



Rekomendacja nr 21/2017

z dnia 27 marca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Solacutan, diclofenacum natricum, żel, 1 tuba po 26 g,
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**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Solacutan, Diclofenacum natricum, żel, 1 tuba po 26 g, EAN 5909991289652 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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Zgodnie z praktyką kliniczną, komparatorem dla diklofenaku w warunkach polskich jest najlepsze leczenie wspomagające, czyli maść recepturowa zawierająca kwas salicylowy oraz mocznik. Należy zauważyć, że w ramach analizy problemu decyzyjnego w przedłożonych analizach poprawnie zdefiniowano komparator. Jednak w ramach analizy klinicznej oceniana technologia została porównana do kwasu hialuronowego, stosowanym jako placebo. Tym samym analiza kliniczna nie umożliwia porównania efektywności ocenianej technologii z opcjonalną, stosowaną w warunkach polskich, co jest jej najistotniejszym ograniczeniem.

Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki skuteczności klinicznej wskazują one na istotnie statystycznie większą skuteczność diklofenaku sodu względem kwasu hialuronowego, w zakresie m.in. całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, oceny ogólnych korzyści z leczenia według pacjenta/badacza, czy też histologicznej odpowiedzi na leczenie. Wyniki analizy skuteczności praktycznej są zbieżne z wynikami z analizy skuteczności eksperymentalnej.



Należy mieć również na uwadze, że w ramach analizy skuteczności nie badano jakości życia. Natomiast w zakresie analizy bezpieczeństwa odnotowano istotnie statystyczne różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej dla punktów końcowych: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, wysypka, suchość skóry, rumień oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Analiza ekonomiczna wykazała, że oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wynosi ok. 82 tys. zł/QALY przyjmując perspektywę płatnika publicznego oraz ok. 118 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta. Istotne jest jednak, że analiza została przeprowadzona dla porównania diklofenaku z maścią recepturową (mocznik i kwas salicylowy) dla którego nie przedstawiono wyników analizy klinicznej. Tym samym brak jest uzasadnienia dla przyjętych założeń dotyczących efektów klinicznych i kosztów stosowania danych preparatów.

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

Analiza wpływu na budżet obarczona jest niepewnością związaną z wielkością populacji oraz faktycznym zużyciem leku. 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. Brak jest możliwości wyraźnej kontroli liczby zmian, przy których lek rzeczywiście będzie pacjentom przepisywany. Wnioskowane wskazanie obejmuje zmiany rogowacenia słonecznego wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego, czyli szersze powierzchnie skóry, co wiąże się z większym zużyciem preparatu, niż w przypadku pojedynczych zmian.

Diklofenak sodu w żelu nie jest innowacyjną technologią, a przedstawiona cena jest relatywnie wysoka, jeśli porówna się ją z obecnymi na rynku produktami leczniczymi do stosowania miejscowego, zawierającymi tę substancję czynną.

Wobec powyższego, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane byłoby wprowadzenie RSS, który ograniczałby niekontrolowane wydatki płatnika w przypadku znacznego zużycia leku, np. w postaci porozumienia w oparciu o wolumen sprzedaży (ang. *volume-based agreement*).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Solacutan, Diclofenacum natricum, żel, 1 tuba po 26 g, EAN 5909991289652 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, z proponowaną ceną zbytu netto [] zł.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności 30%. Wnioskodawca zwraca się o utworzenie nowej grupy limitowej. Nie przedstawił instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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.

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 powierzchniowego rozpadu i niewielkiego krwawienia. W rogowaceniu słonecznym obserwuje się samoistne remisje zmian u ok. 15-25% przypadków na rok.

Zwiększenie zachorowalności postępuje wraz z wiekiem – zmiany stwierdza się u 55% mężczyzn i 37% kobiet w wieku 65-74 lat. 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%.

Brak jest krajowych danych epidemiologicznych, choć niektórzy eksperci szacują, że w Polsce zdiagnozuje się 711 052 pacjentów (dane GUS na lata 2017-2019). 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.

Alternatywna technologia medyczna

Międzynarodowe rekomendacje kliniczne wymieniają możliwość stosowania diklofenaku we wnioskowanym wskazaniu, jednak zazwyczaj na dalszych miejscach z niższą siłą zaleceń w stosunku do 5-fluorouracylu, imikwimodu czy mebutynianu ingenolu.

W polskiej praktyce klinicznej w leczeniu rogowacenia słonecznego stosowane i refundowane są przede wszystkim zabiegi wykonywane w ramach świadczeń ambulatoryjnych: krioterapia, elektrokoagulacja, laseroterapia oraz wycięcie zmian. Pozostałe technologie medyczne to: terapia fotodynamiczna, 5-fluorouracyl, imikwimod, mebutynian ingenolu lub tretynoina.

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 brak jest produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego finansowanych ze środków publicznych.

Właściwym komparatorem dla diklofenaku w warunkach polskich, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych jest najlepsze leczenie wspomagające, czyli maść recepturowa zawierająca kwas salicylowy oraz mocznik.

Opis wnioskowanego świadczenia

Solacutan (diklofenak sodu, DIK) (30 mg/g) jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Mechanizm działania diklofenaku w leczeniu rogowacenia słonecznego nie jest znany.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Solacutan, zarejestrowane wskazanie obejmuje miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy.

Wnioskowane wskazanie nieznacznie różni się od wskazania rejestracyjnego: dotyczy węższej populacji (pacjentów, u których występuje minimum 5 ognisk rogowacenia słonecznego).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii przeprowadzono na podstawie 3 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 2 badań porównujących 3% diklofenak sodu z kwasem hialuronowym:
 - *Wolf 2001* - hipoteza: autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej; ocena w skali Jadad: 3/5 punktów (brak opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia); populacja: grupa DIK: 59, grupa PLC: 59; okres leczenia: 90 dni + follow up: 30 dni;
 - *Rivers 2002* - hipoteza: autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej; ocena w skali Jadad: 3/5 punktów (braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia), populacja: grupa DIK: 48, grupa PLC: 49; okres leczenia: 60 dni + follow-up: 30 dni;
- 1 badania porównującego 3% diklofenak sodu z dwoma komparatorami: 0,5% 5-fluorouracylu+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:
 - *Stockfleth 2011* - hipoteza: autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej; ocena w skali Jadad: 5/5 punktów; populacja: grupa DIK: 185; grupa PLC: 98, grupa FU: 187, okres leczenia: do momentu całkowitego usunięcia zmian lub do max.12 tyg. + follow-up: 8 tyg., 6 m-cy, 12 m-cy.

Analizę skuteczności praktycznej stosowania diklofenaku przeprowadzono na podstawie badań obserwacyjnych (interwencja: 3% DIK dwa razy dziennie):

- *Nelson 2004* - wieloośrodkowe badanie IV fazy typu *open-label*; populacja: 76 osób; okres obserwacji: 120 dni; ocena w skali NICE: 8/8;
- *Maltusch 2011* - badanie prospektywne; populacja: 20 osób; okres obserwacji: 90 dni; ocena w skali NICE 6/8;
- *Ortonne 2004* - badanie retrospektywne; populacja: 334 osoby; okres obserwacji: 3 miesiące; ocena w skali NICE:5/8.

W zakresie punktów końcowych dotyczących jakości życia uwzględniono:

- publikację *Pflugfelder 2012* – nie włączoną do analizy głównej z powodu nie spełnienia predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, jednak uwzględnioną z uwagi na prezentowane wyniki dla populacji 418 chorych, których przebadano za pomocą kwestionariusza Dermatologii Life Quality Index (DLQI¹), zawierającego 10 pytań dotyczących wpływu choroby i leczenia na codzienną aktywność, osobiste relacje oraz życie zawodowe w przeciągu ostatniego tygodnia.

¹ 0-1 = brak wpływu na życie pacjenta, 2-5 = mały efekt, 6-10 = umiarkowany efekt, 11-20 = bardzo duży efekt, 21-30 = bardzo (extremely) duży efekt;

Skuteczność kliniczna

Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść badanej interwencji (DIK) nad PLC raportowano w zakresie następujących parametrów:

- całkowita odpowiedź na leczenie:
 - prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej czystości skóry w ocenie wg kryteriów CLNS² było 2,5 razy wyższe w grupie stosującej DIK, metaanaliza wyników wskazała korzyść względną wynoszącą RB³ (95% CI) =2,50 (1,72; 3,62), NNT⁴ (95% CI) =5 (4; 8);
 - prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej czystości skóry dla zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym wg TLNS⁵ w grupie stosującej DIK było 2,7 razy większe, metaanaliza wyników wskazała RB (95% CI) =2,70 (1,66; 4,38), NNT (95% CI) =4 (3; 7);
- częściowa odpowiedź na leczenie (wyleczenie ≥75% zmian AK):
 - ≥75% wg CLNS – odnotowano ponad 1,8 krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie DIK, metaanaliza wyników wskazała RB (95% CI) =1,84 (1,36; 2,48) NNT (95% CI) =4 (3; 7);
 - ≥75% wg TLNS – odnotowano prawie 1,8 krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie DIK, metaanaliza wyników wskazała RB (95% CI) = 1,78 (1,34; 2,36) NNT (95% CI) = 4 (3; 7);
- histologiczna odpowiedź na leczenie - odsetek pacjentów z brakiem zmian o charakterze rógowacenia słonecznego był o ponad 30% większy w grupie DIK, RB (95% CI) =1,32 (1,01; 1,72) NNT (95% CI) = 8 (4; 100);
- ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta lub lekarza (ocena całkowitej poprawy zmian AK, PGII⁶/IGII⁷ = 4) wykazano:
 - ok. 2,6 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy w grupie DIK względem PLC dla PGII, metaanaliza wyników wskazała RB (95% CI) =2,58 (1,52; 4,39) NNT (95% CI) = 5 (3; 9);
 - ok. 2,7 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy w grupie DIK względem PLC dla IGII, metaanaliza wyników wskazała RB (95% CI) = 2,67 (1,61; 4,43) NNT (95% CI) 4 (3; 8);
 - przy ocenie korzyści z leczenia (*Stockfleth 2011*) dla wyników „bardzo dobry” oraz „dobry”:

² 100% czystość skóry dla wszystkich zidentyfikowanych zmian; ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia (ang. *Cumulative Lesion Number Score*);

³ RB (relative benefit, korzyść względna) iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia danego korzystnego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej;

⁴ NNT (number needed to treat), liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*);

⁵ 100% czystość skóry dla zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym; ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (ang. *Target Lesion Number Score*);

⁶ skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według pacjenta (ang. *Patient Global Improvement Indices*); 7-punktowa skala, od -2 do 4, gdzie najniższy wynik wskazuje na istotne pogorszenie, a najwyższe na całkowitą poprawę;

⁷ skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według badacza (ang. *Investigator Global Improvement Indices*); 7-punktowa skala, od -2 do 4, gdzie najniższy wynik wskazuje na istotne pogorszenie, a najwyższe na całkowitą poprawę;

- wykazano ponad 20% większe prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie DIK w porównaniu do PLC dla PGA⁸; RB (95% CI) = 1,22 (1,04; 1,44), NNT (95% CI) = 7 (4; 25);
- wykazano ponad 30% większe prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie DIK w porównaniu do PLC dla SGA⁹:RB (95% CI) = 1,34 (1,10; 1,65), NNT (95% CI) = 6 (4; 15);
- redukcja liczby zmian AK - we wszystkich trzech badaniach odnotowano redukcję liczby zmian AK – różnica średnich wynosiła odpowiednio:
 - *Wolf 2001*, MD¹⁰ (95% CI) = -1, p=0,019;
 - *Rivers 2002*, MD (95% CI) = -2,8 (-4,12; -1,48), p<0,0001;
 - *Stockfleth 2011*, MD (95% CI) = -1,4, p=0,001;
- wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie oraz nawrót choroby (*Stockfleth 2011*):
 - po 6-ciu miesiącach:
 - efekt leczenia utrzymywał się u ok. 80 osób, w grupie DIK ok. 82 i PLC ok. 86 osób;
 - po 12-tu miesiącach:
 - efekt zdrowotny utrzymywał się również u ok. 80 pacjentów, w grupie DIK ok. 81 i PLC ok. 79 osób;
- nawrót choroby (*Stockfleth 2011*):
 - po 6-ciu miesiącach:
 - a nawrót choroby odnotowano u ok. 14-17 osób, w grupie DIK ok. 17 i PLC ok. 14 osób;
 - po 12-tu miesiącach:
 - a nawrót choroby odnotowano u ok. 20, w grupie DIK 19 i PLC ok. 20 osób.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie parametru:

- śmiertelność.

Skuteczność praktyczna

Wyniki badania *Nelson 2004* wskazują, że:

- całkowite usunięcie wszystkich ognisk AK (CLNS¹¹) odnotowano u 45% pacjentów;
- całkowite usunięcie zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (TLNS¹²) odnotowano u 58% pacjentów;
- częściową odpowiedź na leczenie (rozumianą, jako redukcja $\geq 75\%$ zmian AK) odnotowano odpowiednio u 72% (CLNS) i 85% pacjentów (TLNS);
- znacząca poprawa w ocenie lekarza według kwestionariusza IGII¹³ została zaobserwowana u 42% pacjentów;

⁸ 5-stopniowa skala PGA, w której oceny dokonuje lekarz (ang. Physician's Global Assessment); najniższa ocena w powyższej skali to brak korzyści, natomiast najwyższa – bardzo duże korzyści uzyskane z leczenia;

⁹ 5-stopniowa skala 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;

¹⁰ różnica średnich (mean difference);

¹¹ ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia (ang. *Cumulative Lesion Number Score*);

¹² ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym (ang. *Target Lesion Number Score*);

¹³ skala oceniająca ogólną ocenę korzyści z leczenia według 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;

- całkowita poprawa w ocenie lekarza według kwestionariusza IGII zaobserwowana została u 42% pacjentów.

Wyniki badania *Maltusch 2011* odnoszące się do całkowitej liczby zmian AK, po 90-dniowej terapii DIK mówią, iż łącznie u wszystkich pacjentów (N=20) zaobserwowano zredukowanie liczby zmian ze 165 do 36.

Wyniki badania *Ortonne 2004*, odnoszące się do subiektywnych ocen pacjentów, wskazują, że:

- 89% pacjentów uznało skuteczność diklofenaku sodu i ogólną korzyść z leczenia (po okresie obserwacji, wynoszącym 3 miesiące) jako dobrą, 36% pacjentów stwierdziło, iż jest bardzo zadowolonych z leczenia;

Wyniki publikacji *Pflugfelder 2012*, odnoszące się do oceny wpływu choroby na jakość życia codziennego, prezentują się następująco:

- brak wpływu stwierdzono u 52% pacjentów;
- niewielki wpływ stwierdzono u 33%;
- bardzo duży wpływ zgłosiło 1% badanych;
- duży wpływ zgłosiło 4% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Istotne statystycznie różnice na korzyść DIK w porównaniu z PLC odnotowano dla występowania:

- działań niepożądanych leku ADR¹⁴ (*Stockfleth 2011*) - DIK vs PLC: 63,8% vs 75,5%; ryzyko względne wystąpienia ADR w wyniku zastosowania interwencji było mniejsze o 16% w grupie DIK, RR¹⁵ (95% CI) = 0,84 (0,72; 0,99); NNT (95% CI)= 9 (5; 100);
- podrażnienie (*Stockfleth 2011*) - DIK vs PLC: 38,4% vs 61,2%; ryzyko względne wystąpienia podrażnienia było mniejsze o 37% w grupie DIK, RR (95% CI) = 0,63 (0,49; 0,80);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (*Stockfleth 2011*) - DIK vs PLC: 63,8% vs 75,5%; ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia było niższe o 16% w grupie DIK, RR (95% CI) = 0,84 (0,72; 0,99); NNT(95% CI)= 9 (5; 100).

Na niekorzyść wnioskowanej technologii (w porównaniu do PLC) wskazują istotne statystycznie różnice raportowane w zakresie punktów końcowych:

- rezygnacja z badania ogółem (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) - DIK vs PLC: 11,9% vs 6,8%; ryzyko względne było blisko dwukrotnie większe w grupie DIK, RR (95% CI) = 1,94 (1,08; 3,49); NNH¹⁶ (95%CI) -= 17 (9; 100);
- rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych AEs¹⁷ (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) - DIK vs PLC: 7,2% vs 2,9%; ryzyko względne rezygnacji z powodu AEs było blisko trzykrotnie większe w grupie DIK, RR (95% CI) = 2,90 (1,17; 7,19); NNH (95%CI) = 20 (12; 100);
- wysypka (*Wolf 2001, Rivers 2002*) - DIK vs PLC: 35,8% vs 23,1%; ryzyko względne wystąpienia wysypki było o półtora raza większe w grupie DIK, RR (95% CI) = 1,55 (1,01; 2,37); NNH(95% CI)= 8 (4; 100);
- sucha skóra (*Wolf 2001, Rivers 2002*) - DIK vs PLC: 34,9% vs 18,5%; ryzyko względne

¹⁴ niepożądane działanie leku (*ang. adverse drug reaction*);

¹⁵ ryzyko względne (*ang. relative risk, risk ratio*);

¹⁶ liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego (*ang. number needed to harm*);

¹⁷ zdarzenia niepożądane (*ang. adverse events*);

wystąpienia suchości skóry było prawie dwukrotnie większe w grupie DIK, RR (95% CI) 1,88 (1,17; 3,03); NNH: 7 (4; 20);

- rumień (*Wolf 2001*) - DIK vs PLC: 26% vs 7%; ryzyko względne wystąpienia rumienia było blisko czterokrotnie większe w grupie DIK, RR (95% CI) = 3,81 (1,35; 10,81; NNH: 6 (4; 17);
- zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania (*Wolf 2001*) - DIK vs PLC: 17% vs 3%; ryzyko względne wystąpienia takich zaburzeń było ponad pięciokrotnie większe RR (95% CI) = 5,09 (1,16; 22,22); NNH: 8 (4; 34).

Brak istotności statystycznej różnic porównania DIK vs PLC odnotowano dla występowania następujących parametrów: AEs ogółem, SAEs, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, świąd, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie skóry, owrzodzenie skóry, zaburzenia układu nerwowego ogółem, parestezja, przeczulica, reakcje w miejscu podania ogółem, kontaktowe zapalenie skóry, trądzik, zapalenie, zespół grypowy, zakażenia (infekcje), ból głowy, zaburzenia układu oddechowego ogółem, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia układu moczowo-płciowego, zaburzenia ucha i oka, zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego, zaburzenia układu pokarmowego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Informacje zawarte na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo

Na stronie internetowej Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono dokument o bezpieczeństwie diklofenaku sodu stosowanego miejscowo dotyczącego produktu leczniczego Solacutan, wskazujący na istotne zidentyfikowane ryzyko wystąpienia zdarzeń takich jak: 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-acetoksybenzoesowym (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).

Ogłoszenie na stronie Food and Drug Administration (FDA) w ramach programu MedWatch dotyczy zmiany informacji na temat bezpieczeństwa stosowania zamieszczanych na opakowaniach różnych produktów leczniczych, w tym Solaraze (3% diklofenak sodu w żelu) i wskazuje, że 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.

Informacja FDA z 2005 r., opublikowana na stronie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), dotyczy diklofenaku w postaci żelu stosowanego miejscowo na skórę (0,3% plastry i 1% żel) i wskazuje, 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.

Prescrire w komunikacie z 2004 r. odnoszącym się do stosowania diklofenaku w leczeniu rógowacenia słonecznego informuje, że 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) i 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).

- Zgodnie z informacjami z australijskiej bazy DAEN (Database of Adverse Event Notifications), w latach 1971-2016 liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Solaraze (produkt z tą samą substancją czynną w tym samym stężeniu co Solacutan) prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem wynosiła: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – 29;
- liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem – 17;
- w pozostałych przypadkach - poniżej 3.

W amerykańskiej bazie FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), obejmującej zgłoszenia kierowane przez pacjentów, dostawców i firmy farmaceutyczne, całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla diklofenaku w leczeniu AK wynosi 13 przypadków. W jednym przypadku zgłoszono zgon, w dwóch hospitalizację, a pozostałe zdarzenia niepożądane zostały określone jako „inne”. Baza FAERS ma ograniczenia przede wszystkim w postaci braku informacji czy zgłoszone zdarzenia niepożądane mają związek z leczeniem.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgłoszonych jest 87 005 przypadków działań niepożądanych dla diklofenaku, bez wyszczególnienia czy związane są one ze stosowaniem leku doustnie czy na skórę. Dokument opracowany na podstawie powyższej bazy, opublikowany w 2014 r. przez Australijski Departament Zdrowia przedstawia liczbę m. in. ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących przy stosowaniu diklofenaku na skórę, która wynosiła odpowiednio:

- układ sercowo-naczyniowy (liczba raportów - 106): 32. Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego obejmowały zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, zawał serca oraz dusznicę.
- układ pokarmowy (532): 165. Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego obejmowały krwotoki i owrzodzenia.
- choroby wątroby i dróg żółciowych (20): 18. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby i dróg żółciowych obejmowały zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, uszkodzenie wątroby i zaburzenia czynności wątroby.

W bazie Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database odnaleziono 299 przypadków zgłoszonych w okresie od 1965 r. do 30.09.2016 r. przy wykorzystaniu słowa kluczowego „diclofanac natrium” i 1 714 zgłoszonych zdarzeń przy wykorzystaniu słowa kluczowego „diclofenac sodium”. Odnaleziono 3 zgłoszenia zdarzeń niepożądanych związanych z miejscowym zastosowaniem diklofenaku, które zakończyły się zgonem pacjenta

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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest uwzględnienie komparatora w postaci placebo, tj. kwasu hialuronowego, nie zaś BSC w postaci maści zawierającej kwas salicylowy oraz mocznik (który został wybrany i przedstawiony jako właściwy komparator przez wnioskodawcę w analizie problemu decyzyjnego). Powyższe technologie medyczne znacznie różnią się od siebie mechanizmami działania, więc efekt zdrowotny będzie różny. Założenie wnioskodawcy dotyczące równorzędności tych terapii nie zostało potwierdzone w przedłożonych analizach;
- do badania *Stockfleth 2011* włączano pacjentów z liczbą zmian ≥ 4 , co stanowi szerszą populację, niż ta wskazana we wniosku;
- przeprowadzenie metaanalizy statystycznej nie było możliwe dla wszystkich punktów końcowych ze względu na różną interpretację uwzględnionych parametrów (np. redukcja liczby zmian AK w badaniach *Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*);
- 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 badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie analizowano punktów końcowych dotyczących jakości życia; publikacja *Pflugfelder 2012* zawierająca wyniki dotyczące jakości życia nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu;
- w badaniu *Stockfleth 2011* niewiadoma jest liczebność ogółu obserwowanej populacji w okresie *follow-up*, a więc niemożliwe jest porównanie odsetków pacjentów w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz nawrót choroby;
- okres obserwacji oraz leczenia w badaniach był krótki, przez co brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności długookresowego stosowania diklofenaku w żelu, co znajduje także potwierdzenie w ChPL Solacutan; analogiczna sytuacja dotyczy bezpieczeństwa jego długotrwałego stosowania, w szczególności w kontekście: 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;

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- stopień nasilenia AK w zidentyfikowanych badaniach określano za pomocą różnych skal (Baseline Severity Index – BSI (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*) lub wg skali Olsena (*Stockfleth 2011*)). W opinii ekspertów skala BSI jest zbliżona w opisie do skali Olsena i można by je uznać za równoważne; nie odnaleziono jednak potwierdzenia tej tezy w literaturze tematu;
- w niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników raportowanych przez autorów badań na wartości wprowadzane do metaanaliz, co może wykazać wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów porównując Solacutan (3% diklofenak sodu w postaci żelu) z maścią recepturową (kwas salicylowy + mocznik), podawane przez 90 dni, w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Bezpośrednie koszty medyczne uwzględnione w analizie to koszty diklofenaku sodu w postaci żelu, koszty leczenia wspomagającego (BSC) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie diklofenaku w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Solacutan vs BSC znajduje się poniżej progu opłacalności kosztowej i wyniósł:

- z perspektywy płatnika: 82 288 zł/QALY,
- z perspektywy wspólnej: 118 467 zł/QALY.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej - terapia DIK pozostaje droższa i bardziej efektywna w porównaniu do BSC zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej, a największe zmiany wartości ICUR dla obydwu perspektyw występowały przy założeniach:

- maksymalnego dawkowania leków wynoszącego 8g 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.

Natomiast analiza scenariuszy skrajnych (jednoczesnej zmiany wartości poszczególnych parametrów modelu, przy których następuje znaczne zmniejszenie i zwiększenie współczynnika ICUR) wykazała, że leczenie DIK w porównaniu do BSC przy założeniach:

- „optymistycznych” jest interwencją tańszą i bardziej efektywną zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej;
- „pesymistycznych” DIK jest strategią nieefektywną kosztowo: ICUR = 1 730 309 PLN/QALY perspektywy NFZ oraz ICUR = 2 420 818 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Wyniki 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, że około połowa wyników wskazuje, że DIK jest technologią w połowie symulacji gorszą (mniej skuteczną od BSC) i droższą. Ponadto, analiza wykazała, że terapia DIK jest droższa od BSC w około 99% otrzymanych wyników.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku oszacowana przez wnioskodawcę wynosi:

- 129,84 zł z perspektywy NFZ
- 90,86 zł z perspektywy wspólnej.

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności kosztowej.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają także wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- w analizie klinicznej wnioskodawca wykazał skuteczność DIK w porównaniu do placebo (kwas hialuronowy), zaś w analizie ekonomicznej przeprowadził porównanie z maścią recepturową (BSC), mającą w składzie mocznik i kwas salicylowy. Jak wspomniano wcześniej, refundowanym komparatorem dla diklofenaku w warunkach polskich jest najlepsze leczenie wspomagające, czyli maść recepturowa zawierająca kwas salicylowy oraz mocznik. Biorąc pod uwagę założenia analizy ekonomicznej wnioskodawca zrównał skuteczność placebo z najlepszym leczeniem wspomagającym. Takie założenie o tożsamym efekcie zdrowotnym zastosowania maści recepturowej zawierającej mocznik z kwasem salicylowym oraz kwasu hialuronowego jest niezasadne. Technologie te znacznie różnią się od siebie mechanizmami działania, więc efekt zdrowotny będzie różny. Założenie wnioskodawcy o równości tych terapii nie zostało potwierdzone stosowanymi dowodami;

Wskazanie czy zachodzą 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 (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, oszacowana 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.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych produktu Solacutan we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty diklofenaku sodu w postaci żelu, koszty leczenia wspomagającego, koszty wizyt ambulatoryjnych.

Populację docelową pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia jej refundacją, oszacowano na poziomie: 65 129 w pierwszym i 90 613 osób w drugim roku refundacji.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Solacutan niezależnie od przyjętej perspektywy spowoduje wzrost wydatków (wariant min/max¹⁸):

- z perspektywy płatnika publicznego o 20,63 mln zł (13,57/25,97 mln zł) w pierwszym roku i 28,70 mln zł (18,5/35,07 mln zł) w drugim roku;
- z perspektywy wspólnej o 30,60 mln zł (20,1/38,5 mln zł) w pierwszym roku i 42,57 mln zł (27,5/52 mln zł) w drugim roku.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące:

- maksymalnego dawkowania (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 353-359% w stosunku do stanu podstawowego) oraz
- przyjęcia udziałów w rynku diklofenaku sodu po wprowadzeniu produktu do refundacji na poziomie minimalnym (spadek kosztów inkrementalnych o ok. 67% w pierwszym oraz 50% w drugim roku) i maksymalnym (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 67% w pierwszym oraz ok. 51-54% w drugim roku).

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

Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie chorych za koszty terapii:

¹⁸ oszacowano zależnie od wariantu wielkości populacji docelowej w Polsce w podejściu epidemiologicznym;

- diklofenakiem sodu (30% odpłatność):
 - pacjent zużyje 5 opakowań na 1 cykl leczenia w wariantcie podstawowym, zatem jego koszty wyniosą [redacted]. Koszty diklofenaku sodu w przeliczeniu na 1 pacjenta wynoszą [redacted] za 1 opakowanie.
- maści recepturowych (odpłatność ryczałtowa za leki recepturowe):
 - pacjent zużyje 2 opakowania na 1 cykl leczenia, a zatem ponoszony koszt wyniesie 20,00 zł.

W wariantcie maksymalnym zakładającym zużycie 8 g/dobę pacjent zużyje 21 opakowań na 1 cykl leczenia, a zatem jego koszty wyniosłyby wówczas [redacted].

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ następujące aspekty:

- prawdopodobne wydaje się, że diklofenak sodu przejmie także część udziałów w rynku zajmowanych przez brak leczenia, co nie zostało uwzględnione w analizie;
- wnioskodawca nie zidentyfikował polskich wskaźników epidemiologicznych (w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku); wykorzystano dane z badań na populacji europejskiej, ze szczególnym naciskiem na podobną strefę nasłonecznienia.
- 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; natomiast ilość zużytego leku zależy od powierzchni leczonej skóry (ilości ognisk rogowacenia słonecznego i obszaru zagrożenia nowotworowego); wraz ze wzrostem liczby zmian wzrasta ilość zużytych opakowań leku, a przez to określenie odpłatności pacjenta na poziomie 30% może być niewłaściwe; przy konieczności użycia dawki leku >2,67 g na dobę (powierzchnia wynosząca około 8,2x8,2 cm) refundacja produktu leczniczego Solacutan powinna obowiązywać przy odpłatności ryczałtowej, gdyż miesięczny koszt stosowania leku przekroczy 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę przy odpłatności 30%. Należy zauważyć, iż wiązałoby się to z większymi kosztami dla płatnika publicznego;
- 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.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- wielkości populacji stosującej lek po rozpoczęciu refundacji może być potencjalnie wyższa, gdyż sposób refundacji (refundacja apteczna) powoduje ryzyko, że lek będzie przepisywany także pacjentom z pojedynczymi zmianami (wnioskowane wskazanie obejmuje min. 5 zmian);
- dane dotyczące populacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L57.0 udostępnione przez NFZ przedstawiają zdecydowanie mniejszą liczebność chorych w stosunku do oszacowań wnioskodawcy; dodatkowo 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 ponieważ AK jest schorzeniem, które często może pozostawać nierozpoznane i wpływać na wielkość populacji;

- kryteria określenia populacji obejmują informację o liczbie zmian skórnych oraz obszarze zagrożenia nowotworowego; należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z liczebnością populacji docelowej, oraz braku możliwości wyraźnej kontroli liczby zmian, przy których lek rzeczywiście będzie pacjentom przepisywany; może to wpłynąć na istotny wzrost liczebności populacji, u której lek będzie stosowany;
- przyjęty przez wnioskodawcę współczynnik compliance na poziomie 100% wydaje się mało prawdopodobny do osiągnięcia;
- nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ze względu na charakter analizowanych zdarzeń niepożądanych oraz ich trudny do określenia wpływ na koszty terapii.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm w postaci wprowadzenia pierwszego odpowiednika do grupy limitowej „1035.0 Rituximabum”, co z uwagi na wygaśnięcie praw ochrony patentowej dla preparatu MabThera, mogłoby nastąpić w marcu 2017 r. Przyjęto, że w pierwszym roku odpowiednik przejmie 20% udziałów z uwzględnieniem zakładanego terminu wprowadzenia refundacji, natomiast w drugim roku 30%.

Wprowadzenie powyższego rozwiązania miałyby doprowadzić do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. 55 mln PLN, które przewyższają oszacowane maksymalne wydatki inkrementalne wynikające z refundacji leku Solacutan wykazane w analizie wpływu na budżet wynoszące w kolejnych latach refundacji ok. 20,63 mln zł oraz 28,70 mln zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Należy jednak zwrócić uwagę na niepewność związaną z liczebnością populacji docelowej i faktycznym zużyciem leku przez pacjenta. Brak jest także możliwości wyraźnej kontroli liczby zmian, przy których lek rzeczywiście będzie pacjentom przepisywany.

Stąd też zasadne wydaje się wprowadzenie RSS, który ograniczałby niekontrolowane wydatki płatnika w przypadku znacznego zużycia leku, np. w postaci porozumienia opartego o wolumen sprzedaży – ang. *volume-based agreement*.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, w których wymieniony jest diklofenak w leczeniu AK:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2014, wskazuje diklofenak na przedostatnim miejscu w terapii OZN, gdzie stosuje się: 5-fluorouracyl, miejscowe modyfikatory odpowiedzi

immunologicznej, terapię fotodynamiczną, peelingi chemiczne, mebutynian ingenolu, diklofenak oraz tretynoinę;

- British Association of Dermatologists (BAD) 2017 wskazuje, na umiarkowaną skuteczność diklofenaku przy łagodnych zmianach AK; Diklofenak żel 3% może być stosowany do leczenia pojedynczych zmian lub całego pola;
- International League of Dermatological Societies (ILDS) oraz European Dermatology Forum (EDF) 2015, wskazuje 3% diklofenak w trzeciej linii leczenia po krioterapii i łyżeczkowaniu w leczeniu pojedynczych zmian AK (maksymalnie 5); w leczeniu obszaru zagrożenia nowotworowego wielu zmian AK (przynajmniej sześciu) diklofenak wymieniany jest po imikwimodzie; mebutynianie ingenolu; a wielu zmian AK (przynajmniej sześciu) oraz po immunosupresji z AK jeszcze dodatkowo po krioterapii;
- The Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment (REAKT) Working Group 2014 wymienia diklofenak w leczeniu miejscowym zmian AK wraz z OZN na tym samym poziomie co 5-FU oraz imikwimod;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014) wymienia diklofenak wśród innych terapii, których zastosowanie można rozważyć (niższy poziom dowodów) obok peelingów chemicznych i ablacji (laserowej, dermabrazji);

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanej technologii medycznej, a jedynie 1 rekomendację negatywną dla produktu leczniczego Solaraze, który jest odpowiednikiem leku Solacutan (zawiera 3% diklofenak sodu w żelu):

- Haute Autorité De Santé (HAS 2009) - zwraca głównie uwagę na niewielką korzyść zdrowotną po zastosowaniu leku w populacji chorych na rogowacenie słoneczne oraz na istnienie innych, skuteczniejszych form leczenia. HAS wskazuje, że nie ma dostępnych danych dotyczących poprawy jakości życia pacjentów po zastosowaniu leku, a rzeczywista korzyść z zastosowania żelu Solaraze jest niewystarczająca, aby umieścić powyższy produkt leczniczy na liście leków refundowanych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym lek Solacutan jest niedostępny krajach UE i EFTA, przy czym 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 4.01.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.46002103.2016.JM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Solacutan, Diclofenacum natricum, żel, 1 tuba po 26 g, EAN 5909991289652 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2017 z dnia 27 marca 2017 roku w sprawie oceny leku SOLACUTAN (diclofenacum natricum) kod EAN: 5909991289652, 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”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2017 z dnia 27 marca 2017 roku w sprawie oceny leku SOLACUTAN (diclofenacum natricum) kod EAN: 5909991289652, 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”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Solacutan (diclofenacum natricum) 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: Nr: OT.4350.1.2017