



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Solacutan (diclofenacum natrium)

we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.1.2017

Data ukończenia: 17.03.2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (SUN-FARM Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem SUN-FARM Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: SUN-FARM Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
ADR	niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
ADRReports	europajska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i>)
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i>
AK	rogowacenie słoneczne (ang. <i>actinic keratosis</i>)
AKL	analiza kliniczna
ALA-PDT	terapia fotodynamiczna z miejscową aplikacją kwasu 5-delta-aminolewulinowego (ang. <i>5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy</i>)
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.i.d.	trzy razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i>
BHCKC	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
BIA	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
BSI	ang. <i>Baseline Severity Index</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i>
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLNS	ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia (ang. <i>Cumulative Lesion Number Score</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CO₂-laser	laser molekularny na dwutlenku węgla
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)

CZN	cena zbytu netto
DAEN	ang. <i>Database of Adverse Event Notifications</i>
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DIK	diklofenak sodu
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i>
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER:YAG laser	laser erbowo-jagowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	ger. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HA	kwask hialuronowy (ang. <i>hyaluronic acid</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IGII	skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według badacza (ang. <i>Investigator Global Improvement Indices</i>)
ILDS	ang. <i>International League of Dermatological Societies</i>
IngMeb	mebutynian ingenolu
IQWiG	ger. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	ang. <i>intention to treat</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MAL-PDT	terapia fotodynamiczna z zastosowaniem metylowej pochodnej kwasu 5-aminolewulinowego (ang. <i>methylaminolevulinate photodynamic therapy</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i>

NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	Państwowy Instytut Zdrowia i Standardów Klinicznych (ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMSC	nieczerniakowy nowotwór skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancer</i>)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i>
opd	raz dziennie (ang. <i>once per day</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OZN	obszar zagrożenia nowotworowego (ang. <i>field of cancerisation</i>)
pCODR	ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku
PDT	terapia fotodynamiczna (ang. <i>photodynamic therapy</i>)
PGA	5-stopniowa skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)
PGII	5-stopniowa skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według pacjenta (ang. <i>Patient Global Improvement Indices</i>)
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PI	ang. <i>Prescrire International</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PL/PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
REAKT	ang. <i>The Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment</i>
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SA	kwas salicylowy
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SCC	rak kolczystokomórkowy skóry (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SGA	skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według pacjenta (ang. <i>Subject's Global Assessment</i>)
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TCA	kwas trójchlorooctowy (ang. <i>trichloroacetic acid</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLNS	ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (ang. <i>Target Lesion Number Score</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)
UV/UVR	Promieniowanie ultrafioletowe
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	68
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	71
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	72
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	74
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	74
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	75
12.	Kluczowe informacje i wnioski	76
13.	Źródła.....	79
14.	Załączniki.....	82
	Strategie wyszukiwania publikacji	82
Aneks 1.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.01.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2103.2016.JM

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Solacutan (diklofenak sodu), żel, 30 mg/g, 1 tuba po 26 g, kod EAN: 5909991289652
- Wnioskowane wskazanie:
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

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

Wnioskodawca

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.01.2017 r., znak PLR.4600.2103.2016.JM (data wpływu do AOTMiT 05.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Solacutan (diklofenak sodu), żel, 30 mg/g, 1 tuba po 26 g, kod EAN: 5909991289652

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.02.2017 r., znak OT.4350.1.2017.AR.2. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.02.2017 r. wraz z pismem od wnioskodawcy z dnia 22.02.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDAKTOWANE], 2016 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDAKTOWANE], 2016 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDAKTOWANE], 2016 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDAKTOWANE], 2016 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDAKTOWANE], 2016 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Solacutan (diklofenak sodu) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4350.1.2017.AR.2

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej:

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej nie podano współczynnika zapadalności odnoszącego się do stanu klinicznego wskazanego we wniosku (zaznaczono, że takie dane nie są dostępne dla populacji polskiej, jednak nie odniesiono się do powyższego współczynnika dla populacji zagranicznej).	Tak	Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.
W przedłożonej analizie klinicznej przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje, tj. maść	Nie	Zdaniem wnioskodawcy maść recepturowa nie ma zastosowania leczniczego, ponieważ działa jedynie na powierzchnię skóry, w związku z czym stanowi placebo, a więc zasadnym jest równorzędne traktowanie maści recepturowej i kwasu hialuronowego.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>recepturowa z kwasem salicylowym i mocznikiem. W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono placebo w postaci kwasu hialuronowego stanowiącego jedynie podłoże do maści. Nie jest zasadne równorzędne traktowanie interwencji placebo (kwas hialuronowy stanowiący podłoże maści) oraz interwencji leczniczej – maści recepturowej.</p>		<p>Zdaniem Agencji podejście wnioskodawcy jest całkowicie nieuzasadnione, a potraktowanie maści recepturowej jako placebo jest niewłaściwe. Należy potraktować tę interwencję medyczną jako najlepsze leczenie wspomagające, czyli BSC. Wnioskodawca założył, że pojęcia BSC i placebo są równorzędne, podczas gdy placebo jest brakiem leczenia, natomiast BSC jest najlepszym leczeniem wspomagającym. Szczegółowe wyjaśnienie zostało przedstawione w rozdz.3.6 niniejszej AWA.</p>
<p>Biorąc pod uwagę wystąpienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (w tym przypadku maści recepturowej zawierającej kwas salicylowy oraz moczniak) brak jest w analizie ekonomicznej oszacowania ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz refundowanego komparatora, a także kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 1, 2, 3 Rozporządzenia).</p>	Nie	<p>j.w. Szczegółowe wyjaśnienie zostało przedstawione w rozdz.3.6 niniejszej AWA.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia). Wyniki zdrowotne uwzględnione w analizie ekonomicznej dla interwencji i komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej, natomiast analiza kliniczna wnioskodawcy nie przedstawia wyników zdrowotnych dla wybranego komparatora, tj. maści recepturowej składającej się z moczniaka i kwasu salicylowego, a jedynie dla kwasu hialuronowego. Z kolei dane kosztowe dla komparatora w analizie ekonomicznej zostały przedstawione z uwzględnieniem maści recepturowej zawierającej w swoim składzie kwas salicylowy i moczniak, a więc są to dane rozbieżne w porównaniu do uwzględnionych efektów zdrowotnych, które dotyczą stosowania kwasu hialuronowego.</p>	Nie	<p>Zdaniem wnioskodawcy efekty zdrowotne dla zastosowania kwasu salicylowego i kwasu hialuronowego będą takie same, a więc założenia przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy są prawidłowe. Agencja nie zgadza się z powyższym założeniem, gdyż analizowane substancje zdecydowanie różnią się swoimi właściwościami, a więc efekty leczenia nimi będą różne. Wnioskodawca nie przedstawił także żadnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędność wskazanych terapii. Szczegółowe wyjaśnienie zostało przedstawione w rozdz.3.6 niniejszej AWA.</p>
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet przy oszacowaniu rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, nie podano nazw 4 produktów zawierających diklofenak 30 mg/g, które wykorzystano do analizy danych NFZ dotyczących wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (str. 28 BIA wnioskodawcy)</p>	Tak	<p>Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.</p>

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Solacutan (diklofenak sodu), żel, 30 mg/g, 1 tuba po 26 g, kod EAN: 5909991289652
Kod ATC	D11AX18
Substancja czynna	Diclofenacum natricum
Wnioskowane wskazanie	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
Dawkowanie	Dwa razy na dobę na zmienione chorobowo miejsca na skórze – na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu).
Droga podania	Na skórę
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Mechanizm działania diklofenaku w leczeniu rogowacenia słonecznego nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem cyklooksygenaz prowadząc do zmniejszenia syntezy prostaglandyny E2 (PGE2). Skuteczność leczenia wykazano jedynie w badaniach kontrolowanych placebo. Nie prowadzono badań porównawczych ze stosowanym miejscowo 5-fluorouracylem. <u>Nie potwierdzono długotrwałego, korzystnego działania żelu zawierającego d klofenak.</u>

Źródło: ChPL Solacutan (08.2016 r.)

Zgodnie z pozwoleniem nr 23371 wydanym przez URPL, zadeklarowane do wprowadzenia do obrotu jest także opakowanie 1 tuba po 60 g (kod EAN: 5909991289645) w dawce 30 mg/g, aczkolwiek nie jest ono przedmiotem wniosku.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12.08.2016 r., Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy.
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd

Źródło: ChPL Solacutan (08.2016 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Solacutan (diklofenak sodu) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	■ zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie dla leku Solacutan: 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, nieznacznie różni się od wskazania rejestracyjnego. Z jednej strony dotyczy węższej populacji (pacjentów, u których występuje minimum 5 ognisk rogowacenia słonecznego), lecz w związku z faktem, iż lek miałby być finansowany w ramach refundacji aptecznej, istnieje ryzyko, że będzie przepisywany także pacjentom z pojedynczymi zmianami, co może prowadzić do wzrostu liczebności populacji docelowej. Ponadto wnioskowane wskazanie wraz ze zmianami rogowacenia słonecznego obejmuje także obszar zagrożenia nowotworowego (OZN), czyli szersze pole skóry wraz ze zmianami rogowacenia słonecznego, co wiąże się z większym zużyciem preparatu, niż w przypadku pojedynczych zmian. Zarówno potencjalnie większa liczebność populacji docelowej niż wnioskowana, jak i wyższe zużycie opakowań wnioskowanej technologii wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie płatnika publicznego.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca wnosi o refundację leku Solacutan w następującej kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym przy poziomie odpłatności 30%. W przypadku leku Solacutan nie zostało określone DDD, a jedynie PDD oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych publikacji, wynoszące 1,64 g. Przyjmując takie założenie, refundacja na poziomie 30% jest właściwa.

Tabela 6. Koszt leczenia z perspektywy pacjenta przy odpłatności 30%

Ilość g w opakowaniu	26 g
Cena detaliczna za op.	■
Poziom odpłatności	30%
Dopłata świadczeniobiorcy	■
Koszt za 1 g z perspektywy pacjenta	■

Średnie zużycie leku na dobę	1,64 g
Ilość g na miesiąc	49,2 g
Miesięczny koszt terapii z perspektywy pacjenta (30 dni)	

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż ilość zużytego leku zależy od powierzchni leczonej skóry (ilości ognisk rogowacenia słonecznego i obszaru zagrożenia nowotworowego), stąd może się różnić od wartości wskazanej przez wnioskodawcę. Zgodnie z ChPL stosuje się 0,5 g na obszar wielkości 25 cm², tak więc wraz ze wzrostem liczby zmian wzrasta ilość zużytych opakowań leku, a przez to odpłatność na poziomie 30% może być nieadekwatna. W związku z niepewnością dotyczącą oszacowań ilości leku niezbędnej do zastosowania w przypadku wielu ognisk rogowacenia słonecznego wraz z OZN, analitycy Agencji obliczyli maksymalną dobową dawkę leku, która może być zastosowana przy odpłatności 30%. Szczegóły oszacowań przeprowadzonych przez analityków Agencji znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Maksymalne (graniczne) zużycie leku na dobę przy założeniu odpłatności 30%

Maksymalny koszt miesięcznej terapii z perspektywy pacjenta przy odpłatności 30%	100 zł*
Koszt za 1 g z perspektywy pacjenta	
Ilość g na miesiąc	
Średnie zużycie leku na dobę	

* 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę wynoszącego 2000 zł brutto.

Zgodnie z danymi w powyższej tabeli, przy konieczności użycia dawki leku na dobę (powierzchnia wynosząca około 8,2x8,2 cm) refundacja produktu leczniczego Solacutan powinna obowiązywać przy odpłatności ryczałkowej, gdyż miesięczny koszt stosowania leku przekroczy 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę przy odpłatności 30%. Należy zauważyć, iż wiązałyby się to z większymi kosztami dla płatnika publicznego.

Wnioskowany sposób finansowania

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto na poziomie za opakowanie 26 g. Agencja zwraca uwagę na fakt, iż diklofenak sodu w żelu nie jest innowacyjną technologią i przedstawiona cena jest wysoka, jeśli porówna się ją z obecnymi na rynku produktami leczniczymi do stosowania miejscowego zawierającymi diklofenak sodu:

Tabela 8. Ceny wybranych preparatów dostępnych na rynku zawierających diklofenak sodu (stan aktualny na dzień 01.03.2017 r.)¹

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Cena [zł]
Diclac Lipogel	żel 10 mg/g 100 g	27,16
Diclofenacum Fastum	żel 10 mg/g 100 g	25,62
Felogel Neo	żel 10 mg/g 60 g	11,25
Naklofen TOP	żel 10 mg/g (1%) 120 g	27,29
Olfen Gel	żel 10 mg/g (1%) 100 g	22,08
Veral	żel 10 mg/g (1%) 100 g	20,44
Voltaren Emulgel 1%	żel 10 mg/g (1 g zawiera 10 mg soli sodowej diklofenaku w postaci 11,6 mg diklofenaku dietyloamoniowego) 150 g	36,38
Voltaren MAX	żel 20 mg/g (1 g zawiera 20 mg soli sodowej diklofenaku w postaci 23,2 mg diklofenaku dietyloamoniowego) 100 g	45,26
Dicloziaja	żel 11,6 mg/g (1 g zawiera 11,6 mg diklofenaku dietyloamoniowego, co odpowiada 10 mg soli sodowej diklofenaku) 100 g	11,55

¹ Na podstawie danych zawartych na stronie <https://bazalekow.mp.pl> (dostęp 15.03.2017 r.)

Największe stężenie diklofenaku sodu wśród dostępnych na rynku preparatów ma produkt leczniczy Voltaren Max zawierający 2% substancji aktywnej. Jest to mniej niż w przypadku leku Solacutan, jednak różnica ta jest niewielka w porównaniu do ceny: żel Voltaren Max dostępny jest za ok. 45 zł za opakowanie 100 g.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Solacutan refundacją będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. W aktualnym na dzień tworzenia niniejszej AWA Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17) w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” nie ma preparatów zawierających diklofenak refundowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego, ani też innych leków stosowanych w tym wskazaniu. W związku z powyższym analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń odnośnie do grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka. Agencja jednak zwraca uwagę na niepewność związaną z liczebnością populacji docelowej, oraz braku możliwości wyraźnej kontroli liczby zmian, przy których lek rzeczywiście będzie pacjentom przepisywany. Stąd też zasadne wydaje się wprowadzenie RSS, który ograniczałby niekontrolowane wydatki NFZ w przypadku znacznego zużycia leku, np. volum-based agreement.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rogowacenie słoneczne (AK, z ang. *actinic keratosis*, z łac. *keratosis actinica*), ICD-10: L.57.0, zwane także rogowaceniem starczym (*keratosis senilis*), to nawarstwienia hiperkeratotyczne ściśle przylegające do skóry, które powstają w miejscach działania promieni słonecznych, przez co najczęściej występują na skórze głowy, ramion, dłoni, tułowia i karku.

Źródło: Jabłońska 2008, Rosenthal 2009

Etiologia i patogeneza

Choroba rozwija się najczęściej z powodu przewlekłych naświetlań promieniami słonecznymi, a zwłaszcza promieniami rumieniowoczerwonymi (290-320 nm), które są źródłem charakterystycznych zmian na skórze: szarżółte zabarwienie, zmniejszona sprężystość, suchość i złuszczenie, grube zmarszczki i pobruzdowania skóry, zgrubienie skóry, rozszerzenia powierzchownych naczyń krwionośnych (teleangiektazje).

Podłożem powstania rogowacenia słonecznego jest uszkodzenie DNA promieniami UVB z tworzeniem dipirymidynowych fotoproduktów oraz swoistą dla UV mutacją supresorowego genu p53. Komórki z uszkodzonym DNA kontynuują wzrost oraz podział i wykazują zaburzenia keratynizacji. Zmiany skórne występujące powyżej strefy błony podstawnej naskórka nazywane są rakiem kolczystokomórkowym *in situ*. W chwili przejścia do skóry właściwej powodują powstanie inwazyjnego raka kolczystokomórkowego.

Źródło: Jabłońska 2008, Burgdorf 2011

Rozpoznanie

AK stwierdza się na podstawie występujących silnie przylegających do skóry nawarstwień hiperkeratotycznych położonych zazwyczaj w miejscach odsłoniętych oraz współistnieniu innych cech skóry uszkodzonej słonecznie i/lub starczej. Ostateczną diagnozę potwierdza się poprzez wykonanie badania histologicznego.

Źródło: Jabłońska 2008

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zmiany w rogowaceniu słonecznym bardzo rzadko są zmianami pojedynczymi. Wczesne ogniska rogowacenia słonecznego najlepiej wykrywa się poprzez badanie palpacyjne – są wyczuwalne jako małe, szorstkie plamy. Są one bezobjawowe, aczkolwiek może towarzyszyć im świąd. Zmiany mogą przyjmować różnorodny obraz kliniczny:

- rumieniowate lub zanikowe – mają różową lub czerwoną barwę, osiągają średnicę od kilku milimetrów do 2 cm oraz często towarzyszą im teleangiektazje (poszerzone drobne naczynia krwionośne);

- zrogowaciałe (keratotyczne) – najczęstsza postać ognisk rogowacenia. Powiększając się, prawidłowy proces rogowacenia zostaje zakłócony i dochodzi do nagromadzenia łusek i zmiany przyjmują barwę brudnożółtą lub brązową;
- liszajopodobne – mogą mieć fioletowe zabarwienie przypominając zmiany w przebiegu liszaja płaskiego;
- barwnikowe – zmiany lokalizują się na twarzy i mają jasnobrązowe zabarwienie odzwierciedlające pogrubiałą warstwę rogową oraz nadmierne nagromadzenie melaniny;
- zapalenie czerwieni warg – najczęściej zajmuje wargę dolną, a ryzyko zezłóśliwienia jest wyższe niż w przypadku zmian skórnych.

W rogowaceniu słonecznym obserwuje się samoistne remisje zmian u ok. 15-25% przypadków na rok. W przypadku braku leczenia zmiany mogą przekształcić się w raka kolczystokomórkowego *in situ*, a następnie raka kolczystokomórkowego inwazyjnego. W okresie rocznej obserwacji u chorych stwierdza się 1% konwersji do inwazyjnego raka, a po 10 latach od 10% do 20%. Na rozwój nowotworu wskazują objawy takie jak powiększenie wykwitu, pojawienie się nacieczenia podstawy, skłonność do powstawania nadżerek lub powierzchownego rozpadu i niewielkiego krwawienia.

Źródło: Jabłońska 2008, Burgdorf 2011, Rosenthal 2009, Dreno 2014, Mittelbronn 1998, Włodarkiewicz 2014

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Występowanie choroby najczęściej obserwuje się w populacji osób rasy kaukaskiej, natomiast wśród osób rasy czarnej występuje ona bardzo rzadko. Zwiększenie zachorowalności postępuje wraz z wiekiem – zmiany stwierdza się u 55% mężczyzn i 37% kobiet w wieku 65-74 lat, szczególnie u osób z dużą ekspozycją na promieniowanie słoneczne. U osób z jasną karnacją skóry (rasa biała), predyspozycją genetyczną oraz zamieszkałych w krajach o dużym nasłonecznieniu (np. Australia) zmiany rogowacenia słonecznego rozwijają się u 60% osób w wieku ≥ 40 lat, natomiast wśród populacji krajów europejskich liczne zmiany powstają u ok. 25% osób powyżej 40 r.ż. oraz u ok. 10% osób powyżej 20 r.ż. Niektóre źródła podają, iż częstość występowania rogowacenia słonecznego w Europie i USA wśród populacji ≥ 70 r.ż. wynosi 100%.

Źródło: Jabłońska 2008, Burgdorf, 2011, Rosenthal 2009

Leczenie

Istnieje wiele możliwości leczenia rogowacenia słonecznego, które uzależnione jest od ilości i rozległości zmian, głębokości naciekania, utkania histologicznego oraz stanu ogólnego pacjenta.

- Podstawą leczenia jest krioterapia przy użyciu płynnego azotu, co wiąże się z powstawaniem po tygodniu w miejscu leczenia pęcherzy i strupów.
- W przypadku wielu zmian stosuje się miejscowo 5% 5-fluorouracyl (5-FU) podawany 1-2 razy dziennie przez okres 3-6 tygodni na całym obszarze uszkodzonej skóry. Stopniowej regresji i zanikowi ulegają wcześniej rozpoznane zmiany oraz te, które wcześniej nie były widoczne. Zmieniona chorobowo skóra przybiera kolor czerwony, staje się wrażliwa, a na jej powierzchni mogą pojawić się nadżerki. Zaleca się wtedy przerwać leczenie i w celu ograniczenia uciążliwych objawów procesu zapalnego można zastosować miejscowo krem z kortyzonem.
- Kolejną opcją terapeutyczną jest tretynoina w postaci 0,1% kremu stosowana przez kilka miesięcy.
- Możliwe jest także skojarzone leczenie retinoidami (1x dziennie maść 5-fluorouracylową, 1x tretynoinę), co przyspiesza proces terapeutyczny.
- Korzystne wyniki uzyskuje się poprzez zastosowanie 5% imikwimodu w kremie – immunomodulatora, działającego przez indukcję interferonów α i γ , IL-12 i innych prozapalnych cytokin. Dochodzi do aktywacji układu odpornościowego chorego, zmiany stają się zapalne, pokryte strupem lub powstają nadżerki. Sposób dawkowania zależy od nasilenia i zaawansowania zmian, co drugi dzień lub 2x tygodniowo, od 3 do 6 tygodni. Wyniki leczenia ocenia się po 6 tyg. od zakończonej terapii, gdzie najczęściej ok. 80% zmian zanika, a pozostałe mogą być leczone metodami fizykalnymi.
- Do innych miejscowych leków należy diklofenak sodowy, aczkolwiek tutaj postępowanie lecznicze wymaga dłuższego czasu i jest mniej skuteczne.
- Dermabrazja jest kolejną metodą leczniczą, pozwalającą na usunięcie dużej ilości zmian typu rogowacenia słonecznego, a w szczególności tych znajdujących się na skórze twarzy i głowy. Powoduje ona jednolite uszkodzenie tkanek skóry, przez co umożliwia uzyskanie lepszego efektu kosmetycznego,

podczas gdy 5-FU niszczy zmiany skórne z pominięciem otaczającej je starzejącej się skóry. Metoda ta jest skuteczniejsza w długoterminowym zapobieganiu nawrotom dyskeratocytynych lub złośliwych zmian skórnych.

- Peeling z użyciem ultrapulsacyjnego lasera CO₂ jest najnowszą metodą leczenia i może być skuteczniejszy od dermabrazji, szczególnie w przypadku zmian zlokalizowanym w okolicy ust, oczodołów, na skrzydłach nosa oraz wargach na granicy pomiędzy skórą a śluzówką jamy ustnej.
- W przypadku terapii fotodynamicznej na skórę aplikowane są specjalne fotouwrażliwiacze, które gromadzą się w guzach, przez co mogą być identyfikowane specjalnym światłem fluorescencyjnym. Związki chemiczne w guzach aktywują się pod wpływem źródła światła o odpowiednich długościach fal i w ten sposób rozpoczyna się reakcja destrukcyjna. Terapię fotodynamiczną zwykle wykorzystuje się przy leczeniu rozległych powierzchni, a gojenie nie pozostawia bliznowców. Wskaźnik wyleczeń z zastosowaniem tej metody wynosi 50-80%.
- Jeżeli występują cechy przejścia w raka in situ, wskazane jest głębsze zamrażanie płynnym azotem lub chirurgiczne usunięcie zmiany np. metodą kiretażu lub poprzez wycięcie.
- Oprócz powyższych metod istnieją inne możliwości leczenia rogowacenia słonecznego, m.in. wyłyżeczkowanie, peeling laserowy, elektrodysekcja, kauteryzacja chemiczna fenolem lub kwasem tróchlorooctowym.

W przypadku rogowacenia słonecznego najważniejsza jest profilaktyka, czyli stosowanie możliwie najmocniejszej osłony przed promieniami słonecznymi oraz unikanie nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne. W terapii podtrzymującej stosuje się obojętne środki zmiękczające skórę (emolienty).

Źródło: Jabłońska 2008, Burgdorf 2011, Rosenthal 2009

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej


Według danych NFZ w latach 2010-2016 odnotowano wzrost liczby pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem ICD-10: L.57.0 (rogowacenie związane z promieniowaniem słonecznym): od ok. 4 tys. przypadków w 2010 r. do ok. 13,7 tys. w 2016 r. Dane dotyczące populacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L57.0 udostępnione przez NFZ przedstawiają zdecydowanie mniejszą liczebność chorych w stosunku do oszacowań wnioskodawcy (liczebność populacji, u których wnioskowana technologia może być stosowana, czyli pacjenci z AK, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie HTA wnioskodawcy, wynosi ok. 460-930 tys. osób). Może to być związane z faktem, iż prawdopodobnie w większości przypadków zmiany rogowacenia słonecznego nie wymagają leczenia, nie są diagnozowane i/lub nie są rozpoznawane przez samych pacjentów (zgodnie z danymi z AWB niniejszej AWA ok. 42% jest nieświadomych swojej choroby). W związku z tym dane NFZ mogą być znacznie niedoszacowane w tym zakresie

Natomiast liczba pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskodawca szacuje na ok. 60-90 tys. osób.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem. Przedstawione opinie ekspertów klinicznych są odmienne. Wynika bowiem z nich, że populacja osób z AK, u której będzie stosowana wnioskowana technologia medyczna przy pozytywnej decyzji refundacyjnej, według Konsultanta Krajowego, Dr med. n. med. Joanny Maj wynosić będzie ok. 1-3% populacji z AK, czyli 40 000 – 120 000 pacjentów, co jest zbliżone z oszacowaniami wnioskodawcy, natomiast w opinii ██████████ – powyżej 700 tys. osób. co stanowi znacznie większą liczebność niż ta wskazana przez wnioskodawcę (ok. 60-90 tys. osób). Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż ekspert odniósł się do całości populacji z AK, nie uwzględniając stopni nasilenia czy też liczby zmian rogowacenia słonecznego.

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej								
NFZ	Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat wg rozpoznania ICD-10:	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	L57.0 – Rogowacenie związane z promieniowaniem słonecznym (actinic keratosis)	4 093	6 025	8 755	10 063	12 394	13 034	13 746

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej		
	Dr med. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych polskich • w Anglii chorobę stwierdza się u 15,4% mężczyzn i 5,9% kobiet powyżej 40. r.ż. oraz u 18,2% kobiet i 34,1% mężczyzn powyżej 70.r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> • w Polsce diagnozuje się 711 052 pacjentów (dane GUS na lata 2017-2019) • Raport towarzystw naukowych Society of Investigative Dermatology oraz American Academy of Dermatology wskazuje, że na rogowacenie słoneczne choruje ponad 58 milionów ludzi
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	<ul style="list-style-type: none"> • około 0,1 – 0,25% populacji z AK (tj. około 4 000-10 000 pacjentów) 	<ul style="list-style-type: none"> • 711 052 pacjentów rocznie
Roczna liczebność populacji w Polsce z wskazaniem, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	<ul style="list-style-type: none"> • około 1 – 3% populacji z AK (tj. około 40 000 – 120 000 pacjentów) 	<ul style="list-style-type: none"> • 711 052 pacjentów rocznie lub więcej

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (www.nice.org.uk/guidance);
- National Cancer Institute (NCI), (www.cancer.gov);
- Cancer Care Ontario (CCO), (www.cancercare.on.ca);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), (www.asco.org);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (www.nccn.org);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org);
- Alberta Health Services (AHS), (www.albertahealthservices.ca);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (www.sign.ac.uk);
- National Guideline Clearinghouse (NGC), (www.guideline.gov);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (PI), (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC), (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (www.tripdatabase.com);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 i 6 lutego 2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *Solacutan*, *Solaraze*, *diclofenac*, *actinic keratosis*, *solar keratosis*, *actinic/solar keratoses*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji, które uwzględniono w analizie, w tym 1 rekomendację wydaną przez polskie towarzystwo. Rekomendacje są spójne pod względem zaleceń. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia rogowacenia słonecznego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polska	
<p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2014</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Obecność zmian AK u pacjenta świadczy o uzyskaniu przez niego wysokiej dawki kumulacyjnej UVR, co jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia SCC i czerniaka. Chorzy ci powinni więc być regularnie badani pod kątem obecności zmian nowotworowych nie tylko przez dermatologów, lecz także lekarzy POZ. Dotyczy to zwłaszcza osób mających więcej cech ryzyka rozwoju nowotworów skóry, czyli z niskim fototypem skóry (I i II wg Fitzpatricka), w wieku powyżej 65 lat, często ekspozowanych na UVR i z dodatnim wywiadem onkologicznym. Szczególną opieką należy objąć chorych przewlekle stosujących leki immunosupresyjne.</p> <p>Leczenie: odnotowuje się trzy różne opcje podejścia do problemu AK. Część dermatologów zaleca obserwację i niepodjęcie leczenia, inni preferują terapię poszczególnych, widocznych klinicznie ognisk AK, typowanych przez lekarza jako zmiany „podwyższonego ryzyka”. Niektórzy lekarze podejmują się leczenia szerszego pola skóry z uszkodzeniami słonecznymi oraz AK, czyli leczenia tzw. obszarów zagrożenia nowotworowego (OZN).</p> <p>Obecnie dostępnych jest wiele opcji leczenia zmian AK. Z dostępnych metod powinno się wybrać najbardziej odpowiednią dla danego pacjenta, uwzględniając następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> – liczbę ognisk AK, zakres pola fotouszkodzenia skóry, czas trwania zmian, lokalizację i kliniczną ewolucję zmian; – wiek pacjenta, choroby towarzyszące (immunosupresja), przebyte raki skóry i przewlekłą ekspozycję na ultrafiolet; – koszty procedury; – doświadczenie lekarza dysponującego daną techniką i preferencje samego pacjenta. <p>Niewielka liczba zmian typu AK (poniżej 5 w danej okolicy) przemawia za wyborem metod ograniczonych do miejscowego zniszczenia zmiany lub do obserwacji. Duża liczba ognisk AK oraz współistniejące cechy fotouszkodzenia skóry przesuwają AK do grupy wysokiego ryzyka rozwoju SCC i do całkowicie odmiennych modeli terapeutycznych. Osoby z immunosupresją powinny być kwalifikowane do tej samej grupy pacjentów, niezależnie od liczby AK i stopnia fotouszkodzenia skóry.</p> <p>Pojedyncze ogniska AK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriodestrukcja (krioterapia), może być stosowana również w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, np. z miejscowo aplikowanym 5-fluorouracylem. Jej skuteczność w leczeniu poszczególnych ognisk wynosi 65–75%; • Lasery ablacyjne (duży koszt), łyżeczowanie oraz elektrokoagulacja (obie metody są efektywne i tanie, ale wymagają znieczulenia miejscowego i skutkują dużym odsetkiem powstania blizn i depigmentacji). Obecnie uważa się, że stosowanie laserów ablacyjnych, łyżeczowania i elektrokoagulacji nie ma przewagi terapeutycznej nad krioterapią, natomiast metody te są droższe, wymagają większego doświadczenia oraz znieczulenia miejscowego. <p>Leczenie obszaru zagrożenia nowotworowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja terapii OZN opiera się na usuwaniu zmian widocznych i wyczuwalnych oraz ognisk subklinicznych w obrębie pola skóry uszkodzonej UVR, która charakteryzuje się dużym prawdopodobieństwem rozwoju AK i SCC. Potencjalnymi kandydatami do stosowania tej terapii są pacjenci z nowo rozpoznawanymi zmianami oraz osoby z nawrotami choroby. Leczenie całego obszaru nie tylko usuwa efektywnie widoczne zmiany, lecz także redukuje ryzyko pojawiania się nowych zmian oraz SCC. W terapii OZN stosuje się: 5-fluorouracyl, miejscowe modyfikatory odpowiedzi immunologicznej, terapię fotodynamiczną, peelingi chemiczne, mebutynian ingenolu, diklofenak oraz tretynoinę. Poza właściwościami przeciwwzapalnymi diklofenak może hamować proliferację komórek nowotworowych poprzez indukcję apoptozy drogą aktywacji bcl-2 oraz kaspazy 8. <p>Warunkiem bezwzględnie koniecznym do ograniczenia rozwoju zmian nowotworowych skóry, w tym AK, jest szerzenie wiedzy na temat prawidłowej fotoprotekcji.</p> <p>Autorzy podają siłę zaleceń zgodną z rekomendacjami British Association of Dermatologists z 2017r..</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Świat	
<p>British Association of Dermatologists 2017 Konflikt interesów: nie zadeklarowano</p>	<p>Na początku leczenia należy określić lokalizację i stopień AK, aby umożliwić monitorowanie, ocenę odpowiedzi na leczenie w celu ewentualnych zmiany leczenia. Leczenie może dotyczyć pojedynczych zmian lub szerszego obszaru. Leczenie całego pola (OZN) może przynieść korzyści w postaci redukcji liczby nowych zmian. Leczenie pojedynczych zmian chorobowych ogranicza się do stosowania łyżeczowania (przy większych zmianach), wypalania, krioterapii.</p> <p>Postępowanie w AK:</p> <p>Brak leczenia (siła rekomendacji A, jakość dowodów 2++):</p> <p>Ta decyzja powinna uwzględniać całościową ocenę stanu pacjenta. Pomimo faktu, iż wiele zmian się cofa, pacjent powinien mieć świadomość rozwoju czerniaka, SCC i BCC i ryzyku z tym związanym. Wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności fotoprotekcji.</p> <p>Leczenie</p> <p>Emolienty (siła rekomendacji B, jakość dowodów 2+):</p> <p>Bezpośredni efekt emolientów na AK nie jest jasny. Dodatki, takie jak mocznik i kwas salicylowy mogą przynieść korzyść choremu. Brak jest badań oceniających paliatywną terapię AK, ale emolienty lub bazy w wielu badaniach były uznawane za placebo.</p> <p>Ochrona przeciwsłoneczna i kremy przeciwsłoneczne (siła rekomendacji A, jakość dowodów 1++)</p> <p>Aktywne leczenie</p> <p>Fluorouracyl (A, 1++)</p> <p>Może być stosowany w leczeniu pojedynczych zmian lub stanowić część terapii w leczeniu całego pola (w tym przypadku należy poinformować pacjenta o możliwych poważnych efektach ubocznych – zaczerwienieniu, bolesności i zeskorupianiu się zmian.</p> <p>Imikwimod (5%) (A, 1++)</p> <p>Stosowany jest, gdy liczba zmian ogranicza możliwość stosowania krioterapii a inne terapie są przeciwwskazane lub mniej właściwe do zastosowania. Skutki uboczne stosowania imikwimodu są dobrze tolerowane i podobne do tych dla 5-FU: poważny rumień (30,6%), strupy (29,9%) i nadżerki lub owrzodzenia (10,2%).</p> <p>Diklofenak żel 3% (A, 1+)</p> <p>Może być stosowany do leczenia pojedynczych zmian lub całego pola. Zazwyczaj powoduje mniej intensywne reakcje skórne niż 5-FU lub imikwimod. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo (podłoże maści) pacjentów z łagodnymi zmianami AK całkowite wyleczenie osiągnięto u 70% vs 44% po 60 dniach leczenia i 50% vs 20% po 90 dniach ($p < 0,001$). Wydłużenie leczenia z 90 do 180 dni skutkowało dodatkowym 5% wyleczeń bez znamiennej zmiany w działaniach niepożądanych. W badaniu <i>head-to-head</i> porównującym imikwimod z placebo i 3% diklofenakiem wykazano, że całkowite wyleczenie zmian zaobserwowano odpowiednio u 19%, 0% i 20% pacjentów po 16 tyg. leczenia, natomiast po kolejnych 24 tyg. u 45%, 0% i 14,3% pacjentów. W badaniu RCT grup równoległych, podwójnie zaślepionym, porównującym 5-FU 0,5% w 10% kwasie salicylowym z 3% diklofenakiem sodu w kwasie hialuronowym i placebo (kwas salicylowy), stosowanych w okresie 6-12 tyg., stwierdzono, iż 8 tyg. po zakończeniu leczenia całkowite wyleczenie zmian AK (w stopniu 1 lub 2) zaobserwowano u 55,4%, 32% and 15,1% pacjentów stosujących FU, diklofenak i placebo. W dalszym okresie obserwacji oceniano stopień nawrotu pojedynczych zmian i stwierdzono, że po 12 miesiącach wyniósł on 14,2% w przypadku FU i 19% dla diklofenaku.</p> <p>Dane te wskazują na umiarkowaną skuteczność diklofenaku przy łagodnych zmianach AK. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, a zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były głównie świąd (41% po 30 dniach terapii) i wysypka (40% po 60 dniach terapii).</p> <p>Mebutynian ingenolu (A, 1+)</p> <p>Lek zarejestrowany do stosowania u dorosłych przy niekeratocytynych i niehipertroficznym zmianach AK w stopniu 1 i 2. Skutki uboczne terapii to zaczerwienienie, strupy, ból, krosty. FDA w 2015 roku zwróciło uwagę na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, z miejscowymi i ogólnoustrojowymi odpowiedziami alergicznymi i pólpaścem. Zwróciło także uwagę, aby unikać stosowania żelu w pobliżu i wokół oczu i ust.</p> <p>Miejskowe retinoidy (B, 1+)</p> <p>Starsze badania wykazały umiarkowaną korzyść ze stosowania retinoidów w AK.</p> <p>Emolienty i kremy z filtrem mogą być zadowalającą formą terapii u osób z AK w stopniu 1.</p> <p>Pozostałe zalecane technologie to: kriochirurgia (A, 1++), operacje, leczenie systemowe (C, 2+), terapia fotodynamiczna (A, 1+), laseroterapia (B, 1+), leczenie łączone (stosowanie leku jednego po drugim, np. kwas salicylowy przed 5-FU, stosowanie leku z dwoma składnikami aktywnymi: kwas salicylowy z 5-FU; stosowanie kombinacji ki ku preparatów, np. tretynoina przed kwasem salicylowy stosowanym równolegle z TCA. Podłoże maści może działać jako środek zmiękczający skórę (AK w stopniu 1).</p> <p>Pacjenci z obniżoną odpornością – ryzyko progresji jest prawdopodobnie większe, stąd istnieje u nich większa potrzeba terapii AK.</p> <p>Siła rekomendacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Siła rekomendacji	Definicja
	A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny, lub RCT ocenione jako 1 ++ i bezpośrednio dotyczące populacji docelowej, lub przegląd systematyczny badań z randomizacją lub dowody, składające się głównie z badań ocenionych jako 1+ bezpośrednio dotyczące populacji docelowej oraz wykazujące spójność wyników lub dowody pochodzące z ocen NICE
	B	Badania ocenione jako 2++ bezpośrednio dotyczące populacji docelowej oraz wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 1++ lub 1+
	C	Badania ocenione jako 2+ bezpośrednio dotyczące populacji docelowej oraz wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 2++
	D	Dowody z poziomu 3 lub 4 klasyfikacji lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 2+ lub konsensusy
	D (GPP)	Najlepsza praktyka (rekomendacje) w oparciu o wytyczne zespołu ekspertów
	Poziom dowodów	
	Jakość dowodów	Definicja
	1++	Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem błędu
	1+	Dobrze wykonane metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem błędu
	1	Metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem błędu
	2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu oraz wysokim prawdopodobieństwem występowania związku przyczynowego
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem występowania związku przyczynowego	
2	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia błędu i znaczącym ryzykiem, że występujący związek nie jest przyczynowy	
3	Opisy przypadków i serii przypadków	
4	Opinie ekspertów, konsensusy	
<p>International League of Dermatological Societies (ILDS) oraz European Dermatology Forum (EDF) 2015</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiło konflikt interesów, ale w opinii panelu ekspertów żaden nie był znaczący</p>	<p>W zależności od nasilenia zmian AK, można rozróżnić kilka grup pacjentów, którzy wymagają odmiennego podejścia do leczenia (poziom dowodów: konsensus ekspertów). Zaleca się ochronę przeciwsłoneczną u wszystkich pacjentów.</p> <p>- Pojedyncze zmiany AK (maksymalnie 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krioterapia, siła rekomendacji: ↑↑; • Łyżeczowanie (zmiany hiperkeratotyczne); 0,5% i 5% 5-FU; 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy; 3,75% i 5% imikwimod; mebutynian ingenolu 0,015/0,05%; ALA-PDT, MAL-PDT; siła rekomendacji: ↑; • 3% diklofenak w 2,5% kwasie hialuronowym; 2,5% imikwimod; CO₂-laser, Er:YAG-laser; siła rekomendacji: 0; <p>- Wiele zmian AK (przynajmniej sześć wyraźnych zmian obecnych w jednej części ciała (obszarze):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5% 5-FU; 3,75% imikwimod; mebutynian ingenolu 0,015%/0,05%; MAL-PDT, ALA-PDT; siła rekomendacji: ↑↑; • Krioterapia (pojedyncze lub liczne zmiany AK, nie do leczenia OZN); 3% d klofenak w 2,5% kwasie hialuronowym; 5% 5-FU; 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy (zmiany hiperkeratotyczne); 5% i 2,5% imikwimod; CO₂-laser, Er:YAG-laser siła rekomendacji: ↑; • Łyżeczowanie (zmiany hiperkeratotyczne), siła rekomendacji: 0; <p>- Obszar zagrożenia nowotworowego (przynajmniej sześć wyraźnych zmian obecnych w jednej części ciała wraz z przyległym obszarem skóry z uszkodzeniami słonecznymi i zrogowaceniem:</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<ul style="list-style-type: none"> 0,5% 5-FU; 3,75% imikwimod; mebutynian ingenolu 0,015%/0,05%; MAL-PDT, ALA-PDT; siła rekomendacji: ↑↑; 3% d klofenak w 2,5% kwasie hialuronowym; 5% 5-FU; 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy (zmiany hiperkeratocyczne); 5% i 2,5% imikwimod; CO₂-laser, Er:YAG-laser siła rekomendacji: ↑; Łyżeczowanie (zmiany hiperkeratocyczne), siła rekomendacji: 0; <p>- Pacjenci po immunosupresji z AK (AK w każdym z powyżej wymienionych stopni ciężkości i jednoczesnej immunosupresji):</p> <ul style="list-style-type: none"> Krioterapia (pojedyncze lub liczne zmiany AK, nie do leczenia OZN), łyżeczowanie (zmiany hiperkeratocyczne); 5% 5-FU; 5% imikwimod; ALA-PDT, MAL-PDT; siła rekomendacji ↑; 3% d klofenak w 2,5% kwasie hialuronowym; 0,5% 5-FU; 0,5% 5-FU + 10% kwas salicylowy; 2,5% i 3,75% im kwimod, mebutynian ingenolu 0,015%/0,05%; siła rekomendacji: 0; CO₂-laser, Er:YAG-laser. siła rekomendacji ↓. <table border="1" data-bbox="411 645 1444 864"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>↑↑</td> <td>Silne zalecenia dla zastosowania danej interwencji</td> </tr> <tr> <td>↑</td> <td>Slabe zalecenia dla zastosowania danej interwencji</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Brak zaleceń w odniesieniu do interwencji</td> </tr> <tr> <td>↓</td> <td>Slabe zalecenia przeciwko zastosowaniu danej interwencji</td> </tr> <tr> <td>↓↓</td> <td>Silne zalecenia przeciwko zastosowaniu danej interwencji</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	↑↑	Silne zalecenia dla zastosowania danej interwencji	↑	Slabe zalecenia dla zastosowania danej interwencji	0	Brak zaleceń w odniesieniu do interwencji	↓	Slabe zalecenia przeciwko zastosowaniu danej interwencji	↓↓	Silne zalecenia przeciwko zastosowaniu danej interwencji
Siła rekomendacji	Definicja												
↑↑	Silne zalecenia dla zastosowania danej interwencji												
↑	Slabe zalecenia dla zastosowania danej interwencji												
0	Brak zaleceń w odniesieniu do interwencji												
↓	Slabe zalecenia przeciwko zastosowaniu danej interwencji												
↓↓	Silne zalecenia przeciwko zastosowaniu danej interwencji												
<p>National Comprehensive Cancer Network 2014 Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>AK są zmianami przedrakowymi, spowodowanymi przez uszkodzenia słoneczne. Nielezione mogą przekształcić się w agresywnego SCC, ze skłonnością do przerzutów. Są zazwyczaj leczone za pomocą krioterapii, 5-FU lub imikwimodem, PDT, łyżeczowanie lub elektrokoagulacja (poziom dowodów: 2A). MAL-PDT jest równie skuteczny co krioterapia w leczeniu AK (poziom dowodów: 2A). Inne terapie, których zastosowanie można rozważyć obejmują diklofenak (poziom dowodów: 2B), peelingi chemiczne i ablacja (laserowa, dermabrazja) (poziom dowodów: 2A).</p> <p>Zmiany AK powinny być leczone agresywnie po pierwszym rozpoznaniu. (poziom dowodów: 2A).</p> <p>Zmiany AK atypowe lub nieodpowiadające na leczenie powinny być poddane biopsji i ocenie histologicznej. (poziom dowodów: 2A).</p> <table border="1" data-bbox="411 1115 1444 1279"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Wysoki poziom dowodów, jednolity konsensus ekspertów</td> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>Niższy poziom dowodów, jednolity konsensus ekspertów</td> </tr> <tr> <td>2B</td> <td>Niższy poziom dowodów, konsensus ekspertów</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Jakikolwiek poziom dowodów, głównie brak akceptacji ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Definicja	1	Wysoki poziom dowodów, jednolity konsensus ekspertów	2A	Niższy poziom dowodów, jednolity konsensus ekspertów	2B	Niższy poziom dowodów, konsensus ekspertów	3	Jakikolwiek poziom dowodów, głównie brak akceptacji ekspertów		
Poziom dowodów	Definicja												
1	Wysoki poziom dowodów, jednolity konsensus ekspertów												
2A	Niższy poziom dowodów, jednolity konsensus ekspertów												
2B	Niższy poziom dowodów, konsensus ekspertów												
3	Jakikolwiek poziom dowodów, głównie brak akceptacji ekspertów												
<p>The Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment (REAKT) Working Group 2014 Konflikt interesów: LEO Pharma</p>	<p>Dwie lub więcej zmian AK sygnalizują kancerogenezę pola i zwiększone ryzyko wystąpienia inwazyjnego NMSC. Znaczącym postępowaniem w bardziej skutecznym leczeniu AK jest uznanie OZN jako podstawowego warunku prowadzącego do progresji choroby. Obecnie terapia AK skupia się na leczeniu zmian wraz z OZN, niż na leczeniu tylko izolowanych zmian. Takie podejście opóźnia lub zapobiega powstawaniu nowych zmian.</p> <p>Leczenie miejscowe zmian AK wraz z OZN: 5-FU (1); diklofenak (1); im kwimod (1); rezikwimod (3); mebutynian ingenolu (1); miejscowe retinoidy (2); ALA-PDT, MAL-PDT (3); radioterapia (4); przeszczep skóry (4); peelingi chemiczne (3); lasery (3); dermabrazja (4); ochrona przeciwsłoneczna (2).</p> <p>Leczenie pojedynczych zmian AK: łyżeczowanie i elektrokoagulacja (brak dowodów); krioterapia (4); ALA-PDT, MAL-PDT (3); usunięcie przez wycięcie (brak dowodów).</p> <p>Terapia łączona jest zalecana w przypadku wielu zmian AK. Dowody na jej poparcie rosną, aczkolwiek są nadal rzadkie.</p> <table border="1" data-bbox="411 1637 1444 1888"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>istnieją silne dowody naukowe na poparcie interwencji (przeglądy systematyczne, badania RCT)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>istnieją umiarkowane dowody naukowe na poparcie interwencji (przeglądy systematyczne, badania RCT, badania przekrojowe, badania obserwacyjne),</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>istnieją słabe dowody naukowe na poparcie interwencji (badania nierandomizowane)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>istnieją słabe dowody naukowe na poparcie interwencji (opisy przypadków),</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>istnieją słabe dowody naukowe na poparcie interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Definicja	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.
Poziom dowodów	Definicja												
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.												

5-FU - 5-fluorouracyl; **AK** – (ang. actinic keratosis) rogowacenie słoneczne; **ALA-PDT** – (ang. 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy) terapia fotodynamiczna z miejscową aplikacją kwasu 5-delta-aminolewulinowego; **CO₂-laser** - laser molekularny na dwutlenku węgla; **ER: YAG laser** - laser erbowo-jagowy; **FDA** – (ang. Food and Drug Administration) Agencja Żywności i Leków; **HA** – (ang. hyaluronic acid) kwas hialuronowy; **MAL-PDT** – (ang. methylaminolevulinat photodynamic therapy) terapia fotodynamiczna z zastosowaniem metylowej pochodnej kwasu 5-aminolewulinowego; **NICE** – (ang. The National Institute for Health and Care Excellence) Państwowy Instytut Zdrowia i

Standardów Klinicznych; **NMSC** – (ang. non-melanoma skin cancer) nieczerniakowy nowotwór skóry; **OZN** – (ang. field of cancerisation) obszar zagrożenia nowotworowego; **PDT** - (ang. photodynamic therapy) terapia fotodynamiczna; **REAKT** - Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment; **SCC** – (ang. squamous cell carcinoma) rak kolczystokomórkowy skóry; **TCA** – (ang. trichloroacetic acid) kwas trójchlorooctowy; **UVR** – promieniowanie ultrafioletowe

Wszystkie wytyczne (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2014, British Association of Dermatologists (BAD) 2017, International League of Dermatological Societies (ILDS) oraz European Dermatology Forum (EDF) 2015, The Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment (REAKT) Working Group 2014) z wyjątkiem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014 wskazują na różnice w postępowaniu w leczeniu pojedynczych zmian (maksymalnie 5) i wielu zmian AK wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. W mniej zaawansowanych postaciach choroby, przy niewielkiej liczbie zmian AK zalecana jest obserwacja chorych. W odniesieniu do możliwości rozwoju zmian nowotworowych wszystkie wytyczne kładą nacisk przede wszystkim na fotoprotekcję. W leczeniu pojedynczych zmian, obok diklofenaku (BAD 2017, ILDS 2015) zaleca się takie terapie jak: łyżeczowanie, krioterapia (PTD 2014, BAD 2017, ILDS 2015, REAKT 2014), elektrokoagulacja (PTD 2014, BAD 2017, REAKT 2014), ablacja (PTD 2014, ILDS 2015), 5-FU, imikwimod; mebutynian ingenolu (ILDS 2015), terapia fotodynamiczna (ILDS 2015, REAKT 2014).

W leczeniu zmian AK wraz z OZN diklofenak wskazywany jest w wytycznych w większości w drugiej kolejności, po 5-FU oraz imikwimodzie (nierefundowane). Wytyczne zalecają także: mebutynian ingenolu, terapię fotodynamiczną (PTD 2014, ILDS 2015, REAKT 2014), peelingi chemiczne (PTD 2014, REAKT 2014), ablację (ILDS 2015, REAKT 2014), miejscowe modyfikatory odpowiedzi immunologicznej oraz tretynoinę (PTD 2014), łyżeczowanie (ILDS 2015), radioterapię, przeszczep skóry, retinoidy (REAKT 2014). Wytyczne NCCN nie precyzują, które z terapii zaleca się przy pojedynczych/wielu zmianach, rekomendują stosowanie (ogółem) w AK krioterapii, 5-FU, imikwimodu, PDT, łyżeczowania lub elektrokoagulacja, diklofenaku, peelingów chemicznych i ablacji.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinie od 2 ekspertów dotyczące stosowania produktu leczniczego Solacutan we wskazaniu „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”. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów prezentuje tabela poniżej.

Eksperti wskazali, iż obecnie w Polsce stosowana i refundowana jest krioterapia, natomiast pozostałe technologie medyczne to terapia fotodynamiczna, 5-fluorouracyl, imikwimod, mebutynian ingenolu lub tretynoina. Konsultant Krajowy, dr hab. n. med Joanna Maj zwróciła także uwagę na możliwość stosowania diklofenaku, jednak jako terapię uzupełniającą dla krioterapii, a nie zamienną. Dodała także, że nie ma ograniczeń co do liczby ognisk AK przy stosowaniu krioterapii, co jest niezgodne z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę. Jednakże drugi ekspert wskazał, że istnieją takie ograniczenia (<5 zmian) oraz dodał, że krioterapia nie obejmuje obszaru zagrożenia nowotworowego, w przeciwieństwie do leczenia miejscowymi preparatami. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> „Kriodestrukcja (krioterapia), często uważana ze metodę z wyboru mimo braku jej standaryzacji. Jest to metoda prosta, tania, szybka i efektywna, której skuteczność w leczeniu poszczególnych ognisk wynosi 65-75%. Kriodestrukcję zwykle stosuje się jednak w celu usunięcia pojedynczych ognisk AK, a nie w terapii OZN. <p>W terapii OZN (we wskazaniu podanym na początku formularza) zastosowanie znajdują:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia fotodynamiczna charakteryzuje się dużą skutecznością i bardzo dobrymi efektami klinicznymi już po 1-2 zabiegach. Ograniczeniem tej metody jest wysoki koszt oraz bolesność. 	<p>„Leczenie widocznych ognisk:</p> <ul style="list-style-type: none"> krioterapia laseroterapia łyżeczowanie <p>Leczenie obszaru zagrożenia nowotworowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-fluorouracyl imikwimod mebutynian ingenolu terapia fotodynamiczna”

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	[REDACTED]
	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracyl (5FU) jest środkiem chemoterapeutycznym do stosowania miejscowego, który hamuje syntezę DNA oraz zmienia funkcję RNA. Główną wadą leczenia 5FU jest długi czas stosowania oraz objawy towarzyszące terapii, takie jak świąd, rumień, ból, owrzodzenia, nadżerki, wtórne infekcje i depigmentacja. • Imikwimod jest organicznym związkiem chemicznym modulującym odpowiedź immunologiczną przez pobudzenie monocytów i makrofagów. Głównym ograniczeniem jest niewielki obszar skóry, na który stosuje się preparat (do 25 cm²). • Mebutynian ingenolu jest lekiem pochodzenia roślinnego od niedawna stosowanym z powodzeniem w leczeniu AK. Głównym ograniczeniem jest również niewielki obszar skóry, na który stosuje się preparat (do 25 cm²). • Tretynoinę stosowaną miejscowo wykorzystuje się powszechnie w celu poprawy zmian powstających w procesie fotostarzenia się skóry. Zastosowanie jej w OZN jest kontrowersyjne." 	
Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	„Najczęściej stosowanej, tj. kriodestrukcji nie zastąpi, ale będzie stanowiła cenne uzupełnienie. Może częściowo zastąpić każdą inną z wyżej wymienionych.”	„Wszystkie wyżej wymienione.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Kriodestrukcja – prosta, tania, szybka i efektywna – jak wspomniano powyżej zwykle stosuje się ją jednak w celu usunięcia pojedynczych ognisk AK, a nie w terapii OZN. W przypadku pozostałych technologii stosowanych w terapii OZN – porównywalny koszt terapia-efektywność.”	„Za najtańszą metodą w leczeniu rogowacenia słonecznego uważa się krioterapię (kriodestrukcję), jednakże zalecana jest głównie do pojedynczych ognisk rogowacenia słonecznego, a także nie obejmuje leczeniem obszarów zagrożenia nowotworowego. Porównywalnymi metodami leczniczymi do diklofenaku są imikwimod, 5-fluorouracyl oraz mebutynian ingenolu, a także terapia fotodynamiczna. Wśród nich najtańszą metodą wydaje się 5-fluorouracyl.”
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Imikwimod (jeszcze lepiej połączenie imikwimodu z kriodestrukcją), lub terapia fotodynamiczna.	„Metody leczenia miejscowego 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, mają podobną skuteczność rzędu 60-70% (krioterapia, imikwimod, terapia fotodynamiczna, 5-fluorouracyl, mebutynian ingenolu). Jednakże krioterapia, pomimo dość dużej koszt-efektywności nie jest zalecaną metodą wielu zmian. Leczenie preparatami miejscowymi jak imikwimod, 5-fluorouracyl czy mebutynian ingenolu charakteryzują się dużymi odczynami miejscowymi w trakcie stosowania, co bardzo utrudnia terapię i często jest przyczyną jej przerwania (dolegliwości bólowe).”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Brak jednej technologii rekomendowanej. Wszystkie omawiane powyżej znajdują uzasadnienie swojego stosowania.”	„Obecnie we wskazaniach postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w miejscowym leczeniu wielu ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia w skali Olsena występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego jest diklofenak, krioterapia, imikwimod, terapia fotodynamiczna, 5-fluorouracyl, mebutynian ingenolu, a także o dużo mniejszej skuteczności tretynoina.”

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	[REDACTED]
Czy w wyborze metody leczenia rogowacenia słonecznego brana jest pod uwagę liczba zmian (ognisk rogowacenia) na skórze? W miarę możliwości, proszę określić jakie technologie medyczne stosowane są w przypadku pojedynczych zmian (<5), a jakie w przypadku licznych zmian (≥5).	„<5 – kriodestrukcja ≥5 – kriodestrukcja + terapie OZN (jak w/w)”	„Tak, w wyborze metody leczenia rogowacenia słonecznego brana jest pod uwagę liczba zmian ognisk rogowacenia na skórze. Technologie medyczne stosowane w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • pojedynczych zmian (<5): <ul style="list-style-type: none"> ○ łyżeczowanie ○ krioterapia ○ laseroterapia ○ fototerapia ○ 5-fluorouracyl • licznych zmian: <ul style="list-style-type: none"> ○ imikwimod ○ mebutynian ingenolu”
Czy istnieją ograniczenia co do liczby ognisk słonecznego, które można poddać leczeniu metodą krioterapii?	„Brak takich ograniczeń.”	„Tak istnieją, metoda służy do izolowanych obszarów poniżej 5 ognisk Actinic Keratosis.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.02.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17), obecnie nie ma produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego. Z informacji przekazanych przez wnioskodawcę wynika, iż pacjentom z AK przepisywana jest maść recepturowa łagodząca objawy choroby zawierająca w składzie kwas salicylowy oraz mocznik. Zgodnie z ustawą refundacyjną: „leki recepturowe przygotowywane z surowców farmaceutycznych lub z leków gotowych, dla których została wydana decyzja administracyjna o objęciu refundacją, są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem, że przepisana dawka leku recepturowego jest mniejsza od najmniejszej dawki leku gotowego w formie stałej stosowanej doustnie” (Art. 6, ust.5). Odpłatność ryczałtowa za leki recepturowe wynosi 0,50% wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę, co stanowi obecnie 10 zł. Wnioskodawca przeprowadził ankietę w 15 aptekach w celu ustalenia średniej ceny maści recepturowej składającej się z kwasu salicylowego i mocznika, na podstawie której ustalono, iż jest to kwota wynosząca 73,31 zł za 100 g maści.

W leczeniu rogowacenia słonecznego refundowane są przede wszystkim zabiegi wykonywane w ramach świadczeń ambulatoryjnych: krioterapia, elektrokoagulacja, laseroterapia oraz wycięcie zmian. W tabeli poniżej przedstawiono wartości punktowe poszczególnych procedur na podstawie Zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Tabela 12. Katalog świadczeń ambulatoryjnych – świadczenia stosowane w AK w Polsce

Kod procedury	Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa	Średnia cena za punkt [^] [zł]	Koszt procedury [zł]	Finansowanie
00.9600	Elektrokoagulacja zmian powierzchniowych	5.31.00.0000027	Z27	6,5	8,50	55,25	Finansowane w ramach AOS* (w ramach Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych zabiegowych).
00.9601	Krioterapia zmian powierzchniowych	5.31.00.0000027	Z27	6,5	8,50	55,25	
00.9602	Laseroterapia zmian powierzchniowych	5.31.00.0000027	Z27	6,5	8,50	55,25	
86.221	Oczyszczenie przez wycięcie zdewitalizowanej tkanki	5.31.00.0000031	Z31	4	8,50	34,00	

*AOS – Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

[^]źródło: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> (dostęp: 16.03.2017 r.)

Dodatkowo finansowany ze środków publicznych jest zabieg wycięcia zmian w ramach grupy JGP J33 „Średnie zabiegi skórne” (5.51.01.0009033). Na podstawie Zarządzenia nr 1/2017/DSOZ z dnia 2 stycznia 2017 r. zmieniającego zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, przedstawiono wartości punktowe dla powyższej procedury:

Tabela 13. Wartości punktowe dla zabiegu wycięcia zmian w ramach grupy JGP J33

Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktowa - hospitalizacja planowa	Wartość punktowa - "leczenie jednego dnia"	Wartość punktowa hospitalizacji <2 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa
Średnie zabiegi skórne	5.51.01.0009033	J33	35	33	12	12
			Koszty procedur (średnia cena za punkt - 52,00 zł [^])			
			1 820,00 zł	1 716,00 zł	624,00 zł	624,00 zł

[^]źródło: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> (dostęp: 16.03.2017 r.)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Technologie alternatywne

W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatu Solacutan uwzględnił placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (PL/BSC), ze względu na brak obecności na rynku refundowanych terapii dla populacji pacjentów z wieloma ogniskami rogowacenia słonecznego wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
PLC i/lub BSC	Wnioskodawca powołując się na wytyczne kliniczne, status refundacyjny leków stosowanych w leczeniu AK w Polsce oraz opinie ekspertów, przyjął że jako komparator należy uznać placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Założono także, że najlepszym leczeniem wspomagającym będzie maść recepturowa zawierająca w swoim składzie m.in. kwas salicylowy oraz mocznik. Wnioskodawca przedstawił także informację, że preparat ten nie leczy zmian a jedynie poprawia wygląd skóry, a więc jest to placebo.	Analizując wybór komparatora, należy przede wszystkim zwrócić uwagę na fakt, iż wnioskodawca potraktował równorzędnie stosowanie placebo oraz najlepszego leczenia wspomagającego. Równocześnie stwierdzono, iż maść recepturową należy potraktować jako placebo, gdyż nie leczy ona zmian. Wszystkie powyższe założenia są błędne – wyjaśnienie przedstawiono w komentarzu zamieszczonym poniżej tabeli.

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca podał informację, że odpowiednim komparatorem dla 3% diklofenaku sodu w żelu będzie placebo (PLC) i/lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w postaci maści recepturowej zawierającej w swoim składzie m.in. kwas salicylowy i mocznik. Analitycy Agencji zgadzają się ze stwierdzeniem, iż maść recepturowa jest właściwym refundowanym komparatorem w leczeniu rogowacenia słonecznego (AK) w warunkach polskich, jednak nie należy traktować tej technologii medycznej jako placebo. Należy tu przede wszystkim wyjaśnić kwestię zastosowania określenia „PLC i/lub BSC” przez wnioskodawcę, który błędnie założył, że najlepsze leczenie wspomagające (BSC) i placebo (PLC) jest tym samym. W pierwszym przypadku, BSC należy rozumieć jako leczenie, które ma na celu utrzymanie lub podniesienie jakości życia, łagodzenie objawów chorobowych oraz zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z chorobą. Placebo natomiast jest substancją obojętną, nie mającą wpływu na stan zdrowia pacjenta.

W analizie klinicznej, zgodnie z odnalezionymi badaniami wnioskodawca przyjął więc za komparator kwas hialuronowy, o działaniu nawilżającym oraz wspomagającym gojenie ran. Jednocześnie w kolejnych analizach, ekonomicznej oraz wpływu na budżet założył, że właściwym komparatorem będzie maść recepturowa, której skuteczność przyjęto na poziomie kwasu hialuronowego. Należy przy tym zaznaczyć, że kwas salicylowy ma działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe, a stosowany miejscowo działa odkażająco, keratolitycznie (złuszczająco) i keratoplastycznie (modeluje odnowę naskórka). Mocznik, w zależności od stężenia, ma działanie od nawilżającego aż po silnie złuszczające [źródło: Podlewski 2010, Kostowski 2008]. Tym samym założenie o porównywalnej skuteczności obu technologii (tj. kwasu hialuronowego oraz maści z kwasem salicylowym i mocznikiem) wydaje się nieuprawnione, tym bardziej, że wnioskodawca nie przedstawił dowodów potwierdzających to założenie.

W opinii Agencji obie technologie nie mogą więc być traktowane na równi. Poprzez swoje działanie złuszczające, maść recepturowa ma wpływ na stan zdrowia pacjenta i w żadnym stopniu nie może być traktowana jako placebo, a jedynie jako BSC. Z kolei kwas hialuronowy ma jedynie właściwości nawilżające, a więc w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego, tj. rogowacenia słonecznego, nie będzie mieć istotnego wpływu na stan zdrowia pacjenta, co potwierdzają badania kliniczne przedstawione przez wnioskodawcę (rozdz.4).

Zarówno eksperci jak i wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie krioterapii w leczeniu AK, aczkolwiek głównie w przypadku pojedynczych zmian. Dla wielu ognisk rogowacenia słonecznego zaleca się terapię miejscową z wykorzystaniem 5-fluorouracylu, imikwimodu czy też mebutynianu ingenolu, które mają postać kremu/żelu i są bardziej skutecznymi interwencjami niż diklofenak. W chwili obecnej powyższe technologie lekowe są nier refundowane w Polsce, a ich ceny są stosunkowo wysokie. Technologie te mogą być jednak traktowane jako komparatory dodatkowe.

Tabela 15. Koszty komparatorów dodatkowych - 5-fluorouracyl, imikwimod, mebutynian ingenolu (stan aktualny na dzień 01.03.2017 r.)¹

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Cena [zł]
Aldara 5% Krem	krem, imikwimod, 50 mg/g, 12 saszetek 0,25 g	385,76
Efudix	krem, 5-fluorouracyl, 50 mg/g (5%) 20 g	146,59
Picato	żel, mebutynian ingenolu, 0,15 mg/g, 3 tuby 0,47 g	464,78

Istotną kwestią w wyborze komparatora jest również brak leczenia. Zgodnie z opisem choroby oraz jej przebiegiem rogowacenie słoneczne dotyczy osób starszych i jest wyłącznie zmianą o charakterze estetycznym. Rak kolczystokomórkowy, który może się rozwinąć w 1% przypadków jest łatwo leczoną zmianą poprzez wycięcie chirurgiczne. Ponadto, według danych odnalezionych w publikacji Naldi 2006, około 42% chorych jest nieświadomych swojej choroby, natomiast uwzględniając dane NFZ można przypuszczać że w Polsce może dotyczyć to ponad 90% osób. Przedstawione informacje wskazują na małe znaczenie omawianej choroby dla pacjentów. Jednocześnie można przypuszczać, że w przypadku objęcia refundacją diklofenaku sodu, a więc pojawienia się ogólnodostępnej refundowanej metody leczniczej, liczba pacjentów leczonych wzrośnie. Tym samym oceniana technologia będzie stosowana w miejsce braku jakiegokolwiek terapii w chwili obecnej.

¹ Na podstawie danych zawartych na stronie <https://bazalekow.mp.pl> (dostęp 15.03.2017 r.)

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Solacutan zawierającego diklofenak sodu w leczeniu miejscowym 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.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Osoby ≥ 18 r.ż. z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Wnioskodawca dopuścił włączenie badań, w których do 10 pacjentów w grupie miało 3. stopień nasilenia AK z uwagi na specyfikę analizowanej jednostki chorobowej (jeden pacjent może mieć zmiany o różnym stopniu nasilenia).
Interwencja	3% diklofenak sodu (DIK) w postaci żelu podawany dwa razy na dobę.	<ul style="list-style-type: none"> DIK podawany w skojarzeniu (np. z krioterapią); DIK podawany w dawce niezgodnej z ChPL. 	Brak.
Komparatory	PLC i/lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC).	Niezgodny z założonymi.	Wnioskodawca jako komparator określił placebo i/lub BSC. Uznano, iż będzie to maść recepturowa składająca się z kwasu salicylowego i mocznika, co stanowi BSC, a nie placebo. Do analizy włączono jednak badania porównujące DIK z kwasem hialuronowym stanowiącym podłoże analizowanego żelu. Szczegółowe wyjaśnienie zostało przedstawione wcześniej, w rozdz.3.6 niniejszej AWA.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Istotne klinicznie punkty końcowe: <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; • Redukcja liczby zmian AK; • Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGII, SGA) oraz badacza (IGII, PGA); • Jakość życia; • Nawrót zmian chorobowych; • Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie; • Zgony; • Utrata pacjentów z badania; • Zdarzenia/działania niepożądane. 	Nie zgodne z założonymi.	Brak.
Typ badań	Analiza efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • Badania o najwyższej dostępnej wiarygodności Analiza skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne (prospektywne oraz retrospektywne) 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwotne bez randomizacji; • Badania przedkliniczne; • Opisy przypadków, Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze.	Brak.
Inne kryteria	Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski	Publikacje w języku innym niż predefiniowane	Brak.

AK – rogowacenie słoneczne (ang. actinic keratosis); **BSC** – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego; **CLNS** – Cumulative Lesion Number Score (ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia); **DIK** – diklofenak sodu; **IGII** – Investigator Global Improvement Indices (skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według badacza); **PGA** – Physician's Global Assessment (skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według lekarza); **PGII** – Patient Global Improvement Indices (skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według pacjenta); **PLC** – placebo; **RCT** - badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial); **SGA** – Subject's Global Assessment (skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według pacjenta); **TLNS** – Target Lesion Number Score (ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano rejestr ClinicalTrials, czasopisma medyczne (m.in. Medycyna Praktyczna, Dermatologia Praktyczna, The Journal of Dermatology), strony internetowe organizacji dermatologicznych (m.in. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, European Society of Contact Dermatitis). W ramach analizy bezpieczeństwa przeszukano trzy podstawowe strony: EMA, FDA oraz URPL, a dodatkowo Database of Adverse Event Notifications (DAEN), Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database, VigiAccess, Food and Drug Administration (baza FAERS). Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 08.11.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące bezpośrednio jednostki chorobowej – rogowacenie słoneczne oraz interwencji – Solacutan, diklofenak sodu), sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych oraz metodyki wyboru abstraktów (przeprowadzone zostało przez dwóch niezależnych analityków).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (Solacutan, diklofenak sodu) oraz

przedmiotowej jednostki chorobowej (rogowacenie słoneczne). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.01.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego.

Ze względu na niepewność odnoszącą się do prawidłowego wyboru komparatora, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe wyszukiwanie mające na celu odnalezienie publikacji, w których badano skuteczność kwasu salicylowego z mocznikiem w leczeniu rogowacenia słonecznego. Szczegółowe informacje przedstawione zostały w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania porównujące 3% diklofenak sodu z kwasem hialuronowym (*Wolf 2001, Rivers 2002*) i 1 badanie porównujące 3% diklofenak sodu z dwoma komparatorami: 0,5% 5-fluorouracyl+10% kwas salicylowy w jednym ramieniu oraz placebo w postaci roztworu (podłoże 0,5% 5-fluorouracylu + 10% kwasu salicylowego, tj. dimetylosulfotlenek, etanol, octan etylu, piroksylina, metakrylan butylu, metakrylan metylu) w drugim ramieniu badania (*Stockfleth 2011*). Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia wyników dla ramienia porównującego wnioskowaną technologię medyczną z 0,5% 5-fluorouracylem+10% kwasem salicylowym, tłumacząc, że jest to technologia nier refundowana w Polsce. Ocena głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności została przeprowadzona w okresie *follow-up*, co jest zgodne ze specyfiką schorzenia (efekty leczenia zaczynają być widoczne po zaprzestaniu przyjmowania leku).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Wolf 2001</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Hyal Pharmaceutical Corporation (Mississauga, Ontario, Canada); Bioglan Pharma Inc</i></p>	<p>- wieloośrodkowe (4 ośrodki w USA);</p> <p>- randomizowane (schemat grup równoległych);</p> <p>- zaślepienie: podwójne;</p> <p>- hipoteza: autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej^;</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Okres leczenia: 90 dni + <i>follow up</i>: 30 dni</p> <p>Schemat leczenia:</p> <p>Grupa DIK: 3% DIK b.i.d. w dawce 0,5 g żelu na obszar 5x5 cm²</p> <p>Grupa PLC: 2,5% HA b.i.d.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku ≥18 r.ż.; • rozpoznanie co najmniej 5 ognisk rogowacenia słonecznego zawarte w jednym do trzech bloków leczenia o wymiarach 5x5 cm² występujących na co najmniej jednym obszarze ciała: skórze twarzy (w tym na czole), głowie oraz rąk i dłoni; • stopień nasilenia ognisk AK w okresie wyjściowym oceniany w skali <i>Baseline Severity Index (BSI)*</i>; • dobry stan zdrowia – brak innych, istotnych klinicznie problemów zdrowotnych; • kobiety stosujące skuteczne metody antykoncepcji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcje alergiczne na aspirynę lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); • schorzenia dermatologiczne (w tym łuszczyca) występujące w miejscach leczenia; • stosowanie leków: masoprokol, fluorouracyl (5-FU), etretynat, cyklosporyna, retinoidy, kwas trichlorooctowy (TCA) lub kwas glikolowy. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa DIK: 59</p> <p>Grupa PLC: 59</p> <p>*opis skali pod tabelą</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie (CLNS, TLNS); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena korzyści z leczenia (PGII, IGII); • redukcja liczby zmian AK; • wskaźnik <i>compliance</i>; • utrata pacjentów z badania; • zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rivers 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Hyal Pharmaceutical Corporation (Mississauga, Ontario, Canada); Bioglan Laboratories Limited (Hitchin, Hertfordshire, U.K.)</p>	<p>- wieloośrodkowe (6 ośrodków w Kanadzie);</p> <p>- randomizowane (schemat grup równoległych);</p> <p>- zaślepienie: podwójne;</p> <p>- hipoteza: autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej^;</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Okres leczenia: 60 dni + follow-up: 30 dni</p> <p>Schemat leczenia:</p> <p>Grupa DIK: 3% DIK b.i.d. w dawce 0,5g żelu na obszar 5x5 cm²</p> <p>Grupa PLC: 2,5% HA b.i.d.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku ≥ 18 r.ż.; • rozpoznanie co najmniej 5 ognisk rogowacenia słonecznego zawarte w jednym do trzech bloków leczenia o wymiarach 5x5 cm² występujących na co najmniej jednym obszarze ciała: skórze twarzy (w tym na czole), głowy oraz na grzbietowej części dłoni; • dobry stan zdrowia – brak innych, istotnych klinicznie problemów zdrowotnych; • kobiety stosujące skuteczne metody antykoncepcji, wysterylizowane lub po menopauzie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na którykolwiek składnik ocenianych leków (DIK lub HA); • reakcje alergiczne na aspirynę lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); • schorzenia dermatologiczne (w tym łuszczyca) występujące w miejscach leczenia; • stosowanie leków: masoprokol, fluorouracyl (5-FU), etretynat, cyklosporyna, retinoidy, miejscowe kortykosteroidy, kwas trichlorooctowy (TCA) lub kwas glikolowy. • stosowanie preparatów przeciwslonecznych w miejscu leczenia. <p>Liczba pacjentów</p> <p>Grupa DIK: 48</p> <p>Grupa PLC: 49</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie (CLNS, TLNS); <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena korzyści z leczenia (PGII, IGII); • redukcja liczby zmian AK; • całkowity wskaźnik grubości zmian AK; • wskaźnik compliance; • utrata pacjentów z badania; • zdarzenia niepożądane.
<p>Stockfleth 2011, 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Almirall, S.A</p>	<p>- wieloośrodkowe (38 ośrodków w Niemczech);</p> <p>- randomizowane (schemat grup równoległych);</p> <p>- zaślepienie: podwójne;</p> <p>- hipoteza: autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej^;</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Okres leczenia: do momentu całkowitego usunięcia zmian lub do max.12 tyg. + follow-up: 8 tyg., 6 m-cy, 12 m-cy</p> <p>Schemat leczenia:</p> <p>Grupa DIK: 3% DIK b.i.d. w dawce 0,5 g żelu na obszar 5x5 cm² (W przypadku wystąpienia AEs DIK mógł być podawany 1 raz dziennie)</p> <p>Grupa FU: roztwór 0,5% 5-FU+10% SA, opd</p> <p>Grupa PLC: podłoże^^ roztworu stosowanego w grupie FU, opd (przypadku wystąpienia AEs częstość podawania mogła być zmniejszona do 3 razy w tyg.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku od 18 do 85 lat; • rozpoznanie potwierdzone histopatologicznie wielu (od 4 do 10) zmian AK 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena*) występujących na skórze twarzy lub głowy; • średnica każdej zmiany: $\geq 0,5$ i $\leq 1,5$ cm; • łączna powierzchnia obszaru leczenia wynosząca 25 cm² wraz z 5 mm obszarem wokół; • brak leczenia AK analizowanego obszaru w okresie ostatnich 3 m-cy; • dobry stan zdrowia – brak innych, istotnych klinicznie problemów zdrowotnych; • fototyp skóry wg klasyfikacji Fitzpatricka I-IV typu*; • kobiety stosujące skuteczne metody antykoncepcji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczne leczenie AK w okresie ostatnich 3 m-cy poprzedzających badanie; • nadwrażliwość na którykolwiek składnik ocenianych leków (DIK lub 0,5% 5-FU+10% SA); 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS); <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologiczna odpowiedź na leczenie; • ogólna ocena korzyści z leczenia (PGA, SGA); • redukcja liczby zmian AK; • wskaźnik compliance; • utrata pacjentów z badania; • zdarzenia niepożądane; • ocena skuteczności w długim okresie obserwacji (6 i 12 m-cy po zakończeniu leczenia), m.in. nawrót choroby, wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> obecność innych nowotworów złośliwych oraz łagodnych skóry w analizowanym obszarze leczenia; stosowanie fenytoiny; róg skórny lub inne zmiany na skórze twarzy i głowy. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa DIK: 185 Grupa PLC: 98 Grupa FU: 187</p> <p>*opis skali pod tabelą</p>	

^podłoże stanowiły substancje pomocnicze leku Actikerall (0,5% 5-fluorouracyl + 10% kwas salicylowy), tj. dimetylosulfotlenek, etanol, octan etylu, piroksylina, metakrylan butylu, metakrylan metylu

^w ocenie wnioskodawcy, włączone badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości DIK nad placebo, ponieważ są to tzw. badania kontrolowane placebo, w których standardowo stosowana jest hipoteza wyższości

5-FU – 5-fluorouracyl; **AK** – rogowacenie słoneczne (ang. actinic keratosis); **b.i.d.** – trzy razy dziennie (łac. bis in die); **BSI** – Baseline Severity Index; **CLNS** – Cumulative Lesion Number Score (ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia); **DIK** – diklofenak sodu; **FU** – fluorouracyl; **HA** – kwas hialuronowy; **IGII** – Investigator Global Improvement Indices (skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według badacza); **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **opd** – raz dziennie (ang. once per day); **PGA** – Physician's Global Assessment (skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według lekarza); **PGII** – Patient Global Improvement Indices (skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według pacjenta); **PLC** – placebo; **SA** – kwas salicylowy; **SGA** – Subject's Global Assessment (skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według pacjenta); **TCA** – kwas trichlorooctowy; **TLNS** – Target Lesion Number Score (ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym)

Skale i klasyfikacje

Tabela 18. Klasyfikacja stopnia nasilenia AK według skali *Baseline Severity Index (BSI)*

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.

AK – rogowacenie słoneczne

Tabela 19. Klasyfikacja stopnia nasilenia AK według skali Olsena

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 czerwonawej oraz rumieniowe płytki z hiperkeratoczną powierzchnią, umiarkowanie zgrubiałe ognisko rogowacenia słonecznego, dobrze widoczne i wyczuwalne.
III (nasilone)	Bardzo zgrubiałe ogniska i/lub niebudzące wątpliwości ogniska rogowacenia słonecznego.

Tabela 20. Fototypy skóry wg skali Fitzpatricka

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

Punkty końcowe

Ocenianymi punktami końcowymi w powyższych badaniach były następujące parametry:

- Całkowita odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian chorobowych):
 - CLNS (ang. Cumulative Lesion Number Score) – ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia. Powyższy punkt końcowy rozumiany jest jako 100% czystość skóry, czyli CLNS=0 (brak wszystkich zmian AK w analizowanym obszarze skóry);
 - TLNS (ang. Target Lesion Number Score) – ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (nie obejmuje zmian ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia). Powyższy punkt końcowy rozumiany jest jako 100% czystość skóry, czyli TLNS=0 (brak zmian AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym w analizowanym obszarze skóry);
- Częściowa odpowiedź na leczenie ($\geq 75\%$ redukcja zmian chorobowych) – punkt końcowy zdefiniowany jako uzyskanie co najmniej 75% redukcji zmian chorobowych;
- Histologiczna odpowiedź na leczenie – wyniki dla tego parametru przedstawiono jako odsetki pacjentów, u których biopsja wykazała brak zmian o charakterze rogowacenia słonecznego;
- Ogólna ocena korzyści (satisfakcji) z leczenia w ocenie pacjenta lub lekarza:
 - W badaniach *Wolf 2001* i *Rivers 2002* wykorzystano kwestionariusze PGII – wypełniany przez pacjenta (ang. Patient Global Improvement Indices) oraz IGII – wypełniany przez badacza (ang. Investigator Global Improvement Indices). Kwestionariusz składa się z 7-punktowej skali, od -2 do 4, gdzie najniższy wynik wskazuje na istotne pogorszenie, a najwyższe na całkowitą poprawę;
 - W badaniu *Stockfleth 2011* wykorzystano 5-stopniowe skale: PGA, w której oceny dokonuje lekarz (ang. Physician's Global Assessment) oraz SGA, w której oceny dokonuje pacjent (ang. Subject's Global Assessment). Najniższa ocena w powyższej skali to brak korzyści, natomiast najwyższa – bardzo duże korzyści uzyskane z leczenia.
- Redukcja liczby zmian AK wyrażona jako różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych;
- Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie przedstawiony jako liczba pacjentów, u których zaobserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, oraz u których wystąpił nawrót choroby.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 9 analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej, tj. *Wolf 2001*, *Rivers 2002* i *Stockfleth 2011*, w skali Jadad oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration.

Dwa pierwsze badania w skali Jadad uzyskały 3/5 punktów. Analitycy Agencji uważają tę ocenę za prawidłową, gdyż badania opisano jako randomizowane oraz podwójnie zaślepienie, jednak bez podania informacji o metodzie randomizacji i zaślepienia. Z kolei badanie *Stockfleth 2011* oceniono na 5/5 punktów, do czego analitycy Agencji również nie zgłaszają zastrzeżeń.

Wnioskodawca przeprowadził także ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	<i>Wolf 2001</i>	<i>Rivers 2002</i>	<i>Stockfleth 2011</i>
Metoda randomizacji	nieznane	nieznane	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie

W badaniach *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* potencjalnym źródłem błędu jest brak informacji na temat zastosowanej metody randomizacji oraz ukrycia kodu randomizacji, natomiast w badaniu *Stockfleth 2011* brakuje informacji o metodzie randomizacji. Pozostałe oceniane elementy charakteryzują się niskim ryzykiem błędu. Analitycy Agencji uważają powyższe oceny za prawidłowe.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W zidentyfikowanych badaniach stopień nasilenia AK określano za pomocą skali *Baseline Severity Index* (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*) lub wg skali *Olsena* (*Stockfleth 2011*) określonej w ChPL leku *Solacutan*. Skala *BSI* jest skalą o zbliżonym opisie do skali *Olsena*. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych, obie skale można uznać za równoważne.”
- „Badania *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* uzyskały 3 punkty w skali *JADAD*. Obniżona punktacja wynikała wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia.”
- „We włączonych badaniach nie analizowano oceny jakości życia. (...)”
- „Autorzy wszystkich badań w zakresie analizowanego porównania (*DIK* vs *PL/BSC*) nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, włączone badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości *DIK* nad *placebo/BSC*, ponieważ są to tzw. badania kontrolowane *placebo*, w których standardowo stosowana jest hipoteza wyższości.”
- „Zdaniem autorów przeglądu w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły *ITT* w przypadku badania *Wolf 2001* oraz badania *Stockfleth 2011* (skuteczność).”
- „W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników raportowanych przez autorów badań na wartości wprowadzane do metaanaliz. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.”
- „Przeprowadzona analiza wiarygodności na podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* wskazuje, że w przypadku badania *Stockfleth 2011* potencjalnym źródłem błędu jest jedynie brak informacji dotyczącej utajnienia reguły alokacji. Z kolei, za potencjalne źródło wypaczeń w pozostałych badaniach uznano brak informacji na temat zastosowanej reguły alokacji pacjentów oraz informacji dotyczących jej utajnienia (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Do badania *Stockfleth 2011* włączano pacjentów z liczbą zmian ≥ 4 , co stanowi szerszą populację, niż ta wskazana we wniosku;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W badaniu Stockfleth 2011 brakuje jednoznacznego wskazania czy raportowane odsetki wystąpienia wskaźnika utrzymującej się odpowiedzi na leczenie dla długiego okresu obserwacji (...) dotyczą odsetka pacjentów z brakiem zmian AK (...), czy może odsetka braku zmian AK. W związku z powyższym, autorzy raportu odstąpili od przeprowadzenia analizy statystycznej, a wyniki przedstawiono w sposób opisowy.”
- „Raportowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych w przypadku oceny redukcji liczby zmian AK pochodzące z badań Rivers 2002 oraz Stockfleth 2011 zostały przedstawione bez miary rozrzutu (tj. SD, SE)(...).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest uwzględnienie komparatora w postaci placebo, tj. kwasu hialuronowego, nie zaś BSC w postaci maści zawierającej kwas salicylowy oraz mocznik (który to został wybrany i przedstawiony przez wnioskodawcę w analizie problemu decyzyjnego). Wnioskodawca założył, iż efekt terapeutyczny będzie taki sam, jednak należy zaznaczyć, że powyższe technologie medyczne znacznie różnią się od siebie właściwościami leczniczymi, a więc efekt zdrowotny będzie różny. Założenie wnioskodawcy nie zostało również potwierdzone w przedłożonych analizach HTA;
- Nie dla wszystkich punktów końcowych możliwa była metaanaliza statystyczna ze względu na różną interpretację uwzględnionych parametrów;
- Przy niektórych wartościach danych punktów końcowych, wnioskodawca nie przedstawiał współczynnika NNT, aczkolwiek analitycy Agencji uzupełnili powyższe braki niniejszej AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Solacutan (diklofenak sodu) na podstawie publikacji *Wolf 2001*, *Rivers 2002* i *Stockfleth 2011*. Do oceny punktów końcowych odnoszących się do całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono metaanalizę powyższych badań. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką. Czas obserwacji, w zależności od badania, wynosił 30 dni po zakończeniu leczenia trwającego 90 dni (*Wolf 2001*) lub 60 dni (*Rivers 2002*) lub kolejno po 8. tyg., 6. i 12 miesiącach po zakończeniu leczenia trwającego do momentu całkowitego usunięcia zmian lub do max.12 tyg. (*Stockfleth 2011*).

Zgodnie z wytycznymi HTA, ocenę efektów zdrowotnych należy przede wszystkim przeprowadzić na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych, tj.:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności;
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby;
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia;

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono punktów końcowych odnoszących się do jakości życia pacjentów, ale oceniano inne, istotne klinicznie punkty końcowe, które zaprezentowano w niniejszej AKL: liczba zgonów oraz całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, rozumiane jako ustąpienie zmian chorobowych. Poza tym przedstawiono wyniki oceniające histologiczną odpowiedź na leczenie, ogólną ocenę korzyści z leczenia w ocenie pacjenta lub lekarza, redukcję liczby zmian AK oraz wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy zebrano w tabelach poniżej.

ŚmiertelnośćTabela 22. Liczba zgonów w badaniu *Stockfleth 2011*

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		DIK	PLC	
Zgony	Stockfleth 2011	3/185 (1,62)	0/98 (0)	3,73 (0,19; 71,41)

W grupie stosującej diklofenak odnotowano 3 zgony (1,62%), natomiast w grupie placebo żadnego. Według wnioskodawcy wystąpienie powyższego punktu końcowego nie było związane z leczeniem. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Całkowita odpowiedź na leczenieTabela 23. Całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS) (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji* (w dniach)	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			DIK	PLC		
CLNS=0 (100% czystość skóry dla wszystkich zidentyfikowanych zmian)	<i>Wolf 2001</i>	120	27/58 (47)	11/59 (19)	2,5 (1,37; 4,55)	4 (3; 9)
	<i>Rivers 2002</i>	90	15/48 (31)	4/49 (8)	3,83 (1,37; 10,71)	5 (3; 13)
	<i>Stockfleth 2011</i>	140**	59/183 (32)	14/96 (15,1)	2,21 (1,3; 3,75)	6 (4; 13)
	Metaanaliza	90-140	101/289 (34,9)	29/204 (14,2)	2,50 (1,72; 3,62)	5 (4; 8)

*Czas leczenia + czas obserwacji po zakończeniu leczenia

**W badaniu określone jako 20 tygodni

Przy ocenie parametru CLNS=0, rozumianego jako 100% czystość skóry dla wszystkich zidentyfikowanych zmian, wykazano istotną statystycznie przewagę DIK nad PLC, gdzie prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej czystości skóry jest 2,5 razy wyższe w grupie stosującej DIK w porównaniu do grupy stosującej PLC.

Tabela 24. Całkowita odpowiedź na leczenie (TLNS) (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji* (w dniach)	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			DIK	PLC		
TLNS=0 (100% czystość skóry, dla zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym)	<i>Wolf 2001</i>	120	29/58 (50)	12/59 (20,3)	2,46 (1,39; 4,33)	4 (3; 8)
	<i>Rivers 2002</i>	90	16/48 (33,3)	5/49 (10,2)	3,27 (1,3; 8,21)	5 (3; 14)
	Metaanaliza	90-120	45/106 (42,5)	17/108 (15,7)	2,70 (1,66; 4,38)	4 (3; 7)

*Czas leczenia + czas obserwacji po zakończeniu leczenia

Ocena parametru TLNS=0, rozumianego jako 100% czystość skóry dla zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym, wykazała 2,7 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie stosującej DIK w porównaniu do PLC, a wynik ten był istotny statystycznie.

Częściowa odpowiedź na leczenieTabela 25. Częściowa odpowiedź na leczenie (CLNS, TLNS) (*Wolf 2001, Rivers 2002*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji* (w dniach)	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			DIK	PLC		
≥75% CLNS	<i>Wolf 2001</i>	120	40/58 (69)	26/59 (44,1)	1,56 (1,12; 2,19)	5 (3; 14)
	<i>Rivers 2002</i>	90	25/48 (52,1)	10/49 (20,4)	2,55 (1,38; 4,72)	4 (3; 8)
	Metaanaliza	90-120	65/106 (61,3)	36/108 (33,3)	1,84 (1,36; 2,48)	4 (3; 7)
≥75% TLNS	<i>Wolf 2001</i>	120	41/58 (70,7)	28/59 (47,5)	1,49 (1,09; 2,04)	5 (3; 17)
	<i>Rivers 2002</i>	90	27/48 (56,3)	11/49 (22,4)	2,51 (1,41; 4,46)	3 (2; 7)
	Metaanaliza	90-120	68/106 (64,2)	39/108 (36,1)	1,78 (1,34; 2,36)	4 (3; 7)

*Czas leczenia + czas obserwacji po zakończeniu leczenia

Dla częściowej odpowiedzi na leczenie rozumianej jako wyleczenie ≥75% zmian AK, również wykazano istotną statystycznie przewagę DIK nad PLC. Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza badań *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* wskazuje na ok. 1,8 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie DIK względem grupy PLC.

Histologiczna odpowiedź na leczenieTabela 26. Histologiczna odpowiedź na leczenie (*Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji* (w dniach)	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			DIK	PLC		
Odsetek pacjentów z brakiem zmian o charakterze rogowacenia słonecznego	<i>Stockfleth 2011</i>	140**	97/164 (59,1)	39/87 (44,8)	1,32 (1,01; 1,72)	8 (4; 100)

*Czas leczenia + czas obserwacji po zakończeniu leczenia

**W badaniu określone jako 20 tygodni

Wykonana biopsja wykazała, iż w grupie DIK u ok. 60% pacjentów nie odnotowano zmian o charakterze rogowacenia słonecznego, w porównaniu do ok. 45% pacjentów w grupie PLC, a wynik ten jest istotny statystycznie.

Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta lub lekarzaTabela 27. Ocena satysfakcji pacjenta/badacza z leczenia (PGII, IGII – *Wolf 2001, Rivers 2002*; PGA, SGA – *Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji* (w dniach)	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			DIK	PLC		
PGII=4	<i>Wolf 2001</i>	120	24/58 (41,4)	10/59 (17)	2,44 (1,28; 4,64)	5 (3; 12)
	<i>Rivers 2002</i>	90	14/48 (29,2)	5/49 (10,2)	2,86 (1,12; 7,32)	6 (3; 29)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji* (w dniach)	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			DIK	PLC		
	Metaanaliza	90-120	38/106 (35,8)	15/108 (13,9)	2,58 (1,52; 4,39)	5 (3; 9)
IGII=4	<i>Wolf 2001</i>	120	27/58 (46,6)	11/59 (18,6)	2,5 (1,37; 4,55)	4 (3; 9)
	<i>Rivers 2002</i>	90	14/48 (29,2)	5/49 (10,2)	2,86 (1,12; 7,32)	6 (3; 29)
	Metaanaliza	90-120	42/106 (39,6)	16/108 (14,8)	2,67 (1,61; 4,43)	4 (3; 8)
PGII = 3 lub 4	<i>Wolf 2001</i>	120	45/58 (77)	19/59 (33)	2,41 (1,62; 3,58)	3 (2; 4)
IGII = 3 lub 4			46/58 (79)	27/59 (45)	1,73 (1,27; 2,36)	3 (2; 6)
PGA – bardzo dobry lub dobry	<i>Stockfleth 2011</i>	140**	129/175 (73,8)	51/93 (54,9)	1,22 (1,04; 1,44)	7 (4; 25)
SGA – bardzo dobry lub dobry			142/174 (81,6)	62/93 (66,7)	1,34 (1,10; 1,65)	6 (4; 15)

*Czas leczenia + czas obserwacji po zakończeniu leczenia

**W badaniu określone jako 20 tygodni

Przy ogólnej ocenie korzyści z leczenia w ocenie pacjenta lub lekarza odnotowano we wszystkich przypadkach różnice znamienne statystycznie na korzyść DIK w porównaniu do PLC. W badaniach *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* ocenę satysfakcji z leczenia pacjenta/badacza przeprowadzono za pomocą kwestionariuszy PGII/IGII. Przy ocenie całkowitej poprawy zmian AK (PGII/IGII = 4) wykazano ok. 2,6 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy w grupie DIK względem PLC. W badaniu *Stockfleth 2011* ocenę korzyści z leczenia przedstawiono w skalach PGA i SGA dla wyników „bardzo dobry” oraz „dobry” i wykazano ok. 1,25 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie DIK w porównaniu do PLC.

Redukcja liczby zmian AK

Tabela 28. Średnia zmiana liczby zmian AK względem wartości początkowych (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*)

Badanie	Średnia zmiana liczby zmian AK względem wartości wyjściowych (SD)		MD (95% CI)
	DIK	PLC	
<i>Wolf 2001</i>	1,4 (bd)	2,8 (bd)	-1 p=0,019*
<i>Rivers 2002</i>	2,1 (3,1)	4,9 (3,5)	-2,8 (-4,12; -1,48) p<0,0001
<i>Stockfleth 2011</i>	2,5 (bd)	3,5 (bd)	-1,4 p=0,001*

*wartości podane w publikacjach

W badaniach średnia liczba zmian AK wynosiła ≥ 5 zmian (wyjątek stanowi badanie *Stockfleth 2011*, w którym uwzględniano pacjentów z liczbą ≥ 4 zmian). We wszystkich badaniach odnotowano redukcję liczby zmian AK względem wartości w obu grupach pacjentów. Oszacowana różnica średnich wskazała na istotną statystycznie przewagę DIK nad PLC.

Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenieTabela 29. Wyniki skuteczności w długim okresie *follow-up* (Stockfleth 2011)

Punkt końcowy	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
	DIK	PLC		
Okres obserwacji: 6 miesięcy po okresie leczenia				
Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie	82,8/bd (bd)	86,2/bd (bd)	nd	nd
Nawrót choroby	17,2/bd (bd)	13,8/bd (bd)	nd	nd
Okres obserwacji: 12 miesięcy po okresie leczenia				
Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie	81,0/bd (bd)	79,8/bd (bd)	nd	nd
Nawrót choroby	19/bd (bd)	20,2/bd (bd)	nd	nd

Badanie *Stockfleth 2011* uwzględnia okres *follow-up*, w którym badano wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie oraz nawrót choroby. Po 6-ciu miesiącach, efekt leczenia w grupie DIK i PLC utrzymywał się u ok. 80 osób, a nawrót choroby odnotowano u ok. 14-17 osób. Adekwatnie po 12-tu miesiącach, efekt zdrowotny utrzymywał się również u ok. 80 pacjentów, a nawrót choroby odnotowano u ok. 20. Głównym ograniczeniem powyższych parametrów jest niewiadoma liczebność ogółu obserwowanej populacji w okresie *follow-up*, a więc niemożliwe jest porównanie odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie danego punktu końcowego. Podana została natomiast ogólna informacja o utracie pacjentów z badania

Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych *Nelson 2004*, *Maltusch 2011* oraz *Ortonne 2004*.

Tabela 30. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej

Badanie	Metodyka	Populacja
<i>Nelson 2004</i> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	- wieloośrodkowe badanie IV fazy typu <i>open-label</i> ; - okres obserwacji: 120 dni. <u>Interwencja:</u> 3% DIK b.i.d.	- pacjenci ≥ 18 r.ż. z ≥ 5 zmianami ognisk AK występujące przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy; - średnia wieku pacjentów: 68,2 lata; - stopień zaawansowania choroby w skali BSI: <ul style="list-style-type: none"> • łagodne – 33%; • umiarkowane – 58%; - większość zmian była zlokalizowana na czole (58%). <u>Liczba pacjentów:</u> 76
<i>Maltusch 2011</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Shire Pharmaceuticals, UK</i>	- badanie prospektywne; - okres obserwacji: 90 dni. <u>Interwencja:</u> 3% DIK b.i.d.	- mężczyźni z co najmniej 3 histopatologicznie potwierdzonymi zmianami AK, zlokalizowanymi w okolicach twarzy, czoła lub głowy; - średnia liczba zmian AK: $8,2 \pm 1,5$. <u>Liczba pacjentów:</u> 20

Badanie	Metodyka	Populacja
<i>Ortonne 2004</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i>	- badanie retrospektywne - okres obserwacji: 3 miesiące <u>Interwencja:</u> 3% DIK b.i.d.	- pacjenci po konsultacji z dermatologiem, którym przepisano diklofenak sodu; - średnia wieku pacjentów: 72,4 (SD: 9,9) lata; - liczba zmian AK: <ul style="list-style-type: none"> • 2% pacjentów <3 zmian; • 17% pacjentów: 4-6 zmian; • 70% pacjentów ≥7 zmian <u>Liczba pacjentów:</u> 334

W badaniu *Nelson 2004* ocenie poddano następujące parametry: całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie (CLNS, TLNS) oraz ocenę korzyści z leczenia w opinii lekarza przeprowadzaną za pomocą kwestionariusza IGII.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla stosowania diklofenaku sodu w leczeniu AK (*Nelson 2004*)

Punkt końcowy		Odsetek pacjentów [%] (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie (100% czystość skóry)	TLNS=0	58 (46; 70)
	CLNS=0	45 (33; 57)
Częściowa odpowiedź na leczenie (redukcja ≥75% zmian AK)	≥75% TLNS	85 (77; 94)
	≥75% CLNS	72 (61; 82)
IGII	IGII=3 (znacząca poprawa)	42 (bd)
	IGII=4 (całkowita poprawa)	42 (bd)

U 45% pacjentów odnotowano całkowite usunięcie wszystkich ognisk AK (CLNS), a u 58 % całkowite usunięcie zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (TLNS). Przy ocenie częściowej odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako redukcja ≥75% zmian AK, odnotowano poprawę odpowiednio u 72% i 85% pacjentów. Lekarze ocenili, iż u 42% zaobserwowano znaczącą poprawę, i również u 42% całkowitą poprawę, według kwestionariusza IGII.

W badaniu *Maltusch 2011* analizowano całkowitą liczbę zmian AK u wszystkich pacjentów łącznie, po 90-dniowej terapii DIK.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla stosowania diklofenaku sodu w leczeniu AK (*Maltusch 2011*)

Punkt końcowy		Liczba zmian
Całkowita liczba zmian	Przed leczeniem	165
	Po leczeniu	36

Łącznie u wszystkich pacjentów (N=20) zaobserwowano zredukowanie liczby zmian ze 165 do 36.

W badaniu *Ortonne 2004* pacjenci subiektywnie oceniali skuteczność diklofenaku sodu i ogólne korzyści z leczenia. Po okresie obserwacji, wynoszącym 3 miesiące, 89% pacjentów wskazało na dobrą skuteczność leku, a 36% stwierdziło, iż jest bardzo zadowolona z leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla stosowania leku Solacutan w leczeniu AK (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	DIK	PLC	RR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Rezygnacja z badania ogółem	<i>Wolf 2001 Rivers 2002 Stockfleth 2011</i>	35/293 (11,9)	14/207 (6,8)	1,94 (1,08; 3,49)	NNH: 17 (9; 100)
Rezygnacje z powodu AEs	<i>Wolf 2001 Rivers 2002 Stockfleth 2011</i>	21/293 (7,2)	6/207 (2,9)	2,90 (1,17; 7,19)	NNH: 20 (12; 100)
AEs ogółem	<i>Wolf 2001 Rivers 2002 Stockfleth 2011</i>	232/291 (79,7)	176/206 (85,4)	0,94 (0,87; 1,02)	nd
SAEs	<i>Wolf 2001 Rivers 2002 Stockfleth 2011</i>	11/291 (3,8)	7/206 (3,4)	1,01 (0,40; 2,55)	nd
ADR	<i>Stockfleth 2011</i>	118/185 (63,8)	74/98 (75,5)	0,84 (0,72; 0,99)	NNT: 9 (5; 100)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	<i>Wolf 2001 Stockfleth 2011</i>	80/243 (32,9)	45/157 (28,7)	1,66 (0,71; 3,90)	nd
Świąd	<i>Wolf 2001 Rivers 2002 Stockfleth 2011</i>	119/291 (40,9)	100/206 (48,5)	0,83 (0,55; 1,27)	nd
Wysypka	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	38/106 (35,8)	25/108 (23,1)	1,55 (1,01; 2,37)	NNH: 8 (4; 100)
Sucha skóra	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	37/106 (34,9)	20/108 (18,5)	1,88 (1,17; 3,03)	NNH: 7 (4; 20)
Rumień	<i>Wolf 2001</i>	15/58 (26)	4/59 (7)	3,81 (1,35; 10,81)	NNH: 6 (4; 17)
Wysypka pęcherzykowa	<i>Wolf 2001</i>	3/58 (5)	0/59 (0)	7,12 (0,38; 134,83)	nd
Złuszczenie skóry	<i>Wolf 2001</i>	3/58 (5)	0/59 (0)	7,12 (0,38; 134,83)	nd
Owrzodzenie skóry	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	5/106 (4,7)	0/108 (0)	6,11 (0,75; 49,93)	nd
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	<i>Wolf 2001 Stockfleth 2011</i>	25/243 (10,3)	27/157 (17,2)	0,79 (0,50; 1,26)	nd
Parestezja	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	12/106 (11,3)	10/108 (9,3)	1,22 (0,56; 2,68)	nd
Przeczulica	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	7/106 (4,4)	9/108 (8,3)	0,79 (0,31; 2,05)	nd
Reakcje w miejscu podania ogółem	<i>Wolf 2001 Rivers 2002 Stockfleth 2011</i>	144/291 (49,5)	97/206 (47,0)	0,91 (0,77; 1,07)	nd
Kontaktowe zapalenie skóry	<i>Rivers 2002</i>	4/48 (8)	1/49 (2)	4,08 (0,47; 35,23)	nd
Trądzik	<i>Rivers 2002</i>	0/48 (0)	3/49 (6)	0,15 (0,01; 2,75)	nd
Podrażnienie	<i>Stockfleth 2011</i>	71/185 (38,4)	60/98 (61,2)	0,63 (0,49; 0,80)	nd

Punkt końcowy	Badanie	DIK n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)
Zapalenie	<i>Stockfleth 2011</i>	71/185 (38,4)	35/98 (35,7)	1,07 (0,78; 1,48)	nd
Zespół grypowy	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	7/106 (6,6)	5/108 (4,6)	1,43 (0,47; 4,33)	nd
Zakażenia (infekcje)	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	3/106 (2,8)	4/108 (3,7)	0,76 (0,18; 3,32)	nd
Ból głowy	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	3/106 (2,8)	8/108 (7,4)	0,42 (0,12; 1,41)	nd
Zaburzenia układu oddechowego ogółem	<i>Wolf 2001</i>	4/58 (7)	5/59 (8)	0,81 (0,23; 2,88)	nd
Zapalenie gardła	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	3/106 (2,8)	7/108 (6,5)	0,44 (0,12; 1,65)	nd
Zapalenie oskrzeli	<i>Wolf 2001 Rivers 2002</i>	1/106 (0,9)	1/108 (0,9)	1,02 (0,07; 15,88)	nd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Stockfleth 2011</i>	118/185 (63,8)	74/98 (75,5)	0,84 (0,72; 0,99)	NNT: 9 (5; 100)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	<i>Stockfleth 2011</i>	13/185 (7,0)	9/98 (9,2)	0,77 (0,34; 1,73)	nd
Zaburzenia układu moczowo-płciowego	<i>Wolf 2001</i>	2/58 (3)	6/59 (10)	0,34 (0,07; 1,61)	nd
Zaburzenia ucha i oka	<i>Wolf 2001</i>	4/58 (7)	1/59 (2)	4,07 (0,47; 35,32)	nd
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	<i>Wolf 2001</i>	3/58 (5)	1/59 (2)	3,05 (0,33; 28,49)	nd
Zaburzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego	<i>Wolf 2001</i>	1/58 (2)	1/59 (2)	1,02 (0,07; 15,88)	nd
Zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania	<i>Wolf 2001</i>	10/58 (17)	2/59 (3)	5,09 (1,16; 22,22)	NNH: 8 (4; 34)
Zaburzenia układu pokarmowego	<i>Wolf 2001</i>	5/58 (9)	6/59 (10)	0,85 (0,27; 2,62)	nd

ADR – niepożądane działanie leku (ang. *adverse drug reaction*); **AEs** – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); **DIK** – diklofenak; **NNH** – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); **NNT** – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); **PLC** – placebo; **RR** – ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*); **SAEs** – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

W obu analizowanych grupach odnotowano 11 (DIK) i 7 (PLC) przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej zaobserwowano dla następujących punktów końcowych: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacje z powodu AEs, wysypka, sucha skóra, rumień oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Z kolei częstsze występowanie w grupie PLC dotyczyło następujących punktów końcowych: działania niepożądane leku (ADR), podrażnienie oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze, a różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie mające na celu odnalezienie publikacji, w których badano skuteczność kwasu salicylowego z mocznikiem w leczeniu rogowacenia słonecznego. W niniejszej AWA uwzględniono jedynie badanie obserwacyjne *Gholam 2015*, w którym porównano wpływ łyżeczowania, 10% kwasu salicylowego lub 40% mocznika jako leczenia wstępnego dla terapii fotodynamicznej u 44 pacjentów. Średnie odsetki odpowiedzi na leczenie wynosiły 68,5%, 61,4% i 60,8% odpowiednio dla łyżeczowania, kwasu salicylowego i mocznika. Terapia za pomocą kwasu salicylowego lub mocznika spowodowała wyraźne reakcje miejscowe. Powyższe wyniki potwierdzają keratolityczne właściwości kwasu salicylowego i mocznika, a także skuteczność w leczeniu zmian rogowacenia słonecznego.

Odnaleziono również dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa diklofenaku sodu.

W komunikacie Prescrire z 2004 r. odnoszącym się do stosowania diklofenaku w leczeniu rogowacenia słonecznego odnaleziono informację, iż diklofenak jest prawdopodobnie mniej skuteczny w leczeniu AK niż fluorouracyl, ale działania niepożądane jakie powoduje wydają się być łagodniejsze (porównanie pośrednie, miesiąc po zakończeniu leczenia). Wydaje się być umiarkowanie skuteczną opcją leczenia w przypadku gdy inne terapie są słabo tolerowane (np. fluorouracyl) lub w momencie niepowodzenia krioterapii. Prescrire zwraca uwagę, iż zalecana dawka 0,5g żelu dwa razy dziennie jest trudna do zastosowania, z uwagi na brak możliwości jej dokładnego odmierzenia, gdyż opakowanie nie zawiera urządzenia pozwalającego na jej odmierzenie. Może to powodować zmniejszenie skuteczności (w przypadku zbyt małej dawki) lub wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w przypadku zbyt dużej dawki).

Odnaleziono również komunikaty bezpieczeństwa Prescrire odnoszące się do doustnych preparatów zawierających diklofenak, zwracających uwagę na ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, które mogą wystąpić przy ich stosowaniu, związane z właściwościami farmakologicznymi diklofenaku jako inhibitora COX-2. Komunikat Prescrire z 2012 r. informuje o konieczności unikania stosowania doustnych NLPZ (w tym diklofenaku) w okresie ciąży z uwagi na możliwe poronienie (we wczesnym okresie ciąży), jak i późniejszy możliwy przedwczesny poród.

W komunikacie Prescrire z 2015 r., podano informację dotyczącą leków, jakich należy unikać z uwagi na działania niepożądane związane z ich stosowaniem i które uznano za przynoszące więcej szkody niż korzyści (w latach 2010-2014 zidentyfikowano 71 takich leków). Zaznaczono, że do zaktualizowanej listy nie został dołączony diklofenak, pomimo iż powoduje działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, które wydają się występować częściej niż w przypadku innych leków NLPZ, aczkolwiek sytuacja ta będzie cały czas monitorowana i aktualizowana o nowe dane na temat bezpieczeństwa NLPZ.

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

Informacje zawarte w ChPL produktu leczniczego Solacutan

Nie odnotowano działań niepożądanych występujących bardzo często (>1/10).

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie spojówek, reakcje w miejscu podania (w tym zapalenie, podrażnienie, ból i mrowienie lub pęcherze w miejscu podania), przeczulica, hipertonia, miejscowe parestezje, zapalenie skóry (w tym kontaktowe zapalenie skóry), wyprysk, suchość skóry, rumień, obrzęk, świąd, wysypka, wysypka łuskowata, przerost skóry, owrzodzenie skóry, wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa.

Prawdopodobieństwo wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych po miejscowym zastosowaniu diklofenaku sodu jest bardzo małe w porównaniu do częstości działań niepożądanych związanych z doustną postacią. W niektórych przypadkach należy zachować szczególną ostrożność: u pacjentów z czynnym i (lub) w wywiadzie owrzodzeniem i (lub) krwawieniem z przewodu pokarmowego, lub zaburzeniem serca, wątroby lub nerek oraz u pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym i skazą krwotoczną.

Informacje zawarte na stronach URPL, EMA i FDA

Wnioskodawca odnalazł na stronie URPL dokument o bezpieczeństwie diklofenaku sodu stosowanego miejscowo na podstawie streszczenia planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Solacutan. Przedstawiono w nim istotne zidentyfikowane ryzyko: stany w miejscu podania oraz inne działania niepożądane, w tym nadwrażliwość na światło lub fototoksyczność; reakcje nadwrażliwości (w tym astma, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka); reakcje krzyżowe z kwasem 2-acetoksybenzo-esowym (kwasem acetylosalicylowym) lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ); zaburzenia żołądka i jelit, w tym krwawienie z przewodu pokarmowego; narażenie w trzecim trymestrze ciąży. Jako istotne potencjalne ryzyko zidentyfikowano ogólnoustrojowe działania niepożądane (ze strony układu krążenia, wątroby i nerek). W raporcie HTA wnioskodawcy nie przedstawiono wszystkich danych – pominięte zostały brakujące informacje na temat bezpieczeństwa stosowania diklofenaku, tj. brak badań klinicznych dotyczących skutków długotrwałego stosowania, ryzyka ostrego zawału serca i udaru, wpływu na czynność płytek krwi, ryzyka ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby, skutków stosowania u dzieci i kobiet karmiących piersią.

Wnioskodawca nie zidentyfikował dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii na stronach EMA i FDA. Analitycy Agencji dokonali przeglądu ww. stron internetowych i odnaleźli ogłoszenie na stronie FDA w ramach programu MedWatch o zmianie informacji na

temat bezpieczeństwa stosowania zamieszczanych na opakowaniach różnych produktów leczniczych, w tym Solaraze (3% diklofenak sodu w żelu). Zgodnie z powyższym komunikatem na opakowaniu leku oraz ulotce należy umieszczać ostrzeżenie, iż w związku z tym, że jest to niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ), jego stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz chorób układu pokarmowego. Odnaleziono także informację FDA z 2005 r., opublikowaną na stronie Agencji for Healthcare Research and Quality (AHRQ), dotyczącą diklofenaku w postaci żelu stosowanego miejscowo na skórę (0,3% plastry i 1% żel). W ocenie FDA te preparaty zapewniają większą ulgę w bólu miejscowym i skuteczność porównywalną z preparatami doustnymi. Zazwyczaj charakteryzują się mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu z doustnymi NLPZ. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego stwierdzono, iż zdarzenia niepożądane powodowane przez stosowany miejscowo diklofenak w postaci plastrów i żelu nie różnią się od tych powodowanych przez placebo i są rzadsze niż te powodowane przez doustne NLPZ.

DAEN (Database of Adverse Event Notifications)

Wnioskodawca odnalazł liczbę odnotowanych w Australii zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Solaraze (produkt z tą samą substancją czynną w tym samym stężeniu co Solacutan) w latach 1971-2016, co zostało przedstawione poniżej:

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane zgłoszone do bazy DEAN (okres: 01.01.1971 r. - 17.08.2016 r.)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
Zaburzenia oka	Obrzęk oczu	2	2
	Obrzęki wokół oczu	1	1
	Ogółem	3	3
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	1	1
	Biegunka	1	1
	Ogółem	2	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania	5	5
	Ból	3	3
	Pogorszenie stanu	2	2
	Obrzęk twarzy	1	1
	Nieskuteczność leku	1	1
	Objawy grypopodobne	1	1
	Obrzęk	1	1
	Czułość	1	1
	Stan zapalny w miejscu podania	1	1
	Strup w miejscu aplikacji	1	1
	Ogółem	17	17
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	2	2
	Ogółem	2	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dziąseł	1	1
	Zapalenie uchyłków	1	1
	Wysiew ospopodobny Kaposiego	1	1
	Ogółem	3	3
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Wydzielina z rany	1	1
	Ogółem	1	1
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	1	1
	Ogółem	1	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	1	1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
	Ogółem	1	1
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	1	1
	Parestezje	1	1
	Zawroty głowy	1	1
	Ogółem	3	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek	1	0
	Ogółem	1	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	1	1
	Ogółem	1	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	6	6
	Kontaktowe zapalenie skóry	4	4
	Świąd	4	4
	Wysypka rumieniowa	2	2
	Wysypka pęcherzykowa	1	1
	Strup	1	1
	Złuszczenie skóry	1	1
	Reakcja skóry	1	1
	Owrzodzenie skóry	1	1
	Obrzęk twarzy	1	1
	Pokrzywka	1	1
	Wysypka	1	1
	Nadwrażliwość	1	1
	Krew (blister)	1	1
	Łysienie	1	1
	Blizna keloidowa	1	1
	Pieczenie skóry	1	1
	Ogółem	29	29
Zaburzenia naczyniowe	Krwawa wydzielnia	1	1
	Nadciśnienie	1	1
	Ogółem	2	2
Liczba zgłoszeń, u których wystąpiły AEs^		32	31
Liczba zgonów		0	0

*liczba zgłoszeń dla każdego odnotowanego rodzaju

^u jednego pacjenta w ramach jednego zgłoszenia mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie niepożądane

Baza FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)

W bazie FAERS zgłaszane są działania niepożądane leków przez pacjentów, dostawców i firmy farmaceutyczne. Wnioskodawca przedstawił informację, iż całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla diklofenaku w leczeniu AK wynosi 3 przypadki. Analitycy Agencji zweryfikowali źródło powyższych danych, zgodnie z którym zgłoszonych zostało łącznie 13 przypadków, co jest niezgodne z wersją zaprezentowaną przez wnioskodawcę. W jednym przypadku zgłoszono zgon, w dwóch hospitalizację, a pozostałe zdarzenia niepożądane zostały określone jako „inne”. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż na stronie FDA zaznaczono, iż baza FAERS ma ograniczenia przede wszystkim w postaci braku informacji czy zgłoszone zdarzenia niepożądane mają związek z leczeniem.

VigiAccess (WHO Uppsala Monitoring Centre)

W bazie VigiAccess dostępne są informacje o działaniach niepożądanych leków, aczkolwiek są to dane dotyczące substancji czynnej, a nie konkretnego leku. Zgodnie z tą bazą zgłoszonych jest 87 005 przypadków działań niepożądanych dla diklofenaku, bez wyszczególnienia czy związane są one ze stosowaniem leku doustnie czy na skórę. Analitycy Agencji odnaleźli dokument opublikowany w 2014 roku przez Australijski Departament Zdrowia będący przeglądem informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania diklofenaku. Na podstawie danych WHO przedstawiono w nim liczbę zdarzeń niepożądanych występujących przy stosowaniu diklofenaku na skórę. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej:

Tabela 35. Liczba zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem diklofenaku miejscowo na podstawie bazy danych WHO

Klasyfikacja (łączna liczba raportów na dzień 8 stycznia 2014 r.)	Chorzy z występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi*	Chorzy z podejrzeniem wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Chorzy stosujący jednocześnie NLPZ doustnie
Układ sercowo-naczyniowy (106)	32	22	7
Układ pokarmowy (532)	165	79	51
Choroby wątroby i dróg żółciowych (20)	18	8	5

*Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego obejmowały zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, zawał serca oraz dusznicę.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego obejmowały krwotoki i owrzodzenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby i dróg żółciowych obejmowały zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, uszkodzenie wątroby i zaburzenia czynności wątroby.

Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database

Wnioskodawca przedstawił informację, iż w bazie Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database odnaleziono 75 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu diklofenaku sodu w okresie od 01.01.1965 r. do 30.06.2016 r. Analitycy Agencji wykonali własne przeszukanie powyższej bazy danych dla okresu od 01.01.1965 r. do 30.09.2016 r., w wyniku którego odnaleziono odmienne dane. Przy wykorzystaniu słowa kluczowego „diclofanac natrium” odnotowano 299 zgłoszonych przypadków, natomiast przy wykorzystaniu słowa kluczowego „diclofenac sodium” odnotowano 1 714 zgłoszonych zdarzeń, co znacznie przewyższa liczbę przedstawioną przez wnioskodawcę. W raporcie HTA firmy stwierdzono, iż „z uwagi na brak możliwości identyfikacji danych dla ocenianej interwencji w leczeniu AK, wnioskowanie na podstawie ww. danych jest bezzasadne i odstąpiono od niego”. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż kanadyjska baza danych umożliwia eksportowanie wyników do pliku, w którym udostępnione są informacje na temat każdego pacjenta, tj. wiek, płeć, przyjmowane leki, droga podania, czy też dawkowanie, w związku z czym możliwe jest odszukanie informacji czy zgłoszone zdarzenia niepożądane były związane ze stosowaniem diklofenaku sodu na skórę. Wszelkie dane są przedstawiane osobno dla każdego pacjenta i nie jest możliwe automatyczne wyekstrahowanie informacji o pacjentach stosujących diklofenak miejscowo, w związku z czym należałoby wykonać przegląd wszystkich przypadków oddzielnie. Należy jednak podkreślić, że identyfikacja danych jest możliwa, a więc rezygnacja ze szczegółowej analizy jest w tym przypadku nieuprawniona. W celu przedstawienia najistotniejszych danych, analitycy Agencji zawężili wyszukiwanie do zgłoszeń, w których wystąpiły zgony. Łącznie zidentyfikowano 81 przypadków (68 dla wyszukiwania z użyciem słów „diclofenac sodium” oraz 13 „diclofenac natrium”), z czego w 7-miu przypadkach nie jest znana droga podania. Odnaleziono 3 zgłoszenia zdarzeń niepożądanych związanych z miejscowym zastosowaniem diklofenaku, które zakończyły się zgonem pacjenta. Szczegóły przedstawiono poniżej:

Tabela 36. Pacjenci stosujący diklofenak sodu miejscowo, u których odnotowano zgony po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych

Płeć/wiek	Stosowane leki	Zdarzenia niepożądane
Kobieta/80 lat	<ul style="list-style-type: none"> Pennsaid (1,5% diklofenak sodu) Kwas acetylosalicylowy 	<ul style="list-style-type: none"> krwotok podpajęczynówkowy świszczący oddech
Kobieta/88 lat	<ul style="list-style-type: none"> Pennsaid (1,5% diklofenak sodu) 	<ul style="list-style-type: none"> stan splątania odwodnienie biegunka zaburzenia oczu zmęczenie infekcja świąd wysypka zaburzenia czynności nerek pokrzywka

Płeć/wiek	Stosowane leki	Zdarzenia niepożądane
Mężczyzna/66 lat	<ul style="list-style-type: none"> • D klofenak sodu (tabletki po 100 mg) • D klofenak sodu w kremie • Kwas acetylosalicylowy • Atorwastatyna • Dekslanzoprazol • Peryndopryl/indapamid • Sekukinumab • Sildenafil citrate 	<ul style="list-style-type: none"> • abazja • osłabienie • ból pleców • wzrost skurczowego ciśnienia krwi • zapaść • odwodnienie • biegunka • zmęczenie • zakażenie przewodu pokarmowego • udar ciepły • bezsenność

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

W komunikacie brytyjskim Drug Safety Update z 2013 r. podano zalecenia dotyczące stosowania diklofenaku w postaci doustnej w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ataku serca i zawału u pacjentów stosujących długotrwale i w wysokich dawkach NLPZ, w tym diklofenak zgodnie z komunikatem Pharmacovigilance Risk Assessment Committee EMA. Zalecenia te nie mają zastosowania do preparatów diklofenaku w postaci żelu bądź kremu. Dodatkowo komunikat Drug Safety Update z 2015 r. zawiera informację, że doustny diklofenak będzie dostępny wyłącznie na receptę, gdyż jego stosowanie związane jest z małym zwiększeniem ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Preparaty diklofenaku dostępne w postaci żelu i kremu pozostają nadal dostępne bez recepty. Informacje te są spójne z komunikatem NICE z 2015r, który powołuje się na powyższe dwa komunikaty Drug Safety Update.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna przedłożona przez wnioskodawcę opiera się na 3 badaniach RCT (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo diklofenaku sodu względem placebo w postaci kwasu hialuronowego. Zastosowany w badaniu komparator nie jest zgodny z komparatorem określonym przez wnioskodawcę w APD, definiowanym jako maść recepturowa zawierająca w swoim składzie kwas salicylowy i mocznik. Należy zaznaczyć, że powyższe substancje różnią się od siebie mechanizmami działania, właściwościami, a więc efekty zdrowotne będą odmienne.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność diklofenaku sodu względem kwasu hialuronowego w zakresie większości ocenianych punktów końcowych, tj. całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, ocena ogólnych korzyści z leczenia według pacjenta/badacza, czy też histologiczna odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie, rozumiana jako 100% czystość skóry, osiągnięto u 35% pacjentów, natomiast w grupie placebo u 15%, co jest jednocześnie zgodne z danymi literaturowymi szacującymi odsetek samoistnych remisji na poziomie od 15 do 25%.

Wnioskodawca podkreśla w przedłożonych raportach HTA, że rogowacenie słoneczne jest istotnym stanem klinicznym i należy go traktować jako stan przednowotworowy. Wnioskowane wskazanie obejmuje także leczenie obszaru zagrożenia nowotworowego, które nie jest uwzględnione w ChPL. Podkreślenia wymaga, że w badaniach nie oceniano jednak działania przeciwnowotworowego diklofenaku, tj. ile zmian przekształciło się w nowotwory złośliwe, a więc nie można wnioskować o jego skuteczności w tym zakresie. W badaniu *Stockfleth 2011*, oprócz grupy stosującej placebo i diklofenak sodu, badano także grupę stosującą 5-fluorouracyl i wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść 5-fluorouracylu względem diklofenaku, a zatem analizowany preparat należy uznać jako terapię mniej skuteczną. W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie analizowano punktów końcowych dotyczących jakości życia, jednak odnaleziono publikację *Pflugfelder 2012*, w której za pomocą kwestionariusza Dermatology Life Quality Index (DLQI), który zawiera 10 pytań dotyczących wpływu choroby i leczenia na codzienną aktywność, osobiste relacje oraz życie zawodowe w przeciągu ostatniego tygodnia. U 52% pacjentów (łącznie w badaniu brało udział 418 chorych) stwierdzono brak wpływu na jakość życia codziennego, a u 33% niewielki wpływ. Duży i bardzo duży wpływ zgłosiło odpowiednio 4% i 1% badanych pacjentów. Można zatem stwierdzić, że choroba w ponad połowie przypadków w ogóle nie wpływa na jakość życia pacjentów, a tylko niewielki odsetek może odczuwać większy wpływ. Wnioskodawca wykonał także analizę skuteczności praktycznej na podstawie trzech badań obserwacyjnych *Nelson 2004, Maltusch 2011* oraz *Ortonne 2004*. We wszystkich badaniach odnotowano redukcję liczby zmian AK, aczkolwiek całkowite usunięcie wszystkich zmian zaobserwowano u niecałej połowy badanych (*Nelson 2004*). Z kolei publikacja *Ortonne 2004* wskazuje, iż bardzo zadowolonych z leczenia było nieco ponad 30% pacjentów. Należy więc uznać, że korzystne efekty zdrowotne po zastosowaniu analizowanej technologii medycznej obserwuje u siebie około 50% populacji docelowej, a więc skuteczność diklofenaku sodu w leczeniu AK jest

ograniczona. Wyniki analizy skuteczności praktycznej są zbieżne z wynikami z analizy skuteczności eksperymentalnej.

W zakresie oceny bezpieczeństwa istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej zaobserwowano dla następujących punktów końcowych: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych, wysypka, sucha skóra, rumień oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. W grupie PLC odnotowano częstsze występowanie działań niepożądanych, podrażnienie oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze, a różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Miejscowe reakcje występujące na skórze po zastosowaniu diklofenaku (suchość, rumień, złuszczenie) to również potwierdzone przez ekspertów niepożądane objawy działania leku. Stosowanie diklofenaku początkowo pogarsza więc wygląd skóry. Całkowite zagojenie zmiany (zmian) lub optymalne działanie terapeutyczne diklofenaku może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia. Należy także zwrócić uwagę na nawrotowy charakter choroby, co zostało wykazane w badaniu *Stockfleth 2011* gdzie u ok. 20 osób, zarówno w grupie DIK, jak i PLC, zaobserwowano nawrót choroby. W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa nie odnotowano innych działań niepożądanych, niż te przedstawione w ramach analizy podstawowej. Zgodnie z raportem FDA, zdarzenia niepożądane powodowane przez stosowany miejscowo diklofenak w postaci plastrów i żelu nie różnią się od tych powodowanych przez placebo i są rzadsze niż te powodowane przez doustne NLPZ, a więc ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest minimalne. Wnioskodawca w przedstawionej dodatkowej analizie bezpieczeństwa nie odniósł się do dokumentu URPL czy też komunikatu MedWatch zamieszczonego na stronie internetowej FDA. Weryfikacja analityków Agencji wykazała niezgodności z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę, a informacjami z podanych źródeł danych. Wobec powyższego należy stwierdzić, że raport HTA wnioskodawcy, w którym opisano dodatkowe informacje o bezpieczeństwie, zawiera niejednokrotnie niepoprawne, czy też niepełne dane, co wprowadza w błąd i uniemożliwia prawidłowe wnioskowanie na temat bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia diklofenakiem sodu (Solacutan, 30 mg/g, żel) stosowanym w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN) w populacji osób powyżej 18 roku życia, w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię tj. 3% diklofenak sodu w postaci żelu (30 mg/g), opakowanie 26 g, stosowany dwa razy na dobę porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care) tj. maścią recepturową w której składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik, podawanym dwa razy dziennie przez 60 do 90 dni (w niniejszej analizie przedstawiono wersję konserwatywną wyników tj. wariant 90-dniowy).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.

Model

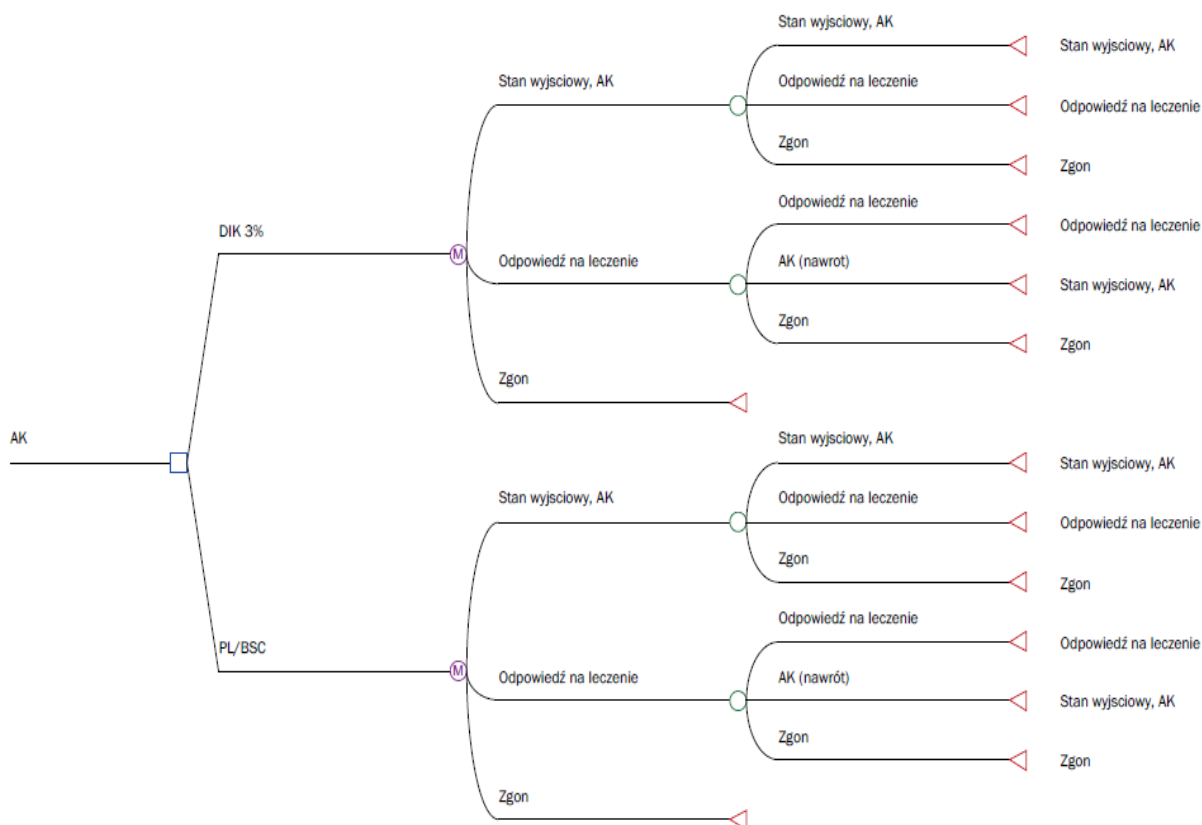
Skonstruowano model Markowa w programie TreeAge Pro oparty na włączonych do AKL badaniach *Wolf 2001*, *Rivers 2002* oraz *Stockfleth 2011*, które dotyczą populacji pacjentów powyżej 18 r. ż., z co najmniej 5 zmianami ognisk rogowacenia słonecznego występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego.

Model uwzględniał trzy stany zdrowia: „stan wyjściowy, AK” – stan początkowy w modelu i nawrót choroby, „odpowiedź na leczenie” - pacjenci trafiają do tego stanu w przypadku odpowiedzi na leczenie lub gdy występuje u nich nawrót choroby i powrót do terapii oraz „zgon” – stan terminalny.

Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 3 lub 4 miesięcy (tj. 60 lub 90 dni leczenia + 30 dni, ponieważ całkowite zagojenie zmian lub optymalne działanie terapeutyczne diklofenaku może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia).

W modelu pacjenci przechodzą z jednego stanu do drugiego zgodnie z prawdopodobieństwami przejść. W modelu użyto korekty połowy cyklu. Strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Parametry efektywności klinicznej wykorzystane w AE pochodzą z AKL wnioskodawcy. Zaczerpnięto je głównie z publikacji *Wolf 2001*, *Rivers 2002* oraz *Stockfleth 2011*. W badaniach tych porównywano 3% diklofenak sodu w postaci żelu stosowany dwa razy na dobę z żelem o składzie złożonym¹ (*Stockfleth 2011*, roztwór podawany raz dziennie) lub 2,5% kwasem hialuronowym w postaci żelu podawanym dwa razy dziennie (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*). Analizowano punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie definiowane jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (100% czystość skóry) wraz z prawdopodobieństwem ich wystąpienia.

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie na cykl modelu (punkt końcowy CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*) tj. ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia) oszacowano na 0,38 w przypadku DIK i 0,17 dla BSC w modelu 60-dniowym oraz na 0,31 w przypadku DIK i 0,08 dla BSC w modelu 90-dniowym.

W modelu uwzględniono nawrotowy charakter choroby poprzez oszacowanie częstości występowania nawrotu zmiany po zastosowanym leczeniu miejscowym diklofenakiem oraz BSC. W tym celu wykorzystano dane pochodzące z publikacji *Stockfleth 2011*. Po kalkulacjach uzyskano następujące prawdopodobieństwa: 0,0514 dla DIK i 0,0549 dla BSC w modelu 60-dniowym oraz 0,0679 dla DIK i 0,0725 dla BSC w modelu 90-dniowym.

Ponieważ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono adekwatnych danych odnoszących się do śmiertelności związanej z rogowaceniem słonecznym (AK), w analizie posłużono się prawdopodobieństwem zgonu skalkulowanym na podstawie umieralności ogólnej kobiet i mężczyzn, w zależności od wieku (dane GUS z 2015 roku.)

¹ podłoże stanowiły substancje pomocnicze leku Actikerall (0,5% 5-fluorouracyl + 10% kwas salicylowy), tj. dimetylosulfotlenek, etanol, octan etylu, piroksylina, metakrylan butylu, metakrylan metylu

Wartość współczynnika *compliance* założono na poziomie 100%.

Uwzględnione koszty

Uwzględnione w analizie bezpośrednio koszty medyczne obejmują: koszty diklofenaku sodu w postaci żelu, koszty leczenia wspomagającego (BSC) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych.

W analizie podstawowej jako realne zużycie jednostek leków uwzględniono ich zużyte gramy. Natomiast w analizie wrażliwości testowano zużycie pełnych opakowań leku wraz z niewykorzystaną częścią produktów.

W analizie nie brano pod uwagę kosztów pośrednich związanych z utraconą produktywnością, ze względu na populację docelową, którą stanowią pacjenci w większości po 65 roku życia, czyli osoby w wieku emerytalnym.

W analizie nie brano pod uwagę również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych ze względu na trudny do uchwycenia wpływ na koszty ocenianej terapii. Miejscowe reakcje występujące na skórze takie jak: suchość, rumień, złuszczenie to również potwierdzone przez ekspertów niepożądane objawy działania leku. Stosowanie diklofenaku początkowo pogarsza wygląd skóry. W Tabeli 37 zestawiono parametry kosztowe uwzględnione w modelu.

Koszty diklofenaku sodu

Cenę hurtową żelu Solacutan 30 mg/g obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Sun-Farm Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom z 30% odpłatnością, kwalifikuje się do nowej grupy limitowej).

Koszty leczenia wspomagającego

Zgodnie z analizą wnioskodawcy BSC tj. najlepsze leczenie wspomagające w przypadku pacjentów z AK stanowią zazwyczaj stosowane preparaty o charakterze zmiękczańco-nawilżającym zawierające mocznik i kwas salicylowy. Są to maści recepturowe, w opinii wnioskodawcy nie leczące zmian, a jedynie poprawiające wygląd skóry.

Cenę maści recepturowej ustalono na podstawie składu podanego przez ekspertów medycznych oraz przeprowadzonej ankiety w 15 aptekach. Skalkulowany średni koszt maści recepturowej to 63,31 zł za 100 g przyjmując perspektywę NFZ.

Koszty wizyt ambulatoryjnych

W analizie założono, że pacjenci stosujący leczenie miejscowe zgłaszają się na wizyty do poradni dermatologicznej, które będą realizowane w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” w średniej cenie 62,93 zł oraz „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” w średniej cenie 31,47 zł.

Tabela 37. Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej

Parametr		DIK	BSC
Koszty jednostkowe			
Koszty leku [PLN/g]	persp. NFZ		0,63 (=63,31 PLN/100 g)
	persp. wspólna		0,73 (=73,31 PLN/100 g)
Koszty wizyty ambulatoryjnej dla obydwu perspektyw		W12: 62,93 PLN (7 pkt. x 8,99 PLN) W11: 31,47 PLN (3,5 pkt. x 8,99 PLN)	
Zużycie zasobów			
Zużycie leku na dzień [g]		1,64	
Średnia długość leczenia		model terapia 60-dniowa: 59,50 model terapia 90-dniowa: 77,10	
Zużycie leku na cykl leczenia [g]		model terapia 60-dniowa: 97 model terapia 90-dniowa: 126	
Liczba wizyt ambulatoryjnych		DIK: 3 w ciągu roku (2 W12, 1 W11), następnie raz do roku BSC: 2 w ciągu roku (W12)	

Użyteczności stanów zdrowia

W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej nie oceniano jakości życia według ogólnych skal takich jak EQ-5D czy SF-36. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystanych w analizie podstawowej zaczerpnięto z piśmiennictwa – wybrano dane z badania *Tennvall 2015* (zawierające użyteczności w populacji osób dorosłych z AK oraz preferowaną ocenę za pomocą metody EQ-5D). Przyjęte w analizie podstawowej wartości to: 0,881 dla „stanu wyjściowego” AK oraz 0,900 dla stanu „odpowiedź na leczenie”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki przeprowadzonych w ramach AE oszacowań dla modelu 90-dniowego - jest to wersja konserwatywna wyników.

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej w modelu 90 dni

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DIK	BSC	DIK	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	82 288		118 467	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, uwzględniając model 90 dniowy stosowanie diklofenaku (Solacutan 30 mg/g) w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Solacutan vs BSC wyniósł 82 288 zł/QALY przyjmując perspektywę NFZ oraz 118 467 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 130 002 zł).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 129,84 zł z perspektywy NFZ oraz 90,86 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących o wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Oszacowana przez analityków Agencji wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Solacutan, 26 g, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (maść recepturowa) wynosi około 11,10 zł.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany następujących parametrów:

- zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów,
- minimalne i maksymalne dawkowanie zgodne z ChPL Solacutan (1g i 8g),
- minimalny i maksymalny koszt maści recepturowej na podstawie danych uzyskanych poprzez badanie ankietowe w aptekach (19,31 PLN i 110 PLN/100 g),
- czas leczenia 60 oraz 90 dni zgodnie z ChPL Solacutan,

- minimalna oraz maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie BSC (zgodnie z danymi NFZ oraz opiniami ekspertów medycznych): 1 i 4,
- prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczone za pomocą punktu końcowego TLNS=0, czyli oceny jedynie zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym w badaniach *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002*,
- prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczone za pomocą punktu końcowego: częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie co najmniej 75% redukcji zmian chorobowych ($\geq 75\%$ CLNS, $\geq 75\%$ TLNS) w badaniach *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002*,
- dolna i górna granica przedziału ufności dla parametru nawroty w okresie 12 miesięcy obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect* (wersja 2.8.0) za pomocą metody *Clopper-Pearson*,
- alternatywne wartości użyteczności dla „stan wyjściowy, AK” na podstawie badania *Tennvall 2015*,
- dłuższy horyzont czasowy tj. 2 lata, 5 lat i horyzont z badań klinicznych.

W wielokierunkowej analizie wrażliwości testowano wpływ jednoczesnej zmiany wartości poszczególnych parametrów modelu, przy których następuje znaczne zmniejszenie i zwiększenie współczynnika ICUR. Rozważane skrajne scenariusze określono jako „optymistyczny” i „pesymistyczny”. W pierwszym z nich testowano: minimalne dawkowanie (zgodne z ChPL Solacutan), maksymalny koszt maści recepturowej, maksymalną liczbę wizyt w poradni dermatologicznej w grupie BSC oraz 5-letni horyzont czasowy. Natomiast w drugim, „pesymistycznym” scenariuszu przyjęto maksymalne dawkowanie (zgodne z ChPL Solacutan), minimalny koszt maści recepturowej, minimalną liczbę wizyt w poradni dermatologicznej w grupie BSC i alternatywne wartości użyteczności dla „stan wyjściowy, AK” (0,895 - badanie *Tennvall 2015*).

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* dla 100 000 kroków, w ramach których obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Ponadto przeprowadzono dodatkowy wariant analizy uwzględniający horyzont czasowy z badań *Rivers 2002* (60 + 30 dni) oraz *Wolf 2001* (90+30 dni).

Model 90 dni

Uwzględniając zmiany wszystkich parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości, terapia DIK pozostaje droższa i bardziej efektywna w porównaniu do BSC zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej (zmiany w zakresie od 0,93% do 55,39%).

Największe zmiany wartości ICUR dla obydwu perspektyw występowały przy założeniach:

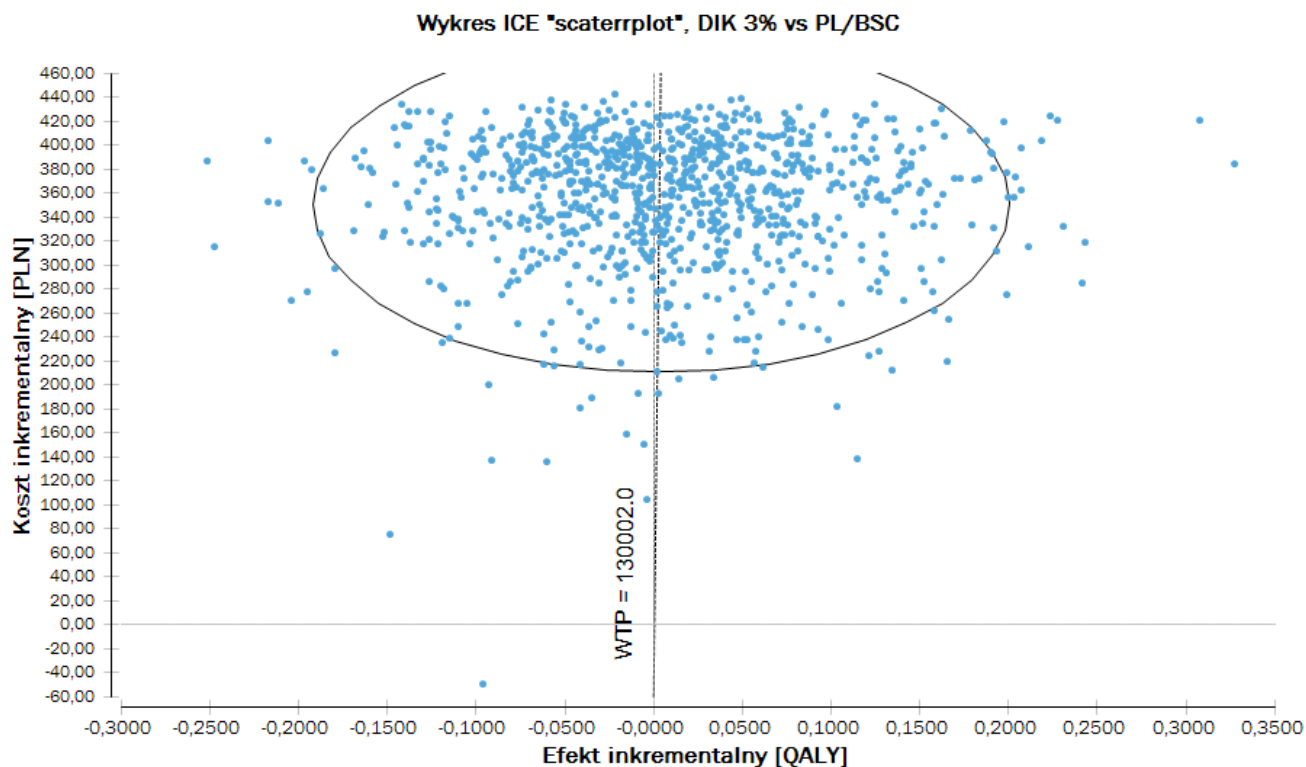
- maksymalnego dawkowania leków wynoszącego 8 g dziennie - wzrost ICUR o 341% z perspektywy NFZ oraz 355% z perspektywy wspólnej,
- alternatywnej wartości użyteczności dla „Stan wyjściowy, AK” wynoszącej 0,895 - wzrost ICUR o 291% z perspektywy NFZ/wspólnej.
- przyjęcia alternatywnych horyzontów czasowych - spadek ICUR o odpowiednio 74% i 71% dla horyzontu 5-letniego z perspektywy NFZ/wspólnej oraz spadek ICUR o 53% i 51% dla horyzontu 2-letniego z perspektywy NFZ/wspólnej.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała że leczenie DIK przy założeniach „optymistycznych” jest interwencją tańszą i bardziej efektywną od BSC zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Natomiast uwzględniając założenia scenariusza „pesymistycznego” DIK jest strategią nieefektywną kosztowo w porównaniu do BSC: ICUR = 1 730 309 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz ICUR = 2 420 818 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy dodatkowej, którą przeprowadzono w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem badania *Wolf 2001* wykazały, że leczenie z udziałem DIK jest droższe w porównaniu do BSC. Z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wyniósł 459 626 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej 667 543 PLN/QALY.

Przedstawione w AE wnioskodawcy wykresy analizy probabilistycznej zarówno dla wariantu z perspektywy wspólnej, jak i NFZ wskazują na równomierny rozrzut wyników po obu stronach proggu opłacalności, co oznacza, że ze zbliżonym (ok. 50%) prawdopodobieństwem technologia jest nieopłacalna/opłacana kosztowo. Na uwagę zasługuje jednak ok. połowa wyników w II ćwiartce wykresu, co oznacza, że DIK jest technologią w połowie symulacji gorszą (mniej skuteczną od BSC) i droższą, a więc nie tylko nieopłacalną kosztowo lecz również zdominowaną. Ponadto, analiza wykazała, że terapia DIK jest droższa od BSC w około 99% otrzymanych wyników.

Wykres 1. Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs BSC (jednostka efektywności: QALY) – perspektywa NFZ



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Określona populacja jest zgodna z podaną we wniosku refundacyjnym, aczkolwiek jest szersza niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje dodatkowo informację o liczbie zmian skórnych oraz obszarze zagrożenia nowotworowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W opinii analityków Agencji refundowanym komparatorem jest stosowana w danym wskazaniu maść recepturowa, zawierająca mocznik oraz kwas salicylowy. Z kolei wnioskodawca w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględnił efekty zdrowotne dla kwasu hialuronowego, przyjmując założenie, że będą one tożsame dla maści z mocznikiem i kwasem salicylowym. Szerszy komentarz w tym zakresie znajduje się w kolejnych rozdziałach.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W oparciu o przegląd systematyczny w AKL wykazano skuteczność w porównaniu do placebo (kwas hialuronowy) podczas gdy w AE przeprowadzono porównanie z maścią recepturową (BSC), mającej w składzie mocznik i kwas salicylowy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie diklofenaku sodu w postaci żelu z najlepszym leczeniem wspomagającym, czyli maścią recepturową w której składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik (BSC). Przyjęcie takiego komparatora jest zgodne z wytycznymi oraz opiniami ekspertów, aczkolwiek należy podkreślić fakt występowania rozbieżności w przedstawionych analizach HTA (AKL, AE i BIA). W analizie klinicznej porównywano skuteczność diklofenaku z kwasem hialuronowym, który stanowił podłoże dla żelu (Wolf 2001, Rivers 2002) lub z podłożem Actiferallu (skład złożony). Niezasadne jest więc wnioskowanie o tożsamym efekcie zdrowotnym zastosowania tych dwóch interwencji. Brak również przesłanek, by zaliczyć maść recepturową do interwencji typu placebo.

Wykorzystana w analizie wnioskodawcy technika analityczna właściwa jest dla oceny technologii medycznych charakteryzujących się wyższą skutecznością. Przyjęta technika wydaje się być zasadna, należy mieć jednak na uwadze ograniczoną możliwość wnioskowania o wyższości diklofenaku nad BSC tj. maścią recepturową w której składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik w AE. Udowodniona skuteczność wykazana w AKL wnioskodawcy dotyczyła interwencji DIK i PLC (m. in. podłoża maści: - kwasu hialuronowego).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała stosunkowo dużą zależność od wprowadzonych danych kosztowych oraz danych dot. użyteczności.

W analizie wnioskodawcy zrezygnowano z wykorzystania współczynnika *compliance* (założono jego wartość na poziomie 100%), co uznano za podejście konserwatywne. Spodziewane zużycie preparatu oraz długość leczenia oszacowano w oparciu o dane z piśmiennictwa. Należy jednak podkreślić, że wskaźniki takie jak *adherence* i *compliance* na bardzo wysokim poziomie odnotowuje się zazwyczaj w badaniach przeprowadzanych w warunkach klinicznych/szpitalnych. Wśród pacjentów stosujących leki samodzielnie w warunkach domowych postępowanie zgodne z zaleceniami może być dalekie od wysokiego niemal 100% poziomu *compliance*.

W zakresie danych wejściowych do modelu wątpliwości może budzić także oszacowane zużycie zasobów obejmujące liczbę zużytych g leku, które oparto na kalkulacji własnej wnioskodawcy. Kosztowa efektywność diklofenaku sodu stosowanego w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego została wykazana w oparciu o założenie, że dziennie pacjent zużywa 1,64 g żelu zawierającego diklofenak, co w opinii analityków Agencji wydaje się być mało prawdopodobne, z uwagi na fakt, że obszar chorobowy obejmuje minimum pięć zmian rogowacenia słonecznego. Ponieważ na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm (tj. 25 cm²) nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu) można stwierdzić, że w przypadku tej wielkości zmian, minimalne zużycie na jedną aplikację preparatu we wnioskowanym wskazaniu wyniosłoby ok. 2,5 g żelu. Uwzględnione w analizie ekonomicznej koszty nie są spójne z uzyskanymi w analizie klinicznej efektami. W AE oszacowano i przyjęto koszty stosowania maści recepturowej, natomiast badania włączone do AKL dotyczyły efektów uzyskanych przy użyciu kwasu hialuronowego, będącego podłożem żelu. Ponieważ nie są to tożsame interwencje, przyjęte założenia dotyczące kosztów i efektów klinicznych nie są spójne.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, a także testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Jako dodatkowy element walidacji modelu uznano przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania diklofenaku sodu w leczeniu rogowacenia słonecznego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego. Wnioski płynące ze zidentyfikowanych publikacji opisano w rozdziale 5.4 Komentarz Agencji.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację zewnętrzną modelu w zakresie oceny prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie przy wykorzystaniu wyników badania *Stockfleth 2011*. Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi, tj. utrzymanie się całkowitego wygojenia zmian chorobowych w 12 miesięcznym okresie obserwacji w ww. badaniu był zbliżony do wyników uzyskanych w modelu AE (88,09% w badaniu vs 81,00% w modelu dla DIK oraz 88,06% w badaniu vs 79.80% w modelu dla BSC).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia wpływające na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne w zakresie występowania okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wyniki przedstawione zostały w rozdziale 5.2.2. Z uwagi na brak dostępu do informacji na temat dawkowania maści recepturowej w danym wskazaniu, obliczenia własne uproszczono zakładając, że dawkowanie nie będzie różniło się w stosunku do stosowania diklofenaku (zgodnie z założeniami wnioskodawcy w AE).

Ponieważ przyjęte w AE wnioskodawcy założenia dotyczące kosztów i efektów klinicznych nie są spójne, przeprowadzono obliczenia własne dotyczące porównania diklofenaku z PLC/brakiem leczenia (wariant obliczeń nieuwzględniający kosztów BSC tj maści recepturowej).

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej w modelu 90 dni

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DIK	BSC	DIK	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	102 842		142 571	

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, uwzględniając model 90 dniowy stosowanie diklofenaku (Solacutan 30 mg/g) w miejsce PLC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Solacutan vs BSC wyniósł 102 842 zł/QALY przyjmując perspektywę NFZ oraz 142 571 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ znajduje się poniżej progu opłacalności, natomiast uwzględniając perspektywę wspólną, powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 130 002 zł).

5.4. Komentarz Agencji

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na AK preparatu diklofenak zamiast maści z kwasem salicylowym (BSC) nieznacznie wpływa na poprawę jakości życia - pozwala na uzyskanie niewielkiej różnicy w zakresie inkrementalnego wyniku w jednostkach QALY. Koszt zastosowania wnioskowanej technologii jest wyższy niż koszt BSC zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej: płatnika i pacjenta. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wskazuje, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną, wynosi odpowiednio ok. 82,3 tys. oraz ok. 118,5 tys. w modelu 90-dniowym.

Wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są niższe niż wartości progowe. Zgodnie z przeprowadzonym oszacowaniem własnym, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Solacutan, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi w przybliżeniu 11,10 zł.

W zakresie danych wejściowych do modelu największe wątpliwości może budzić przyjęte założenie dotyczące średniego dziennego zużycia żelu Solacutan. Autorzy analizy na podstawie piśmiennictwa przyjęli średnie dzienne zużycie na jednego pacjenta 1,64 g na dzień. Zgodnie z ChPL wymagana stosowana dawka zależy od wielkości zmiany chorobowej. Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm (tj. 25 cm²) nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu). Zwykle leczenie trwa od 60 do 90 dni. Ponieważ wnioskowane wskazanie dotyczy wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego, należałoby przyjąć wielokrotność oszacowanego zużycia żelu na jedną zmianę. Wobec tego rozważany parametr można uznać za zaniżony, a oszacowanie jego wartości wiąże się z dużą niepewnością. Przyjęcie wariantu uwzględnionego w analizie wrażliwości niniejszej analizy, dotyczącego maksymalnego zużycia preparatu tj. 8 g żelu powoduje wzrost współczynnika ICUR do wartości ok. 363 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ oraz do ok. 540 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej (model 90-dniowy). Biorąc pod uwagę zmianę współczynnika ICUR, można stwierdzić, że przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała dużą zależność wyników od wprowadzonych do modelu danych w zakresie dawkowania leku.

Jednocześnie, zgodnie z ChPL Solacutan, nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 8 g. Przyjmując to założenie maksymalna liczba zmian na jaką pacjent mógłby zastosować wnioskowaną technologię to 8 zmian (0,5 g żelu na jedną zmianę dwa razy dziennie), aczkolwiek należy mieć na uwadze, że opakowanie preparatu nie pozwala na precyzyjne określenie ilości aplikowanego żelu. Stąd też istnieje niepewność związana zarówno ze zbyt małym zużyciem leku (a zatem potencjalnym brakiem odpowiedniej skuteczności leczenia) jak i możliwością przedawkowania leku w przypadku wielu zmian chorobowych.

Wątpliwości budzi ponadto prawidłowość założeń dotyczących poniesionych kosztów i uzyskanych efektów zdrowotnych. W modelu przyjęto korzyści lecznicze płynące ze stosowania kwasu hialuronowego, podczas gdy oszacowane i uwzględnione koszty dotyczyły maści recepturowej tj. maści zawierającej mocznik i kwas salicylowy. Przyjęte założenie w opinii analityków Agencji nie jest prawidłowe. Obliczenia własne analityków wykazały, że w wariancie spójnym z przedłożoną AKL tj. porównaniem z PLC, następuje wzrost współczynnika ICUR do wartości ok. 102 842 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz do ok. 142 571 zł/QALY z perspektywy wspólnej (model 90-dniowy).

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny opracowań wtórnych, w ramach którego odnaleziono 6 następujących analiz ekonomicznych dla diklofenaku sodu stosowanego w rogowaceniu słonecznym (wszystkie analizy dotyczyły chorych z AK): *Colombo 2010*, *Zane 2014*, *Soini 2015*, *Tolley 2016*, *Elias 2016* i *Nistico 2016*.

W publikacji *Colombo 2010* wykazano, że diklofenak – żel Solaraze 3% jest terapią tańszą niż leczenie fotodynamiczne z użyciem aminolewulinianu metylu (MAL-PDT) i imikwimodu, i jednocześnie jest równie skuteczny co MAL-PDT oraz lepszy od imikwimodu. W publikacji *Zane 2014* uwzględniono koszty zawarte w analizie *Colombo 2010* i uzyskano podobne wyniki – stwierdzono, iż korzyści zdrowotne ze stosowania terapii MAL-PDT są porównywalne z DIK. Z kolei w publikacji *Soini 2015* dokonano porównania dostępnych w Finlandii I linii leczenia AK (MAL-PDT, mebutynian ingenolu (IngMeb) o stężeniu 0,015% oraz 0,05%, diklofenak, imikwimod o stężeniu 3,75% oraz 5% i krioterapię) stosowanych na maksymalny obszar 25 cm² przyjmując dwuletni horyzont czasowy. Wykazano, że mebutynian ingenolu o stężeniu 0,015% w terapii AK obszaru twarzy i głowy poprawia jakość życia przy akceptowalnych kosztach. W porównaniu do pozostałych terapii IngMeb uznano za najbardziej optymalne leczenie. Diklofenak był terapią dominującą tylko w porównaniu z krioterapią. W kolejnych dwóch z odnalezionych opracowań (*Tolley 2016*, *Elias 2016*) wykazano, że mebutynian ingenolu w leczeniu AK jest kosztowo efektywną i dominującą terapią, w porównaniu do DIK. Odmiennie natomiast wnioski uzyskano w publikacji *Nistico 2016*, gdzie wg autorów analizy DIK jest technologią porównywalną pod względem efektów, ale tańszą niż mebutynian ingenolu (z uwagi na większą szczegółowość danych kosztowych

zawartych w analizach *Tolley 2016 i Elias 2016*, w opinii analityków, wnioski z nich płynące można uznać za wiarygodne).

Możliwość porównania wyników uzyskanych w odnalezionych opracowaniach do wyników uzyskanych w analizie wnioskodawcy jest ograniczona z uwagi na fakt, iż przedłożona AE zawiera porównanie z BSC i nie odnosi się do nierefundowanych w Polsce komparatorów tj. imikwimodu czy mebutynianu ingenolu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest oszacowanie konsekwencji finansowych oraz organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji diklofenaku sodu (Solacutan, 30 mg/g, żel) stosowanego w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN, ang. *field cancerization*, *field effect*).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie chorych za koszty terapii diklofenakiem sodu (30% odpłatność) oraz maści recepturowych (odpłatność ryczałtowa za leki recepturowe).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego.

Populacja

Osoby powyżej 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.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji leku Solacutan w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN). Według autorów AWB aktualnie w Polsce nie ma dostępu do żadnego refundowanego leku celowanego do leczenia miejscowego wielu zmian AK wraz z OZN. Leczenie jest ograniczone jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym. Pacjentom przepisywane są maści recepturowe, zawierające w swym składzie m.in. kwas salicylowy oraz mocznik, jednakże zdaniem wnioskodawcy nie leczą one zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry i stanowią tzw. placebo i/lub leczenie wspomagające. W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w postaci maści recepturowych. Należy jednak zauważyć, że pojęcia placebo i BSC nie są tożsame i nie mogą być używane zamiennie. Stosowne wyjaśnienia zostały zamieszczone w rozdz. 3.6.

Scenariusz nowy zakłada umieszczenie leku Solacutan (30 mg/g, żel, 26 g) w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem 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)”. Solacutan będzie wydawany pacjentom z 30% odpłatnością, a limit refundacji będzie równy cenie detalicznej za opakowanie leku. Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej, ponieważ obecnie na wykazie leków refundowanych w katalogu A1 nie ma preparatów zawierających diklofenak w postaci żelu lub innych produktów stosowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Analiza scenariuszy skrajnych

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono także analizę scenariuszy skrajnych, minimalnego i maksymalnego, czyli generujących największe i najmniejsze wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

Dodatkowo oceniono także wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej: minimalne i maksymalne dawkowanie (na podstawie ChPL dla produktu Solacutan), minimalny i maksymalny koszt maści recepturowej (na podstawie badania ankietowego), czas leczenia 60 bądź 90 dni (na podstawie ChPL dla produktu Solacutan), minimalna oraz maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej, dolna i górna granica przedziału ufności dla prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczonego za pomocą punktu końcowego CLNS=0, czyli całkowitej czystości skóry na podstawie metaanalizy proporcji, minimalny i maksymalny udział diklofenaku na podstawie opinii ekspertów klinicznych, cena progowa wyznaczona na podstawie analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca nie zidentyfikował polskich wskaźników epidemiologicznych (w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku), dlatego też wyszukiwanie badań rozszerzono o badania na populacji europejskiej, ze szczególnym naciskiem na podobną strefę nasłonecznienia. Ostatecznie do analizy włączono 3 aktualne badania przeprowadzone w Niemczech, Danii oraz Austrii. Badania te stanowiły podstawę do wykonanych kalkulacji.

Wnioskodawca zaplanował dwuetapowe oszacowanie populacji docelowej: w oparciu o wariant epidemiologiczny oraz w oparciu o wariant mieszany z wykorzystaniem polskich danych NFZ.

➤ Wariant epidemiologiczny

Populację ogólną >18 r.ż. w podziale na grupy wiekowe określono na podstawie materiałów Głównego Urzędu Statystycznego.

Rozpowszechnienie stanu chorobowego (AK) oszacowano na podstawie przeprowadzonego w Niemczech badania *Schaefer 2014*, w którym przedstawiono kolejne współczynniki chorobowości dla poszczególnych grup wiekowych. W związku z brakiem danych dotyczących wartości minimalnej dla grupy wiekowej powyżej 70. roku życia, wnioskodawca przyjął dla bezpieczeństwa wariant konserwatywny, zakładając że wartość minimalna jest równa wartości maksymalnej i wynosi 7,27%.

Na podstawie danych z GUS oraz danych dotyczących rozpowszechnienia AK wg grup wiekowych (*Schaefer 2014*) obliczono liczebność populacji z AK w Polsce, w podziale na grupy wiekowe. Następnie na podstawie badania *Erlendsson 2016* zidentyfikowano poszczególne parametry epidemiologiczne (częstość występowania AK w nasileniu 1 oraz 2, licznych zmian (powyżej 5 zmian) oraz OZN), które następnie zostały wykorzystane do oszacowania populacji docelowej tj. osoby powyżej 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 poniżej). Należy wziąć pod uwagę, iż wnioskodawca w oszacowaniu populacji docelowej wziął pod uwagę częstość występowania obszaru zagrożenia nowotworowego. Jednakże rzeczywista liczba pacjentów, którym będzie zapisywany lek Solacutan może być wyższa, gdyż lekarze mogą zakładać występowanie OZN u wszystkich chorych z licznymi zmianami w stopniu nasilenia 1 i 2. Wówczas do obliczeń należałoby przyjąć wartości przedstawione w tabeli poniżej dla liczby osób z licznymi zmianami w AK 1 i 2.

Tabela 41. Oszacowanie populacji docelowej w Polsce w wariantcie epidemiologicznym

Liczba osób powyżej 18 r.ż. w Polsce	Wartość średnia			Wartość minimalna			Wartość maksymalna		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Liczba osób z AK	852 718	867 573	881 506	582 673	595 623	608 813	1 122 763	1 139 523	1 154 199
Liczba osób z AK oraz z licznymi zmianami	329 001	334 733	340 109	224 811	229 807	234 896	433 192	439 658	445 321

Liczba osób powyżej 18 r.ż. w Polsce	Wartość średnia			Wartość minimalna			Wartość maksymalna		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Liczba osób z licznymi zmianami w AK 1 i 2	280 323	285 206	289 786	191 548	195 805	200 141	369 097	374 607	379 432
Liczba osób z licznymi zmianami w AK 1 i 2 oraz z OZN	204 521	208 084	211 426	139 752	142 858	146 021	269 290	273 310	276 830

Oszacowania uzyskane w wariantcie epidemiologicznym zostały wykorzystane do stworzenia scenariusza minimalnego oraz maksymalnego.

➤ Wariant mieszany

W wariantcie mieszanym liczebność populacji docelowej obliczono w oparciu o rzeczywistą liczbę osób korzystającą z poradni dermatologicznej, na podstawie danych NFZ, dotyczących liczby dorosłych osób korzystających z poradni dermatologicznych w latach 2015-2016. Prognozy na kolejne lata zostały opracowane na podstawie logarytmicznej linii trendu, natomiast do kalkulacji scenariusza maksymalnego populacji wybrano wykładniczą linię trendu.

Tabela 42. Prognozowana liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce

Parametr	Liczba osób		Prognoza liczby osób	
	2015	2016	2017	2018
Liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych	2 435 165	2 740 954	2 919 830	3 046 744

Liczebność populacji docelowej obliczono w oparciu o dane zaczerpnięte z publikacji *Eder 2014* (częstość występowania AK u pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych w Austrii oraz *Erlendsson 2016* (częstość występowania AK w nasileniu 1 oraz 2, licznymi zmianami (powyżej 5 zmian) oraz OZN). Na podstawie powyższych danych oszacowano wnioskowaną populację docelową. Otrzymane wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 43. Oszacowanie populacji docelowej w wariantcie mieszanym

Parametr	Rok	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Liczba osób w Polsce powyżej 18 r.ż. z AK z wieloma zmianami (≥5) z nasileniem 1 oraz 2 z OZN	2016	203 796	203 796	204 494
	2017	217 096	217 096	230 566
	2018	226 532	226 532	259 963

W analizie wnioskodawcy zdecydowano się na wykorzystanie w wariantcie podstawowym AWB oszacowań wnioskowanej populacji docelowej opierających się o dane NFZ dotyczące częstości korzystania z poradni dermatologicznych. Oszacowania uzyskane dla wariantu epidemiologicznego wykorzystano przy tworzeniu scenariusza minimalnego i maksymalnego. Średnie wartości otrzymane w obu wariantach są bardzo zbliżone.

➤ Oszacowania populacji docelowej, wskazanej we wniosku refundacyjnym

Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest zgodna z populacją opisaną w ChPL leku Solacutan i dotyczy chorych na rogowacenie słoneczne 1. lub 2. stopnia nasilenia w skali Olsena, występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy. Natomiast populacja docelowa wskazana we wniosku została zawężona do osób mających co najmniej 5 zmian rogowacenia słonecznego objętych dodatkowo obszarem zagrożenia nowotworowego. Ze względu na fakt, iż w ostatnim czasie nie odnotowano sprzedaży diklofenaku 30 mg/g, wnioskodawca w swojej analizie założył, że populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0 osób.

Tabela 44. Zestawienie oszacowań liczebności populacji zgodnej z ChPL i wnioskowanej

Parametr	Wartość średnia			Wartość minimalna			Wartość maksymalna		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana	686 438	698 396	709 612	469 052	479 476	490 095	903 824	917 316	929 130
Liczebność wnioskowanej populacji docelowej	203 796	217 096	226 532	139 752	142 858	146 021	269 290	273 310	276 830

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, została skalkulowana w oparciu o prognozowane udziały w rynku w scenariuszu nowym. Do oszacowania udziałów w rynku wykorzystano odsetek chorych z AK nieświadomych choroby, czyli chorych aktualnie nieleczonych, opinie ekspertów medycznych oraz informacje przekazane przez firmę *Sun-Farm Sp. z o.o.* mówiące o tym, że na podstawie analizy danych przeprowadzonych przez *IMS Health Poland* nie odnotowano sprzedaży diklofenaku 30 mg/g w ostatnim czasie. Podczas kalkulacji założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny. Według opinii ekspertów medycznych (informacje wnioskodawcy) diklofenak sodu nie jest obecnie stosowany w praktyce w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. W opinii ekspertów klinicznych, leczenie jest obecnie ograniczone jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym. Udział diklofenaku w przypadku wprowadzenia go na wykaz leków refundowanych w pierwszym roku zdaniem 1. eksperta wynosi 10%, natomiast drugi ekspert szacuje tę wartość na 50%. Taka sama różnica występuje w oszacowaniu dotyczącym drugiego roku – w opinii 1. eksperta wartość ta wyniesie 20%, a w opinii drugiego 60%. Wnioskodawca po uśrednieniu powyższych wartości przyjął, iż w pierwszym roku refundacji diklofenak będzie zajmował 30% udziałów w rynku, a w kolejnym roku 40% udziałów w rynku. Według danych odnalezionych w publikacji *Naldi 2006*, około 42% chorych jest nieświadomych swojej choroby. Przyjęto, że pozostali chorzy są leczeni BSC. W tabeli poniżej przedstawiono udział analizowanych interwencji w rynku w scenariuszu „istniejącym” oraz w scenariuszu „nowym”.

Tabela 45. Udział analizowanych interwencji w rynku

Interwencja	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	1 rok refundacji	2 rok refundacji	
Diklofenak sodu	0%	0%	0%	30%	40%	
BSC	58%	58%	58%	28%	18%	
Brak leczenia	42%	42%	42%	42%	42%	

Odpowiedź na leczenie i nawrót choroby

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie obliczono po wykonaniu metaanalizy proporcji na podstawie badań *Wolf 2001*, *Rivers 2002* oraz *Stockfleth 2011*. Dla diklofenaku stwierdzono prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynoszące 0,35 (95% CI: 0,30; 0,41), natomiast dla PL/BSC wynosiło ono 0,15 (95% CI: 0,10; 0,20). Roczne prawdopodobieństwo nawrotu dla diklofenaku oraz PL/BSC zaczerpnięto z publikacji *Stockfleth 2012*. Przyjęto założenie, że pacjenci, u których wystąpił nawrót są leczeni tym samym produktem, przy pomocy którego uzyskali wcześniejszą poprawę.

Koszty

W ABW uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty diklofenaku sodu w postaci żelu;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia działań niepożądanych;

- koszty wizyt ambulatoryjnych.

Wnioskodawca podczas kalkulacji kosztów uwzględnił zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów (współczynnik *compliance* na poziomie 100%).

Koszty diklofenaku sodu

Cena hurtowa preparatu Solacutan została obliczona na podstawie ceny zbytu netto (ceny *ex-factory*) proponowanej przez producenta, firmę Sun-Farm Sp. z o.o. W scenariuszu „nowym” lek będzie wydawany w aptece na receptę z 30% odpłatnością, a limit refundacji będzie równy cenie detalicznej za opakowanie leku.

Tabela 46. Kalkulacja cen preparatu Solacutan

Analizowany parametr	Wartość
Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN/op.]	■
Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	■
Cena hurtowa [PLN/op.]	■
Cena detaliczna [PLN]	■
Wysokość limitu finansowania	■
Poziom odpłatności	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■
Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]	■

Na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002*, wnioskodawca oszacował średnie zużycie diklofenaku oraz BSC, natomiast na podstawie dokumentu FDA określono średni czas leczenia. Stwierdzono, iż średnia długość leczenia wynosi 68,3 dni, a zużycie leku w ciągu 1 dnia wynosi 1,638 g. Zatem zużycie leku na 1 cykl leczenia skalkulowano na poziomie 111,90 g (5 opakowań leku). Koszt jednostkowy diklofenaku wyniósł około ■ z perspektywy NFZ i około ■ z perspektywy pacjenta.

Koszty leczenia wspomagającego

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stanowią zazwyczaj preparaty zmiękczająco-nawilżające, zawierające w swoim składzie mocznik i kwas salicylowy. W opinii ekspertów pacjentom przepisuje się maści recepturowe, które nie leczą zmian, lecz jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia). Wnioskodawca przeprowadził ankietę w 15 aptekach i na tej podstawie oszacowano koszt maści recepturowej o składzie podanym przed ekspertów klinicznych. Średnia cena 100 g maści wyniosła 73,31 zł. Zważywszy na fakt, iż leki recepturowe przygotowane z surowców farmaceutycznych są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową wynoszącą w tym przypadku 10 zł, obliczono, że kwota refundacji 100 g maści recepturowej, czyli dopłata ze strony NFZ, wynosi 63,31 zł.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Z uwagi na charakter analizowanych działań niepożądanych oraz na ich skomplikowany wpływ na koszty terapii, zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii kosztów w analizie.

Koszty wizyt ambulatoryjnych

Pacjenci stosujący miejscowe leczenie AK zgłaszają się do poradni dermatologicznych na wizyty udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Koszt (jednakowy zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej) wizyty realizowanej w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” wynosi 62,93 zł, natomiast koszt wizyty realizowanej w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” wynosi 31,47 zł. Liczba wizyt ambulatoryjnych w przypadku chorych z AK, u których rozpoczęto leczenie diklofenakiem wynosi 3 wizyty przeprowadzane w trakcie leczenia (2 wizyty W12 oraz 1 wizyta W11), a następnie konieczna jest 1 wizyta (W12) raz do roku. Wnioskodawca w swoich obliczeniach przyjął konserwatywne założenie, że chorzy w grupie BSC będą się zgłaszali na wizyty średnio 2 razy w ciągu roku.

Koszty ponoszone przez 1 pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie jednostkowych kosztów ponoszonych przez pacjenta przy założeniu, że zostanie wprowadzona refundacja diklofenaku sodu.

Tabela 47. Zestawienie kosztów jednostkowych

Elementy kosztów	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
Koszty diklofenaku sodu/opak. [PLN]			
Koszty maści recepturowej/opak. [PLN]	63,31	73,31	10,00

W przypadku stosowania diklofenaku sodu, na 1 cykl leczenia pacjent zużyje 5 opakowań, a zatem ponoszony koszt wynosi wówczas [redacted]. Natomiast w przypadku stosowania maści recepturowej pacjent zużyje na 1 cykl leczenia 2 opakowania, a zatem ponoszony koszt wyniesie 20,00 zł.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Min: 142 858 Prawd: 217 096 Max: 273 310	Min: 146 021 Prawd: 226 532 Max: 276 830
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	65 129	90 613

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, uzyskanymi dla perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Solacutan spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 20,63 mln zł i 28,70 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Solacutan wiązać się będzie ze wzrostem wydatków o 30,60 mln zł i 42,57 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	20 629 141	28 701 084	30 596 267	42 568 229

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia i oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji zostały wystarczająco opisane i uzasadnione.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał wybrany horyzont czasowy wraz z uzasadnieniem. 2-letni horyzont jest zgodny z Wytycznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uwzględnione dane są aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały wystarczająco uzasadnione.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Prawdopodobne wydaje się, że diklofenak sodu przejmie także część udziałów w rynku zajmowanych przez brak leczenia, co nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane dotyczące populacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L57.0 udostępnione przez NFZ przedstawiają zdecydowanie mniejszą liczebność chorych w stosunku do oszacowań wnioskodawcy (liczebność populacji, u których wnioskowana technologia może być stosowana, czyli pacjenci z AK, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie HTA wnioskodawcy, wynosi ok. 460-930 tys. osób), jednocześnie należy wziąć pod uwagę, że w danych z NFZ nie ma rozróżnienia liczby zmian AK, natomiast we wnioskowanym wskazaniu takie rozróżnienie występuje. Rozbieżności w populacji docelowej wynikają prawdopodobnie ze znacznego niedodiagnozowania pacjentów z tym wskazaniem.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Według założeń wnioskodawcy stosując dawkę 1,64 g/dobę pacjent zużyje na 1 cykl leczenia 5 opakowań diklofenaku sodu. A zatem w scenariuszu podstawowym w 1. roku zostanie zużytych ok. 326 tys. opakowań, natomiast w 2. roku ok. 453 tys. opakowań, co jest zgodne z założeniami z wniosku. Jednakże należy zauważyć, że deklarowana wielkość dostaw nie wystarczy w przypadku przyjęcia wariantu maksymalnego, zakładającego dawkę 8 g/dobę. Wówczas na 1 cykl leczenia pacjent zużyje 21 opakowań diklofenaku sodu, w związku z czym wielkość dostawy musiałaby zostać zwiększona ponad 4-krotnie.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- *Zrezygnowano z oszacowania populacji w oparciu o Krajową Bazę Danych Nowotworowych, gdyż nowotwory skóry, w szczególności in situ, często nie są zgłaszane do rejestru pacjentów. W rejestrze nie są również przedstawione dane dla wskazania L57.0, czyli dla rogowacenia związanego z promieniowaniem słonecznym.*

- *Nie zidentyfikowano polskich wskaźników epidemiologicznych (w tym wskaźników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do polskiej populacji), z tego względu wyszukiwanie/selekcję badań rozszerzono o badania na populacji europejskiej (ze szczególnym naciskiem na podobną strefę nastłonecznienia).*
- *Zidentyfikowano szereg badań dla populacji zawężonych względem wnioskowanego wskazania (populacja powyżej 40. roku życia), jednakże takie dowody nie zostały włączone do analizy z uwagi na prawdopodobne przeszacowanie populacji (zapadalność na AK rośnie wraz z wiekiem), co mogłoby obniżyć wiarygodność niniejszej analizy, a w konsekwencji uniemożliwić wnioskowanie na podstawie takich oszacowań.*

Ograniczenia AWB według analityków AOTMiT:

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej, co zostało zweryfikowane przez analityków Agencji poprzez porównanie z opiniami przesłanymi przez Krajowego Konsultanta w dziedzinie dermatologii i wenerologii, dr hab. n. med. Joannę Maj oraz przez [REDAKTOWANO]. Według wnioskodawcy liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0 osób, co budzi wątpliwości analityków Agencji. Według opinii Konsultanta Krajowego, dr hab. n. med. J. Maj populacja ta wynosi 0,1 – 0,25% populacji osób chorych z AK, co przekłada się na ok. 4 – 10 tys. pacjentów. Należy mieć na uwadze, że powstałe rozbieżności mogą być spowodowane między innymi faktem, że eksperci kliniczni nie mają dostępu do dokładnych danych sprzedażowych, czy też mogli zinterpretować swoją odpowiedź zbyt ogólnie i uwzględnić w kalkulacjach zużycie diklofenaku sodu występującego także w innych produktach leczniczych niż wnioskowany Solacutan. Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia refundacją, zdaniem Konsultanta Krajowego wynosi 1 – 3% populacji polskiej, czyli ok. 40 – 120 tys. pacjentów, co znajduje odzwierciedlenie także w analizie wnioskodawcy, natomiast w opinii [REDAKTOWANO] liczebność ta wyniesie powyżej 700 tys. osób, co znacznie odbiega od pozostałych oszacowań. Ze względu na występujące znaczące rozbieżności, przyjęte oszacowania należy traktować z dużą ostrożnością.

Należy także zauważyć, że dane dotyczące populacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L57.0 udostępnione przez NFZ przedstawiają zdecydowanie mniejszą liczebność chorych w stosunku do oszacowań wnioskodawcy - liczebność populacji, u których wnioskowana technologia może być stosowana, czyli pacjenci z AK, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie HTA wnioskodawcy, wynosi ok. 460-930 tys. osób. Jednakże prawdopodobnie może wynikać to z faktu, iż AK jest schorzeniem, które często może pozostawać nierozpoznane.

W kalkulacji populacji docelowej w wariancie epidemiologicznym należy zwrócić uwagę na fakt, iż wnioskodawca w oszacowaniu bierze pod uwagę częstość występowania obszaru zagrożenia nowotworowego. Jednakże w opinii analityków Agencji rzeczywista liczba pacjentów, którym będzie zapisywany lek Solacutan może być wyższa, gdyż lekarze dla bezpieczeństwa mogą zakładać występowanie OZN u wszystkich chorych z licznymi zmianami rogowacenia słonecznego w stopniu nasilenia 1 i 2.

Wątpliwości budzi także przedstawiona przez wnioskodawcę kalkulacja dotycząca udziałów w rynku uwzględnionych technologii medycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu. Obliczenia te zostały wykonane w oparciu o opinie dwóch ekspertów medycznych, przy czym wartości podane przez ekspertów są rozbieżne i analitycy Agencji mają wątpliwość, czy ich uśrednienie może stanowić wiarygodną podstawę dalszych obliczeń.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Scenariusz minimalny zakłada wzrost łącznych nakładów z perspektywy NFZ w latach 2017-2018 o 13,57 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz w drugim roku o 18,5 mln zł w porównaniu do scenariusza istniejącego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w scenariuszu minimalnym.

Tabela 51. Wyniki analizy scenariusza minimalnego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	13 574 792	18 500 552	20 133 556	27 439 233

Scenariusz maksymalny zakłada wzrost łącznych nakładów z perspektywy NFZ w latach 2017-2018 o 25,97 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz w drugim roku o 35,07 mln zł w porównaniu do scenariusza istniejącego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w scenariuszu maksymalnym.

Tabela 52. Wyniki analizy scenariusza maksymalnego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	25 970 777	35 073 665	38 518 754	52 019 771

Analiza wrażliwości

Spośród parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące maksymalnego dawkowania (wzrost kosztów inkrementalnych o ok.

353-359% w stosunku do stanu podstawowego) oraz przyjęcie minimalnych (spadek kosztów inkrementalnych o ok. 67% w pierwszym oraz 50% w drugim roku) i maksymalnych (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 67% w pierwszym oraz ok. 51-54% w drugim roku) udziałów w rynku diklofenaku sodu po wprowadzeniu produktu do refundacji. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

W przypadku pozostałych analizowanych wariantów odnotowano zmiany kosztów inkrementalnych o maksymalnie $\pm 40\%$ względem analizy podstawowej.

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne	
	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Perspektywa NFZ		
<u>Analiza podstawowa</u>	<u>20 629 141</u>	<u>28 701 084</u>
AW2: Maksymalne dawkowanie na dobę (8 g)	93 362 664	129 894 387
AW11: Minimalny udział ocenianych interwencji	6 876 380	14 350 542
AW12: Maksymalny udział ocenianych interwencji	34 381 902	44 212 315
Perspektywa NFZ i pacjentów		
<u>Analiza podstawowa</u>	<u>30 596 267</u>	<u>42 568 229</u>
AW2: Maksymalne dawkowanie na dobę (8 g)	139 095 129	193 521 433
AW11: Minimalny udział ocenianych interwencji	10 198 756	21 284 115
AW12: Maksymalny udział ocenianych interwencji	50 993 778	65 106 305

Wnioskodawca w analizie wrażliwości przyjął maksymalne dawkowanie Solacutanu na dobę wynoszące 8 g. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż ilość zużytego leku zależy od powierzchni leczonej skóry (liczby ognisk rogowacenia słonecznego i obszaru zagrożenia nowotworowego), dlatego też wartość ta może się różnić od wartości wskazanej przez wnioskodawcę. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Solacutan, stosuje się 0,5 g leku na obszar wielkości 25 cm², tak więc wraz ze wzrostem liczby zmian wzrasta liczba zużytych opakowań leku.

Koszty diklofenaku sodu w przeliczeniu na 1 pacjenta wynoszą [] za 1 opakowanie. W wariantcie podstawowym pacjent zużyje 5 opakowań na 1 cykl leczenia, a zatem jego koszty wyniosą []. Natomiast w wariantcie maksymalnym zakładającym zużycie 8 g/dobę pacjent zużyje 21 opakowań na 1 cykl leczenia, a zatem jego koszty wyniosłyby wówczas [].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, uzyskane dla perspektywy NFZ wskazują, iż podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Solacutan spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 20,63 mln zł i 28,70 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na zmianę wyników mają założenia dotyczące maksymalnego dawkowania (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 353-359% w stosunku do stanu podstawowego) oraz przyjęcie minimalnych (spadek kosztów inkrementalnych o ok. 67% w pierwszym oraz

50% w drugim roku) i maksymalnych (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 67% w pierwszym oraz ok. 51-54% w drugim roku) udziałów w rynku diklofenaku sodu po wprowadzeniu produktu do refundacji.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej wnioskodawcy, co zostało zweryfikowane poprzez porównanie z opiniami przekazanymi do AOTMiT przez ekspertów klinicznych. Według wnioskodawcy liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0 osób, co budzi wątpliwości analityków Agencji, bowiem w opinii ekspertów Agencji oceniana technologia jest aktualnie stosowana przez pacjentów. Nie jest jednak znany powód tych rozbieżności. Przymuszczalnie może wynikać to ze stosowania w ocenianym wskazaniu innych, nierefundowanych preparatów diklofenaku sodu.

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia refundacją zdaniem Konsultanta Krajowego wynosi 1 – 3% populacji polskiej, czyli ok. 40 – 120 tys. pacjentów, co znajduje odzwierciedlenie w analizie wnioskodawcy. Dane dotyczące populacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L57.0 udostępnione przez NFZ przedstawiają zdecydowanie mniejszą liczebność chorych w stosunku do oszacowań wnioskodawcy - liczebność populacji, u których wnioskowana technologia może być stosowana, czyli pacjenci z AK, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie HTA wnioskodawcy, wynosi ok. 460-930 tys. osób. Podczas obliczania wielkości populacji docelowej należy zwrócić także uwagę na fakt, iż wnioskodawca w oszacowaniu w wariantcie epidemiologicznym bierze pod uwagę częstość występowania obszaru zagrożenia nowotworowego. W opinii analityków Agencji rzeczywista liczba pacjentów, którym będzie zapisywany lek Solacutan może być wyższa, gdyż lekarze dla bezpieczeństwa mogą zakładać występowanie OZN u wszystkich chorych z licznymi zmianami rogowacenia słonecznego w stopniu nasilenia 1 i 2.

Wątpliwości budzi także przedstawiona przez wnioskodawcę kalkulacja dotycząca udziałów w rynku uwzględnionych technologii medycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu. Kalkulacja ta została wykonana jedynie w oparciu o opinie dwóch ekspertów medycznych, przy czym wartości podane przez ekspertów są rozbieżne, w związku z czym analitycy Agencji mają wątpliwość, czy otrzymane dane mogą stanowić wiarygodną podstawę dalszych obliczeń.

Wnioskodawca w analizie wrażliwości przyjął maksymalne dawkowanie Solacutanu na dobę wynoszące 8 g, jednakże należy zwrócić uwagę na fakt, iż ilość zużytego leku zależy od powierzchni leczonej skóry, dlatego wartość ta może się różnić od wartości wskazanej przez wnioskodawcę. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Solacutan, stosuje się 0,5 g leku na obszar wielkości 25 cm², tak więc wraz ze wzrostem liczby zmian wzrasta liczba zużytych opakowań leku. Koszty diklofenaku sodu w przeliczeniu na 1 pacjenta wynoszą [redacted] za 1 opakowanie. W wariantcie podstawowym pacjent zużyje 5 opakowań na 1 cykl leczenia, a zatem jego koszty wyniosą [redacted]. Natomiast w wariantcie maksymalnym zakładającym zużycie 8 g/dobę pacjent zużyje 21 opakowań na 1 cykl leczenia, a zatem jego koszty wyniosłyby wówczas [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował *mechanizm w postaci wprowadzenia pierwszego odpowiednika do grupy limitowej „1035.0 Rituximabum”, którego wprowadzenie uwolniłoby środki publiczne w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji leku Solacutan*. Aktualnie na wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych w grupie 1035.0 znajdują się trzy produkty:

- MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. po 11,7 ml;
- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.a 10 ml;
- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 50 ml.

Założenie wnioskodawcy oparto na mechanizmie określonym w Ustawie refundacyjnej w art. 13 pkt. 6, zgodnie z którym: *urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* oraz fakcie, iż ww. leki są finansowane ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – program lekowy. Zgodnie informacją przedstawioną w przedłożonej AR, z uwagi na wygaśnięcie praw ochrony patentowej dla preparatu MabThera, refundacja odpowiednika dla powyższego leku rozpoczęłaby się w marcu 2017 r.

AR przeprowadzono w horyzoncie czasowym tożsamym z tym przyjętym w ramach AWB. W analizie wykorzystano liczbę zrefundowanych opakowań rytuksymabu w okresie od stycznia 2013 r. do grudnia 2015 r. na podstawie danych NFZ i wykonano prognozę wartości sprzedaży na lata 2016-2018 za pomocą logarytmicznej linii trendu. Przyjęto, że w pierwszym roku odpowiednik przejmie 20% udziałów z uwzględnieniem zakładanego terminu wprowadzenia refundacji, natomiast w drugim roku 30%.

Wnioskodawca oszacował, iż przedstawiony w analizie racjonalizacyjnej mechanizm, w którym do grupy limitowej 1035.0 zostanie wprowadzony pierwszy odpowiednik, prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. 55 mln PLN, które znacząco przewyższają oszacowane maksymalne wydatki inkrementalne wynikające z refundacji leku Solacutan wykazane w AWB wynoszące w kolejnych latach refundacji ok. 20,63 mln zł oraz 28,70 mln zł.

Tabela 54. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Parametr	Scenariusz „istniejący” (zł)		Scenariusz „nowy” (zł)	
	2017	2018	2017	2018
Całkowite koszty na refundację leku MabThera	210 941 252	216 501 547	201 798 853	207 118 225
Całkowite koszty na refundację pierwszego odpowiednika	0	0	25 906 395	47 867 830
Łącznie porównywane scenariusze	427 442 799		482 691 303	
Inkrementalne wydatki (+)/ oszczędności (-)	-		- 55 248 504	

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Solacutan (diklofenak sodu) we wskazaniu: 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in.:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.02.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Solacutan, Solaraze, diclofenac. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dla wnioskowanej technologii medycznej, a jedynie 1 rekomendację negatywną dla produktu leczniczego Solaraze, który jest odpowiednikiem leku Solacutan. Powyższa rekomendacja zwraca głównie uwagę na niewielką korzyść zdrowotną po zastosowaniu leku w populacji chorych na rogowacenie słoneczne oraz na istnienie innych, skuteczniejszych form leczenia. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla leku Solaraze (3% diklofenak sodu w żelu)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2009	Miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego	Rekomendacja negatywna dla refundacji produktu leczniczego Solaraze w leczeniu rogowacenia słonecznego. <u>Uzasadnienie:</u> Chorobowość związana z rogowaceniem słonecznym jest wysoka, jednak obciążenie dla zdrowia publicznego niewielkie, ze względu iż ogniska rogowacenia rzadko przekształcają się w raka epidermoidalnego. Ponadto istnieją inne formy leczenia. Nie ma także dostępnych danych dotyczących poprawy jakości życia pacjentów po zastosowaniu leku. Rzeczywista korzyść z zastosowania żelu Solaraze jest niewystarczająca, aby umieścić powyższy produkt leczniczy na liście leków refundowanych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy


*Pogrubieniem zaznaczono kraje o zbliżonym poziomie do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym lek Solacutan jest niedostępny w żadnym z krajów UE i EFTA. W przedstawionych przez wnioskodawcę raportach HTA zamieszczono dodatkowo informację, iż 3% diklofenak sodu w postaci żelu refundowany jest w 9 krajach: Wielkiej Brytanii, Australii, Szwecji, Szwajcarii, Hiszpanii, Austrii, Niemczech, Irlandii, z czego jeden o zbliżonym do Polski PKB *per capita* - Portugalii. Należy zaznaczyć, że powyższe decyzje refundacyjne podjęte zostały dla innego produktu leczniczego, który jest jedynie odpowiednikiem dla wnioskowanej technologii medycznej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 57. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>„Rozwój ognisk rogowacenia słonecznego (AK) wiąże się z uszkodzeniem DNA keratynocytów pod wpływem UVR. Początkowo powstają liczne fotoprodukty, a następnie w wyniku niewydolności mechanizmów naprawy DNA dochodzi do mutacji w białkach supresorowych i regulatorowych, których obecność sprzyja powstawaniu ognisk AK, a następnie ich progresji do raka kolczystokomórkowego (SCC). W badaniach nad patogenezą AK jednoznacznie wykazano, że AK jest początkową formą i inicjuje pewną sekwencję zmian chorobowych powstających w obrębie słonecznie uszkodzonej skóry. Warto podkreślić, że zmiany typu AK mogą ulec samoistnej regresji, pozostać w niezmienionej formie przez wiele lat albo ulec progresji do SCC. SCC stanowi poważny problem epidemiologiczny i kliniczny nie tylko w Polsce, ale i na całym Świecie (dane z USA populacja ok. 320 mln -> 58 000 000 przypadków AK -> 1 000 000 przypadków SCC -> 8 800 zgonów).”</p>	<p>„Brak uzasadnienia.”</p>	<p>„Terapia ta, lub przynajmniej któraś inna podobna używana i zarejestrowana do leczenia obszaru zagrożenia nowotworowego (OZN) powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • „50% skuteczność w leczeniu zmian subklinicznych po 28 dniach od ukończenia terapii • 58% skuteczność w leczeniu obszaru zagrożenia nowotworowego (OZN) po 30 dniach od ukończenia terapii • 79% skuteczność w leczeniu OZN po roku od ukończenia terapii • Dwukrotnie większa skuteczność w terapii kombinowanej (kriochirurgia + diclofenac 30mg/g w porównaniu do kriochirurgii)” 	<p>„Nie dotyczy.”</p>	<p>„Uważam za zasadne objęcie refundacją terapii Solacutanem (diclofenacum natricum) we wskazaniach miejscowego leczenia wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. Według mojej opinii jest to obiecująca, nowa metoda terapeutyczna poszerzająca możliwości dotychczasowego leczenia. Nie objęcie refundacją tej metody przyczyni się do ograniczenia możliwości leczenia dla tych pacjentów.”</p>

11.2. **Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

W procesie przygotowywania analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.01.2017 r., znak PLR.4600.2103.2016.JM (data wpływu do AOTMiT 05.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Solacutan (diklofenak sodu) we wskazaniu 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.

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Problem zdrowotny

Rogowacenie słoneczne (ICD-10: L.57.0) to nawarstwienia hiperkeratotyczne ściśle przylegające do skóry, które powstają w miejscach działania promieni słonecznych, przez co najczęściej występują na skórze głowy, ramion, dłoni, tułowia i karku. Choroba rozwija się najczęściej z powodu przewlekłych naświetlań promieniami słonecznymi, a zwłaszcza promieniami rumieniowoczerwymi (290-320 nm). Zmiany w rogowaceniu słonecznym bardzo rzadko są zmianami pojedynczymi. Wczesne ogniska rogowacenia słonecznego najlepiej wykrywa się poprzez badanie palpacyjne – są wyczuwalne jako małe, szorstkie plamy. Są one bezobjawowe, aczkolwiek może towarzyszyć im świąd. Zmiany skórne występujące powyżej strefy błony podstawnej naskórka nazywane są rakiem kolczystokomórkowym in situ. W chwili przejścia do skóry właściwej powodują powstanie inwazyjnego raka kolczystokomórkowego. W okresie rocznej obserwacji u chorych stwierdza się 1% konwersji do inwazyjnego raka, a po 10 latach od 10% do 20%. Na rozwój nowotworu wskazują objawy takie jak powiększenie wykwitu, pojawienie się nacieczenia podstawy, skłonność do powstawania nadżerek lub powierzchownego rozpadu i niewielkiego krwawienia. Występowanie choroby najczęściej obserwuje się w populacji osób rasy kaukaskiej, natomiast wśród osób rasy czarnej występuje bardzo rzadko. Zwiększenie zachorowalności postępuje wraz z wiekiem – u 55% mężczyzn i 37% kobiet w wieku 65-74 lat, szczególnie u osób z dużą ekspozycją na promieniowanie słoneczne. Istnieje wiele możliwości leczenia rogowacenia słonecznego, które uzależnione jest od ilości i rozległości zmian, głębokości naciekania, utkania histologicznego oraz stanu ogólnego pacjenta. W przypadku rogowacenia słonecznego najważniejsza jest profilaktyka, czyli stosowanie możliwie najmocniejszej osłony przed promieniami słonecznymi oraz unikanie nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca podał informację, że odpowiednim komparatorem dla 3% diklofenaku sodu w żelu będzie placebo (PLC) i/lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w postaci maści recepturowej zawierającej w swoim składzie m.in. kwas salicylowy i mocznik. Analitycy Agencji zgadzają się ze stwierdzeniem, iż maść recepturowa jest właściwym refundowanym komparatorem w leczeniu rogowacenia słonecznego (AK) w warunkach polskich, jednak nie należy traktować tej technologii medycznej jako placebo. Wynika to z faktu, iż kwas salicylowy ma działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe, a stosowany miejscowo działa odkażająco, keratolitycznie (złuszczająco) i keratoplastycznie (modeluje odnowę naskórka). Mocznik, w zależności od stężenia, ma działanie od nawilżającego aż po silnie złuszczające.

Zarówno eksperci jak i wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie krioterapii w leczeniu AK, aczkolwiek głównie w przypadku pojedynczych zmian. Dla wielu ognisk rogowacenia słonecznego zaleca się terapię miejscową z wykorzystaniem 5-fluorouracylu, imikwimodu czy też mebutynianu ingenolu, które mają postać kremu/żelu i są bardziej skutecznymi interwencjami niż diklofenak. W chwili obecnej powyższe technologie lekowe są nier refundowane w Polsce.

Istotną kwestią w wyborze komparatora jest również brak leczenia. Zgodnie z opisem choroby oraz jej przebiegiem rogowacenie słoneczne dotyczy osób starszych i jest wyłącznie zmianą o charakterze estetycznym. Rak kolczystokomórkowy, który może się rozwinąć w 1% przypadków jest łatwo leczoną zmianą poprzez wycięcie chirurgiczne. Ponadto, wiele chorych (nawet ponad 90% osób w Polsce) jest nieświadomych swojej choroby, co wskazuje na małe znaczenie omawianego zagadnienia dla pacjentów. Jednocześnie można przypuszczać, że w przypadku objęcia refundacją diklofenaku sodu, a więc pojawienia się ogólnodostępnej

refundowanej metody leczniczej, liczba pacjentów leczonych wzrośnie. Tym samym oceniana technologia będzie stosowana w miejsce braku jakiegokolwiek terapii w chwili obecnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna przedłożona przez wnioskodawcę opiera się na 3 badaniach RCT (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo diklofenaku sodu względem placebo w postaci kwasu hialuronowego. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność diklofenaku sodu względem kwasu hialuronowego w zakresie większości ocenianych punktów końcowych, tj. całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, ocena ogólnych korzyści z leczenia według pacjenta/badacza, czy też histologiczna odpowiedź na leczenie. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla wyników dotyczących śmiertelności, jednak w grupie stosującej diklofenak odnotowano 3 zgony, a w grupie placebo żadnego.

W badaniach nie oceniano działania przeciwnowotworowego diklofenaku, tj. ile zmian przekształciło się w nowotwory złośliwe, a więc nie można wnioskować o jego skuteczności w tym zakresie. W badaniu *Stockfleth 2011*, oprócz grupy stosującej placebo i diklofenak sodu, badano także grupę stosującą 5-fluorouracyl i wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść 5-fluorouracylu względem diklofenaku, a zatem analizowany preparat należy uznać jako terapię mniej skuteczną. W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie analizowano punktów końcowych dotyczących jakości życia, jednak odnaleziono publikację *Pflugfelder 2012*, w której u 52% pacjentów stwierdzono brak wpływu na jakość życia codziennego, a u 33% niewielki wpływ, a więc choroba w ponad połowie przypadków w ogóle nie wpływa na jakość życia pacjentów. Wnioskodawca wykonał także analizę skuteczności praktycznej na podstawie trzech badań obserwacyjnych *Nelson 2004, Maltusch 2011* oraz *Ortonne 2004*. We wszystkich badaniach odnotowano redukcję liczby zmian AK, a korzystne efekty zdrowotne po zastosowaniu analizowanej technologii medycznej obserwowano u siebie około 50% populacji docelowej, a więc skuteczność diklofenaku sodu w leczeniu AK jest ograniczona. Wyniki analizy skuteczności praktycznej są zbieżne z wynikami z analizy skuteczności eksperymentalnej.

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie oceny bezpieczeństwa istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej zaobserwowano dla następujących punktów końcowych: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych, wysypka, sucha skóra, rumień oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. W grupie PLC odnotowano częstsze występowanie działań niepożądanych, podrażnienie oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze, a różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Należy także zwrócić uwagę na nawrotowy charakter choroby, co zostało wykazane w badaniu *Stockfleth 2011* gdzie u ok. 20 osób, zarówno w grupie DIK, jak i PLC, zaobserwowano nawrót choroby. W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa nie odnotowano innych działań niepożądanych, niż te przedstawione w ramach analizy podstawowej. Zgodnie z raportem FDA, zdarzenia niepożądane powodowane przez stosowany miejscowo diklofenak w postaci plastrów i żelu nie różnią się od tych powodowanych przez placebo i są rzadsze niż te powodowane przez doustne NLPZ, a więc ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest minimalne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Oszacowany ICUR dla porównania diklofenaku (Solacutan 30 mg/g) vs BSC w modelu 90- dniowym wyniósł ok. 82 tys. zł/QALY przyjmując perspektywę NFZ oraz ok. 118 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości współczynnika ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 130 002 zł).

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących o wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Oszacowana przez analityków Agencji wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Solacutan, 26 g, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (tj. maść recepturowa stosowana w danym wskazaniu) wynosi około 11,10 zł.

Główne ograniczenia analizy dotyczą przede wszystkim uwzględnienia w analizie ekonomicznej kosztów, które nie są spójne z uzyskanymi w analizie klinicznej efektami. W AE oszacowano i przyjęto koszty stosowania maści recepturowej, natomiast badania włączone do AKL dotyczyły efektów uzyskanych przy użyciu kwasu hialuronowego, będącego podłożem żelu. Ponieważ nie są to tożsame interwencje, przyjęte założenia dotyczące kosztów i efektów klinicznych nie znajdują uzasadnienia.

W analizie przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Przedstawione wykresy analizy probabilistycznej, zarówno dla wariantu z perspektywy wspólnej, jak i NFZ wskazują na równomierny rozrzut wyników po obu stronach progu opłacalności, co oznacza, że ze zbliżonym (ok. 50%) prawdopodobieństwem technologia jest nieopłacalna/opłacana kosztowo. Na uwagę zasługuje jednak ok. połowa wyników w II ćwiartce wykresu, co oznacza, że DIK jest technologią w połowie symulacji gorszą (mniej skuteczną od BSC) i droższą, a więc nie tylko nieopłacalną kosztowo lecz również zdominowaną. Ponadto, analiza wykazała, że terapia DIK jest droższa od BSC w około 99% otrzymanych wyników.

W związku z powyższym wiarygodność przedstawionych wyników analizy ekonomicznej jest ograniczona.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wnioskodawcy uzyskane dla perspektywy NFZ wskazują, iż podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Solacutan spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 20,63 mln zł i 28,70 mln zł (min: 13,57 mln zł i 18,5 mln zł; max: 25,97 mln zł i 35,07 mln zł) odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, a roczny nakład finansowy płatnika publicznego w scenariuszu nowym wyniesie [] w pierwszym roku i [] w drugim roku.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na zmianę wyników mają założenia dotyczące maksymalnego dawkowania oraz przyjęcie minimalnych i maksymalnych udziałów w rynku diklofenaku sodu po wprowadzeniu produktu do refundacji.

Główne ograniczenia analizy dotyczą przede wszystkim oszacowania populacji docelowej. Przyjęte kalkulacje należy traktować z dużą ostrożnością.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla wnioskowanej technologii medycznej nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono natomiast 1 rekomendację negatywną (francuską HAS 2009) dla leku Solaraze, w której zwrócono uwagę na niewielką korzyść zdrowotną po zastosowaniu leku w populacji chorych na rogowacenie słoneczne oraz na istnienie innych, skuteczniejszych form leczenia.

13. Źródła

Badania pierwotne

- Colombo 2010 Colombo GL, Chimenti S, Di Matteo S, Fagnoli MC, Frascione P, Silipo V, Peris K. Cost-effectiveness analysis of topical treatments for actinic keratosis in the perspective of the Italian health care system. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 Oct;145(5):573-81.
- Eder 2014 Eder J, Prillinger K, Korn A, et al. „Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria”, *Br. J. Dermatol.* 2014, 171(6): 1415-21
- Elías 2016 Elías I, Ortega-Joaquín N, de la Cueva P, Del Pozo LJ, Moreno-Ramírez D, Boada A, Aguilar M, Mirada A, Mosquera E, Gibbons C, Oyagüez I. Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Ingenol Mebutate Versus Diclofenac 3% and Imiquimod 5% in the Treatment of Actinic Keratosis in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Apr 26.
- Erlendsson 2016 Erlendsson AM, Egekvist H, Lorentzen HF, et al. „Actinic keratosis: a cross-sectional study of disease characteristics and treatment patterns in Danish dermatology clinics”, *Int. J. Dermatol.* 2016, 55(3): 309-16
- Gholam 2015 P. Gholam, C. Fink, I. Bosselmann, A.H. Enk, Retrospective analysis evaluating the effect of a keratolytic and physical pretreatment with salicylic acid, urea and curettage on the efficacy and safety of photodynamic therapy of actinic keratoses with methylaminolaevulinate, *J EADV* 2016, 30, 619–623, DOI: 10.1111/jdv.13449.
- Maltusch 2011 Maltusch A, R+Äwert-Huber J, Matthies C, Lange-Asschenfeldt S, Stockfleth E. Modes of action of diclofenac 3%/hyaluronic acid 2.5% in the treatment of actinic keratosis. *JDDG J German Soc Dermatol* 2011;9(12):1011-7.
- Naldi 2006 Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, et al. „Prevalence of Actinic Keratoses and Associated Factors in a Representative Sample of the Italian Adult Population”, *Arch. Dermatol.* 2006, 142(6): 722-6
- Nelson 2004 Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol* 2004 Jul;3(4):401-7.
- Nisticò 2016 Nisticò S, Torchia V, Gliozzi M, Bottoni U, Del Duca E, Muscoli C. Pharmacoeconomy of drugs used in the treatment of actinic keratoses. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016 May 11.
- Ortonne 2004 Ortonne JP. Actinic keratoses: Efficacy, acceptability and compliance of a topical treatment with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Nouv Dermatol* 2004;23(8):490-6.
- Pflugfelder 2012 Pflugfelder A1, Welter AK, Leiter U, Weide B, Held L, Eigentler TK, Dirschka T, Stockfleth E, Nashan D, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jan; 26(1):48-53.
- Rivers 2002 Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol.* 2002 Jan;146(1):94-100.
- Rycombel 2014 Rycombel, Anna, Katarzyna Lomper, and Izabella Uchmanowicz. "Adherence i compliance w leczeniu nadciśnienia tętniczego." *Arterial Hypertens* 18 (2014): 151-158.
- Schaefer 2014 Schaefer I, Augustin M, Spehr C, et al. „Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany-analysis of multisource data”, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2014, 28(3): 309-13
- Soini 2015 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.
- Stockfleth 2011 Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1101-8.
- Tolley 2016 Tolley K, Kemmett D, Thybo S, Nasr R, Smethurst H. A cost-utility analysis of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratosis: a Scottish perspective. *Eur J Health Econ.* 2016 Apr;17(3):287-304.
- Wolf 2001 Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2001 Nov;40(11):709-13.
- Zane 2014 Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Calzavara-Pinton PG. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *British Journal of Dermatology* 2014; 170(5): 1143-1150.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

(REAKT) Working Group 2014	Hofbauer, Günther, et al. "Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin." Swiss Med Wkly 144 (2014): w14026.
BAD 2017	Berker, D., McGregor, J. M., Mohd Mustapa, M. F., Exton, L. S., & Hughes, B. R. (2017). British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. British Journal of Dermatology, 176(1), 20-43.
HAS 2009	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 , 27.02.2017 r.
ILDS/EDF 2015	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
NCCN 2014	Bichakjian, Christopher K., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology "Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancer", Version 2.2014. National Comprehensive Cancer Network.
Włodarkiewicz 2014	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.

Pozostałe publikacje

Burgdorf 2011	Sterry W., Stockfleth E., Rak kolczystokomórkowy. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., Braun-Falco. Dermatologia, Wyd. 2, Tom III, Lublin: Wydawnictwo Czelej, 2011:1381-1384.
ChPL Solacutan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Solacutan (diklofenak sodu) (08.2016 r.)
Dreno 2014	Dreno B., Amici JM, Basset-Saguin N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management od actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeamTM expert clinicians, JEADV 2014; 1141-1149.
Jabłońska 2008	Jabłońska S., Majewski S., Stany przedrakowe i raki <i>in situ</i> . W: Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową, Wyd. 1, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008:387-390.
Kostowski 2008	Kostowski W., Herman Z.S., Farmakologia. Podstawy farmakoterapii, Tom I, Wyd. III, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008.
Mittelbronn 1998	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.
Podlewski 2010	Podlewski J., Chwalibogowska-Podlowska A., Leki współczesnej terapii, Tom I, Wydanie XX, Warszawa, Wydawnictwo Medical Tribune Polska, 2010.
Rosenthal 2009	Cefalu C.A., Nesbitt L., Częste schorzenia skóry u osób w starszym wieku. W: Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, Wyd. 1, Lublin: Wydawnictwo Czelej, 2009:614-615.
Włodarkiewicz 2014	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.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database	Canada Vigilance – Summary of Reported Adverse Reactions – diclofenac natrium. Canada Vigilance – Summary of Reported Adverse Reactions – diclofenac sodium. http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-rechercheei/index-eng.jsp , 23.02.2017 r.
DAEN	Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration, Database of Adverse Event Notifications – medicines. Medicine summary - Solaraze (Diclofenac Sodium). http://apps.tga.gov.au/PROD/DAEN/daen-entry.aspx , 22.02.2017 r. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration, Safety Review of Diclofenac, Version 2.1, October 2014. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicines-review-safety-diclofenac.pdf , 22.02.2017 r.
FDA	Class of Nonsteroidal AntiInflammatory Drugs (NSAIDs). Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER); May 2016. https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm505586.htm , 22.02.2017 r. https://www.druginformer.com/search/drug_brand_detail/solaraze/actinic%20keratosis/ , 22.02.2017 r.

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych VI.2
Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Solacutan
przeznaczone do publicznej wiadomości.
- URPL Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen, Public Assessment Report. Scientific discussion.
Solacutan 3 % Gel, DICLOFENAC NATRIUM, AT/H/0519/001/DC, 01.09.2016.
http://mri.cts-mrp.eu/download/AT_H_0519_001_PAR.pdf, 22.02.2017 r.
- WHO <http://www.vigiaccess.org/>, 23.02.2017 r.

14. Załączniki

Raporty HTA wnioskodawcy

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDACTED], 2016 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDACTED], 2016 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDACTED], 2016 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDACTED], 2016 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Solacutan (diklofenak sodu) stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego, [REDACTED], 2016 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Solacutan (diklofenak sodu) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4350.1.2017.AR.2

Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	Search (((((((Cryotherapy[Title/Abstract]) OR Cryotherapies[Title/Abstract]) OR "Cold Therapy"[Title/Abstract]) OR "Cold Therapies"[Title/Abstract]) OR "ice therapy"[Title/Abstract])) OR (((((((("Salicylic Acid"[Title/Abstract]) OR "o-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "o Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "ortho-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "ortho Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "2-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "2 Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]))) AND (((((((("actinic keratosis"[Title/Abstract]) OR "keratosis senilis"[Title/Abstract]) OR "keratosis solaris"[Title/Abstract]) OR "senile keratosis"[Title/Abstract]) OR "solar keratosis"[Title/Abstract]) OR "Actinic Keratoses"[Title/Abstract]) OR Actinic[Title/Abstract]) OR Keratosis[Title/Abstract]) OR Keratoma[Title/Abstract])	171
#4	Search (((((((("actinic keratosis"[Title/Abstract]) OR "keratosis senilis"[Title/Abstract]) OR "keratosis solaris"[Title/Abstract]) OR "senile keratosis"[Title/Abstract]) OR "solar keratosis"[Title/Abstract]) OR "Actinic Keratoses"[Title/Abstract]) OR Actinic[Title/Abstract]) OR Keratosis[Title/Abstract]) OR Keratoma[Title/Abstract]	8879
#3	Search (((((((Cryotherapy[Title/Abstract]) OR Cryotherapies[Title/Abstract]) OR "Cold Therapy"[Title/Abstract]) OR "Cold Therapies"[Title/Abstract]) OR "ice therapy"[Title/Abstract])) OR (((((((("Salicylic Acid"[Title/Abstract]) OR "o-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "o Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "ortho-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "ortho Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "2-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "2 Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract])	17033
#2	Search (((Cryotherapy[Title/Abstract]) OR Cryotherapies[Title/Abstract]) OR "Cold Therapy"[Title/Abstract]) OR "Cold Therapies"[Title/Abstract]) OR "ice therapy"[Title/Abstract]	6517
#1	Search (((((((("Salicylic Acid"[Title/Abstract]) OR "o-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "o Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "ortho-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "ortho Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "2-Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]) OR "2 Hydroxybenzoic Acid"[Title/Abstract]	10589

Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp salicylic acid/	25122
2	o-Hydroxybenzoic Acid.ab,kw,ti.	46

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
3	ortho-Hydroxybenzoic Acid.ab,kw,ti.	5
4	2-Hydroxybenzoic Acid.ab,kw,ti.	224
5	1 or 2 or 3 or 4	25300
6	exp cryotherapy/	46982
7	Cryotherapies.ab,kw,ti.	31
8	Cold Therapy.ab,kw,ti.	453
9	Cold Therapies.ab,kw,ti.	34
10	ice therapy.ab,kw,ti.	170
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	47266
12	exp actinic keratosis/ or exp hyperkeratosis/ or exp actinic porokeratosis/	20133
13	keratosis senilis.ab,kw,ti.	16
14	keratosis solaris.ab,kw,ti.	2
15	senile keratosis.ab,kw,ti.	76
16	solar keratosis.ab,kw,ti.	550
17	Actinic Keratoses.ab,kw,ti.	3990
18	Actinic.ab,kw,ti.	13788
19	Keratosis.ab,kw,ti.	12817
20	Keratoma.ab,kw,ti.	208
21	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	35525
22	5 or 11	72078
23	21 and 22	1668

Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	salicylic acid	791
#2	o-Hydroxybenzoic Acid	1
#3	ortho-Hydroxybenzoic Acid	0
#4	2-Hydroxybenzoic Acid	2
#5	#1 or #2 or #3 or #4	793
#6	cryotherapy	1359
#7	Cryotherapies	2
#8	Cold Therapy	3206

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Cold Therapies	383
#10	ice therapy	705
#11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	4809
#12	#5 or #11	5548
#13	actinic keratosis	419
#14	keratosis senilis	2
#15	keratosis solaris	0
#16	senile keratosis	3
#17	solar keratosis	30
#18	Actinic Keratoses	284
#19	Actinic	539
#20	Keratosis	528
#21	Keratoma	2
#22	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	648
#23	#12 and #22	85

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Informacje wstępne:

- W analizie nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów rekomendacji oraz ekspertów, których opinie zostały zamieszczone w raporcie;

Analiza problemu decyzyjnego:

- W analizie nie uwzględniono wszystkich wytycznych postępowania medycznego. Wyjaśnienie: w analizie uwzględniono 5 rekomendacji klinicznych, przy czym analitycy Agencji odnaleźli i uwzględnili dodatkowo 1 rekomendację National Comprehensive Cancer Network 2014;
- Nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami. Wyjaśnienie: istnieje wiele możliwości terapii rogowacenia słonecznego, które mają lepszą skuteczność od diklofenaku sodu, w związku z powyższym należałoby uwzględnić je jako dodatkowe komparatory;
- Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL i AE. Wyjaśnienie: W AKL przyjęto jako komparator PLC (kwas hialuronowy), natomiast w AE BSC (maść recepturowa zawierająca kwas salicylowy i mocznik);

Analiza ekonomiczna:

- Wykazano niespójność wyników pochodzących z AKL z uwzględnionymi w AE (biorąc pod uwagę przyjęty komparator);
- Do oceny wyników zdrowotnych związanych z naturalnym przebiegiem choroby nie użyto danych dotyczących efektywności praktycznej.