełnianym przez pacjenta. Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 4 – całkowita poprawa (ang. <i>completely improved</i>); 3 – istotna poprawa (ang. <i>significantly improved</i>); 2 – umiarkowana poprawa (ang. <i>moderately improved</i>); 1 – nieznaczna poprawa (ang. <i>slightly improved</i>); 0 – brak zmian (ang. <i>not change</i>); -1 – nieznaczne pogorszenie (ang. <i>slightly worse</i>); -2 – istotne pogorszenie (ang. <i>significantly worse</i>).</p> <p>Ogólna ocena korzyści z zastosowanego leczenia określono na podstawie 5-stopniowej skali SGA (<i>Subject's Global Assessment = Subject's overall assessment of clinical improvement</i>) tzw. odpowiedzi SGA. Ocena w skali SGA określił pacjent. Do oceny tego punktu końcowego wykorzystano pięciopunktową skalę, od braku korzyści (ang. <i>none</i>) do bardzo dużych korzyści uzyskanych z leczenia (ang. <i>very good</i>).</p>
Ogólna ocena korzyści (satisfakcji) z leczenia w ocenie badacza	<p>Ogólna ocena korzyści z leczenia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza IGII (ang. <i>Investigator Global Improvement Indices</i>). Kwestionariusz IGII jest narzędziem wypełnianym przez lekarza (badacza).</p> <p>Stopień ogólnej kondycji lekarz określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 4 – całkowita poprawa (ang. <i>completely improved</i>); 3 – istotna poprawa (ang. <i>significantly improved</i>); 2 – umiarkowana poprawa (ang. <i>moderately improved</i>); 1 – nieznaczna poprawa (ang. <i>slightly improved</i>); 0 – brak zmian (ang. <i>not change</i>); -1 – nieznaczne pogorszenie (ang. <i>slightly worse</i>); -2 – istotne pogorszenie (ang. <i>significantly worse</i>).</p> <p>Ogólna ocena korzyści z zastosowanego leczenia określono na podstawie 5-stopniowej skali PGA (<i>Physician's Global Assessment</i>) tzw. odpowiedzi PGA. Ocena w skali PGA przeprowadzał lekarz.</p> <p>Do oceny tego punktu końcowego wykorzystano pięciopunktową skalę, od braku korzyści (ang. <i>none</i>) do bardzo dużych korzyści uzyskanych z leczenia (ang. <i>very good</i>).</p>
Redukcja liczby zmian AK	Redukcja liczby zmian AK względem wartości wyjściowych. Ocena średniej liczby zmian AK przypadająca na pacjenta zidentyfikowanych w okresie wyjściowym oraz w okresie <i>follow-up</i> . Wyniki wyrażone, jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w liczbie zmian AK.
Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie	Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi definiowano, jako utrzymanie się całkowitego wygojenia wszystkich zmian chorobowych po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia.
Nawrót choroby	Nawrót zmian AK definiowany, jako brak utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (tj. całkowitej czystości skóry) 6 i 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Definicja	
Jakość życia	<p>Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>, DLQI) jest narzędziem opracowanym w celu badania jakości życia w chorobach dermatologicznych.³</p> <p>Kwestionariusz DLQI składa się z dziesięciu pytań (itemów), specyficznych dla chorób skóry, stworzonych w celu oceny wpływu choroby skóry na jakość życia pacjenta w czasie 7 dni. Odpowiedź na każde pytanie podawana jest w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ). Wartość wskaźnika DLQI jest sumą punktów z odpowiedzi na każde pytanie kwestionariusza (0–30). Kwestionariusz ocenia następujące domeny: objawy i odczucia związane z chorobą, codzienną aktywność, czas wolny, pracę i szkołę, związki osobiste oraz leczenie.</p> <p>Punktacja DLQI:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0-1 pkt. normalna jakość życia (<i>no effect on patient QoL</i>) 2-5 pkt. nieznacznie obniżona jakość życia (<i>small effect</i>) 6-10 pkt. umiarkowanie obniżona jakość życia (<i>moderate effect</i>) 11-20 pkt. mocno obniżona jakość życia (<i>very large effect</i>) 21-30 pkt. bardzo mocno obniżona jakość życia (<i>extremely large effect</i>) <p>Skala:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bardzo mocno – 3 pkt. ○ Bardzo – 2 pkt. ○ Trochę – 1 pkt. ○ Wcale – 0 pkt.

³ https://szpital.slupsk.pl/administracja/katalog2012/JGP/072_2011_DS0Z_zal_11c.doc

12 Spis tabel

Tabela 1 Czynniki ryzyka rozwoju SCC powstającego z ogniska rogowacenia słonecznego [89]	12
Tabela 2 Klasyfikacja stopnia nasilenia AK według skali Olsena [61]	13
Tabela 3 Klasyfikacja stopnia nasilenia AK według skali BSI [31, 91]	13
Tabela 4 Klasyfikacja AK według skali KIN [66, 89]	14
Tabela 5 Klasyfikacja <i>Roewerta-Hubera</i> oceniająca AK, jako nowotwór SCC <i>in situ</i> [76]	14
Tabela 6 Ocena wiarygodności wewnętrznej oraz zewnętrznej badań stanowiących podstawę do oszacowania populacji docelowej	20
Tabela 7 Zidentyfikowane parametry epidemiologiczne	20
Tabela 8 Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	21
Tabela 9 Liczebność populacji docelowej	22
Tabela 10 Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	30
Tabela 11 Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne uwzględniające pozycję DIK w leczeniu AK [89, 27, 14, 15, 88, 64, 39]	34
Tabela 12 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu <i>Solacutan</i> [®] [23]	40
Tabela 13 Dane rejestracyjne dla produktu <i>Solacutan</i> [®] [23]	41
Tabela 14 Rekomendacje refundacyjne dla DIK w postaci żelu w leczeniu AK (stan na dzień: 18.11.16 r.)	44
Tabela 15 Decyzje refundacyjne dla diklofenaku w postaci żelu w leczeniu AK (stan na dzień: 18.11.16 r.)	45
Tabela 16 Stanowiska eksperckie dotyczące interwencji stosowanych u pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN [54]	49
Tabela 17 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [54]	50
Tabela 18 Koszty maści recepturowej w zależności od perspektywy	51
Tabela 19 Podsumowanie w schemacie PICO(S)	56
Tabela 20 Fototypy skóry wg. skali <i>Fitzpatricka</i> [74]	57
Tabela 21 Liczebność populacji Polski ≥ 18 r.ż.	59
Tabela 22 Liczebność populacji Polski ≥ 18 r.ż. z AK w podziale na grupy wiekowe	60
Tabela 23 Kalkulacja populacji docelowej – wariant epidemiologiczny	60
Tabela 24 Liczba osób korzystających w latach 2015-2016 z poradni dermatologicznej [84, 85, 86]	61
Tabela 25 Liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w latach 2015-2016 - zestawienie	62
Tabela 26 Prognozowana liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce	63
Tabela 27 Kalkulacja populacji docelowej – wariant mieszany	63
Tabela 28 Czynniki determinujące wybór leczenia AK spośród 6 terapii [14]	67
Tabela 29 Rekomendacje dotyczące leczenia AK wraz z OZN [39]	71
Tabela 30 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [54]	72
Tabela 31 Charakterystyka aptek biorących udział w badaniu wraz z podanymi cenami oraz średnim kosztem	73
Tabela 32 Katalog świadczeń ambulatoryjnych – świadczenia stosowane w AK w Polsce [95]	74
Tabela 33 Stan finansowania terapii miejscowych w leczeniu licznych zmian AK wraz z OZN w Polsce [57]	75

Tabela 34 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (<i>Aldara</i> [®]) [21]	75
Tabela 35 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (<i>Efudix</i> [®]) [20]	77
Tabela 36 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (<i>Picato</i> [®]) [24]	77
Tabela 37 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (<i>Metvix</i> [®]) [22]	78
Tabela 38 Definicje punktów końcowych [34, 35, 49, 90, 91]	80

13 Spis diagramów i rysunków

Diagram 1 Terapie rekomendowane przez polskie wytyczne PTD 2014 [89]	28
Rysunek 1 Częstość występowania OZN w zależności od liczby zmian [29].....	16

14 Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT): <http://www.aotm.gov.pl/www/>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. 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.
4. 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]
5. AIFA (Italian Medicines Agency) (Włochy). <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>
6. AIFA (Italian Medicines Agency) <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=034129> [data dostępu 18.11.2016]
7. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) (Walia). <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/sitesearch;jsessionid=e51d4fea83a355a485df83e6fe9f?execution=e1s1> [data dostępu 18.11.2016].
8. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) (Walia): <http://www.awmsg.org/> [data dostępu 18.11.2016].
9. Barczyk Katarzyna, Felisiak Marta. Zastosowanie krioterapii w medycynie i w leczeniu wybranych chorób skóry. *Postępy Kosmetologii* 2/2011, vol. 2
10. Baza zgłoszeń działań niepożądanych Stany Zjednoczone. baza FAERS. <https://www.druginformer.com/search/workbench/?tab=overview>.
11. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. Australia. Database of Adverse Event Notifications (DAEN). <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.
12. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. WHO. VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Centre). <http://www.vigiaccess.org/>
13. Baza zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Kanada. Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database; <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>
14. Berker de D., McGregor J.M, Hughes B.R.: Guidelines for the management of actinic keratoses; *British Journal of Dermatology.* 2007; 156, 222-230.
15. Bower Ch, Keohane S, Kownacki S, Moncrieff G, Morton C, Peace J, Shroff N. Actinic (Solar) Keratosis – Primary Care Treatment Pathway; kwiecień 2014; [data dostępu: 02.12.2016]; http://www.pods.org.uk/ee/images/uploads/general/AK_guidelines_2014_final_aw2.pdf
16. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (Kanada) <http://www.cadth.ca/>
17. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (Kanada). <https://www.cadth.ca/search/> [data dostępu 18.11.2016]
18. Cakir BÖ1, Adamson P, Cing1 C. Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2012 Nov;20(4):419-22. doi: 10.1016/j.fsc.2012.07.004.
19. CBIP/BCFI (Belgia) <http://www.cbip.be/fr/chapters> [data dostępu 18.11.2016]
20. Charakterystyka produktu leczniczego *Efudix*® 50 mg/g, krem. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 25 luty 2014.
21. Charakterystyka produktu leczniczego *Aldara*® 5% krem. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 05/08/1016.
22. Charakterystyka produktu leczniczego *Metvix*® 160 mg/g, krem. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 10/2010.
23. Charakterystyka produktu leczniczego *Solacutan*®, 30 mg/g, żel. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 08/2016.
24. Charakterystyka produktu leczniczego *Picato*®. Picato®150 mik/g, żel. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 22/11/2016.

25. DMA (Danish Medicines Agency) (Dania). <http://www.medicinpriser.dk/default.aspx>
26. DMA (Danish Medicines Agency) (Dania). <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2> [data dostępu 18.11.2016]
27. Dreno B., Amici JM, Basset-Saguin N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *JEADV* 2014; 1141-1149.
28. Eder J1, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. *Br J Dermatol.* 2014 Dec;171(6):1415-21. doi: 10.1111/bjd.13132. Epub 2014 Nov 19. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria.
29. Eriendsson AM, Egekvist H, Lorentzen HF, Philipsen PA, Stausbøl-Grøn B, Stender I, Haedersdal M. Actinic keratosis: a cross-sectional study of disease characteristics and treatment patterns in Danish dermatology clinics. *Int J Dermatol.* 2016 Mar;55(3):309-16.
30. Esmann S, Vinding GR, Christensen KB, Jemec GBE. Assessing the influence of actinic keratosis on patients' quality of life: the AKQoL questionnaire. *British Association of Dermatologists* 2013 168, pp277–283.
31. 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.
32. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014r-1.5.html> (data dostępu 25.10.2016).
33. Government of Canada (Drug Product Database online query) <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp> [data dostępu 18.11.2016]
34. 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.
35. 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.
36. HAS (Haute Autorite de Sante) <http://www.has-sante.fr/>
37. HAS (Haute Autorite de Sante). Transparency Committee Opinion 16 December 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/solaraze_ct_6849.pdf (data dostępu 18.11.2016)
38. Hay JN, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, et al. The Global Burden of Skin Disease in 2010: An Analysis of the Prevalence and Impact of Skin Conditions. *Journal of Investigative Dermatology*, (2014) 1527-1534.
39. Hofbauer G, Anliker M, Boehnke W, Brandt Ch, et al. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14026.
40. IRF (Institute For Rational Pharmacotherapy) (Dania) <http://www.irf.dk/en/> [data dostępu 18.11.2016]
41. IRF (Institute For Rational Pharmacotherapy) (Dania). http://www.irf.dk/en/reviews/picato_ingenol_mebutate.htm [data dostępu 18.11.2016]
42. KEELA (Finlandia) https://easiointi.keela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en [data dostępu 18.11.2016]
43. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii: <http://onkologia.org.pl/>, ostatni dostęp dnia: 25.10.2016 r.
44. Medicijnkosten (Holandia) <http://www.medicijnkosten.nl/> [data dostępu 18.11.2016]
45. Medycyna praktyczna: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?rfbl=1&id=3623>; <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=4634>; <http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=5049&phrase=Picato> [data dostępu: 02.12.2016]
46. Mittelbronn MA, DVM, MD, Mullins DL, et. al. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *International Journal of Dermatology* 1998, 37, 677–681.
47. MZCR (Czechy) <http://www.mzcr.cz/Cizinci/Vyhledavani.aspx?text=solaraze> [data dostępu 18.11.2016]
48. Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C; Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PraKtis) Group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol.* 2006 Jun;142(6):722-6.
49. Nashan D, Meiss F, Muller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses—a systematic review. *Eur J Dermatol* 2013 Jan;23(1):14-32.

50. NCIN. Non-melanoma skin cancer in England, Scotland, Northern Ireland, and Ireland NCIN Data Briefing. April. 2013.
51. NHS Business Services Authority. NHS Prescription Services: National Health Service Drug Tariff for England and Wales (Wielka Brytania/Walia) <http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00371022-DD/DD00370381/Part%20VIII%20products%20> [data dostępu 18.11.2016]
52. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Actinic keratosis: ingenol mebutate gel: <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm14/resources/actinic-keratosis-ingenol-mebutate-gel-1502680802891461> [data dostępu 18.11.2016]
53. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/> [data dostępu 18.11.2016].
54. NUEVO HTA. Konsultacje z ekspertami medycznymi dotyczące leczenia rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 r.
55. NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej diklofenaku sodu (Solacutan®) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
56. NUEVOHTA. Analiza wpływu na budżet diklofenaku sodu (Solacutan®) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2016, poz. 110): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
58. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford Levels of Evidence 2". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
59. ODDB (Open Drug Database) (Niemiecka część Szwajcarii) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> [data dostępu 18.11.2016].
60. ODDB (Open Drug Database) (Niemiecka część Szwajcarii) http://ch.oddb.org/en/gcc/search/zone/drugs/search_query/solaraze/search_type/st_oddb#best_result [data dostępu 18.11.2016].
61. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, McCray M, Monroe AB, Tschien E, Wolf JE Jr. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 1991 May;24(5 Pt 1):738-43.
62. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) (Australia) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> [data dostępu 18.11.2016]
63. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) (Australia). <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/4046y> [data dostępu 18.11.2016]
64. Peris K. i wsp., Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patient. *J EADV* 2016,30, 1077-1084.
65. PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) (Nowa Zelandia) <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule> [data dostępu 18.11.2016].
66. Piacek W, Markiewicz A, Zając N, Bzdowski M. Rogowacenie słoneczne – definicja, etiopatogeneza i możliwości terapeutyczne. *Przegląd Dermatologiczny.* 2013, 100:171–177.
67. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) (Nowa Zelandia) <https://www.pharmac.govt.nz/about/committees/ptac/ptac-minutes/> [data dostępu 18.11.2016]
68. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) (Nowa Zelandia) https://www.pharmac.govt.nz/search?search_q=diclofenac [data dostępu 18.11.2016]
69. 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.
70. Rogowacenie słoneczne - problem onkologiczny czy defekt kosmetyczny? *Dermatologia Estetyczna.* nr 6 (65)/listopad –grudzień 2009. http://www.aktivpress.2a.pl/pl/7/dermatologia_estetyczna_archiwum_chronologiczne/0/490/rogowacenie_sloneczne__problem_onkologiczny_czy_defekt_kosmetyczny/ [data dostępu: 02.12.2016]
71. 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.
72. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2012 r. w sprawie leków, które mogą być traktowane, jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych. Dz.U.12.1259.
 73. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. (Dz.U. Poz. 1456).
 74. Sachdeva S. Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology. *J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:93-6.
 75. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):309-13. doi: 10.1111/jdv.12102. Epub 2013 Jan 24. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany—analysis of multisource data.
 76. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar 8.
 77. SMC (Scottish Medicines Consortium). <http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/AdviceDirectory/SMCAdviceDirectory?ds=Y&searchtext=diclofenac&category=&submissionType=&fromDate=From%3A&toDate=To%3A&acceptedForUseCheck=Y&acceptedForRestrictedUseCheck=Y¬RecommendedForUseCheck=Y&withdrawnCheck=Y&supersededCheck=Y> (data dostępu 18.11.2016)
 78. SMC (Scottish Medicines Consortium): <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
 79. Soini EJ, Hallinen T, Sokka AL, Saarinen K. Cost-utility of first-line actinic keratosis treatments in Finland. *Adv Ther*. 2015 May;32(5):455-76.
 80. Strona Ministerstwa Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze> (stan na dzień 18.11.2016 r.).
 81. SUKL (Statni Ústav pro kontrolu léčiv) (Czechy) http://www.sukl.sk/en/pharmacopoeia/scope-of-activities?page_id=3994 [data dostępu 18.11.2016]
 82. Tennvall GR, Norlin JM2, Malmberg I3, Eriendsson AM4, Hædersdal M5. Health related quality of life in patients with actinic keratosis—an observational study of patients treated in dermatology specialist care in Denmark. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Jul 29;13:111. doi: 10.1186/s12955-015-0295-4.
 83. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) (Szwecja) <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> [data dostępu 18.11.2016]
 84. UCHWAŁA Nr 13/2015/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-132015iii,6359.html>
 85. UCHWAŁA Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii,6399.html>
 86. UCHWAŁA Nr 7/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 marca 2016 r. r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html>
 87. 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.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschien 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.
 92. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne („Katalog grup”).

-
93. Załącznik nr 1d do Zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne („Katalog radioterapii”).
 94. Załącznik nr 9 do Zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
 95. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
 96. Zwierzyńska E, Zawistowska A, Pietrzak B. Farmakologiczne możliwości leczenia rogowacenia słonecznego. Przegląd Dermatologiczny. 2016, 103: 330–336.
 97. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/> (stan na dzień 18.11.2016 r.).
 98. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/DeduccionesNoviembre2016.pdf> (stan na dzień 18.11.2016 r.)

15 Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące leczenia pacjentów z rogowaceniem słonecznym
[REDAKTOWANE]	

Data zakończenia analizy: 05 grudnia 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.