

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.1.2017
Tytuł:	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

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

jestem członkiem zarządu firmy
Sun-Farm sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ niepotrzebne skreślić

22.03.2017

Robert Kurecki

SUN-FARM Sp. z o.o.
Członek Zarządu

Robert Kurecki

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21, 05-092 Łowicz
tel. 22 350 65 60, fax 22 350 77 77
NIP 113-00-98-856, REGON 01075072

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p>Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Rozdział 3.6, str. 27. akapit 5; rozdz. 12, str. 76 (ostatni akapit)</p>	<p>Sformułowanie zawarte w AWA: „<u>rogowacenie słoneczne dotyczy osób starszych i jest wyłącznie zmianą o charakterze estetycznym</u>” jest niezgodne z aktualnym stanem wiedzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ „Wraz z ustanowieniem w 1995 r. przez Ackerman’a aktualnie obowiązującej definicji AK wskazano, że nie istnieje granica między rogowaceniem słonecznym, a rakiem kolczystokomórkowym i są one raczej jedną chorobą na różnym etapie. (...) Z klinicznego punktu widzenia AK stanowi nie tylko problem natury estetycznej, lecz również, ze względu na możliwość przemiany nowotworowej, istotny problem z punktu widzenia stanu zdrowia populacji.” (Placek W. Rogowacenie słoneczne—definicja, etiopatogeneza i możliwości terapeutyczne. <i>Przegląd Dermatologiczny</i>.2013, 100:171–177.) ▪ „Rogowacenie słoneczne to jednostka chorobowa, której definicja zmieniała się na przestrzeni lat. Obecnie nie jest ono postrzegane jako defekt kosmetyczny, ale zostało uznane za raka in situ, który może ulec progresji do niemelanocytowych nowotworów skóry.” (Zwierzyńska E., Zawistowska A., Pietrzak B. Farmakologiczne możliwości leczenia rogowacenia słonecznego. <i>Przegląd Dermatologiczny</i> 2016, 103, 330–336.) <p><u>A zatem, rogowacenie słoneczne nie jest wyłączenie zmianą o charakterze estetycznym, a stanowi problem onkologiczny, który w Polsce jest w dalszym ciągu bagatelizowany.</u></p> <p>Polskie wytyczne PTD 2014 podkreślają, że należy zmienić koncepcję postrzegania AK. Są to ogniska mogące stanowić punkt wyjścia do nowotworów skóry, co powinno skłonić dermatologów do holistycznego podejścia do problemu, stosowania odpowiedniego leczenia z uwzględnieniem obszaru zagrożenia nowotworowego.</p> <p>Ponadto, niezrozumiałe wydaje się być sformułowanie ujęte w AWA, że „<i>rak kolczystokomórkowy jest łatwo leczącą się zmianą</i>”, w kontekście informacji przedstawionych przez Konsultanta Krajowego:</p> <p>„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”. (AWA, str. 74)</p> <p>Rak kolczystokomórkowy (SCC) jest to złośliwy nowotwór nabłonka płaskiego rozwijający się w obrębie skóry lub błon śluzowych. Inwazyjny rak kolczystokomórkowy może dawać nawroty oraz przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych (5-30% przypadków, zwłaszcza w przypadku długotrwałych, rozległych zmian), rzadziej do odległych narządów (np. płuc).</p> <p>Dodatkowo, zidentyfikowane przez Agencję wytyczne NCCN 2014 jednoznacznie wskazują, że: „<u>AK są zmianami przedrakowymi, spowodowanymi przez uszkodzenie słoneczne. Nielezione mogą przekształcić się w agresywnego SCC, ze skłonnością do przerzutów. (...) Zmiany AK powinny być leczone agresywnie po pierwszym rozpoznaniu (poziom dowodów: 2A)</u>”.</p> <p>Podsumowując, o istotności analizowanego problemu świadczą opinie obu ekspertów medycznych w AWA (m.in. Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii), którzy są za finansowaniem ze środków publicznych leku Solacutan®:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ „<i>Uważam za zasadne objęcie refundacją terapii Solacutanem we wskazaniu miejscowego leczenia wielu (≥5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. Według mojej opinii jest to obiecująca.</i>

	<p><i>nowa metoda terapeutyczna poszerzająca możliwości dotychczasowego leczenia. Nie objęcie refundacją tej metody przyczyni się do ograniczenia możliwości leczenia dla tych pacjentów.</i></p> <p>✓ <i>„Terapia ta, lub przynajmniej któraś inna podobna, używana i zarejestrowana do leczenia OZN powinna być finansowana ze środków publicznych”.</i></p> <p>A zatem, powyższe kwestie dotyczące istotności AK powinny być brane pod uwagę przy wnioskowaniu z AWA.</p>
<p>Rozdział 2.2, tabela 1 str. 10-11; Rozdział 3.6 str. 26-27; Rozdział 4.1, tabela 16, str. 28; Rozdział 4.1.4, str. 35; Rozdział 5.3, tabela 39, str. 54-55; Rozdział 5.4, str. 57; Aneks 1 str. 85 (APD, AE)</p>	<p>Dotyczy: <i>„nie zachowano zgodności komparatorów w AKL i AE (...) w AKL przyjęto, jako komparator PLC (kwas hialuronowy), natomiast w AE BSC (maść recepturowa zawierająca kwas salicylowy i mocznik).”</i></p> <p>Komparatorem wybranym do wszystkich analiz Wnioskodawcy jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające.</u> <p>Zastosowane spójniki oznaczają, że komparatorem może być placebo lub najlepsze leczenie wspomagające, albo obie ww. interwencje.</p> <p>A zatem, mając na uwadze informacje zawarte w AWA wskazujące, że podłoże w postaci kwasu hialuronowego to placebo (brak leczenia), a <i>„maść recepturowa ma wpływ na stan zdrowia pacjenta i w żadnym stopniu nie może być traktowana jako placebo, a jedynie jako BSC”</i> (str. 27 akapit 3 AWA), postępowanie zastosowane w analizach Wnioskodawcy jest prawidłowe, ponieważ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia na technologię alternatywną. Ponowna analiza pełnych tekstów nie zidentyfikowała jakichkolwiek badań dla kwasu salicylowego z mocznikiem we wnioskowanej populacji pacjentów celem przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego z ocenianą interwencją. Z uwagi, iż w AKL nie odnaleziono badań (RCT oraz badań niższej wiarygodności) spełniających predefiniowane kryteria, uwzględniono badania z PLC (placebo) w postaci kwasu hialuronowego <u>wraz z fotoprotekcją będącą składową leczenia wspomagającego</u> (<i>„autorzy badania Wolf 2001 przedstawili informację o zaleceniu ograniczenia przez pacjentów nadmiernej ekspozycji na słońce oraz zastosowania ochrony przeciwsłonecznej”</i>). 2) Analitycy Agencji również nie zidentyfikowali badań dla maści recepturowej we wnioskowanym wskazaniu (patrz komentarz do Gholam 2015). <p>A zatem, przedłożone analizy HTA spełniały wymogi formalne obowiązujące na dzień złożenia wniosku, zawarte w minimalnych wymogach Ministra Zdrowia i odnoszące się do zakresu dostępnego materiału dowodowego. W ramach analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskowanie oparto o badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności metodologicznej, a także zaprezentowano wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez niej, co stanowiło podejście zgodne z Wytocznymi HTA.</p> <p><u>Ponadto, BSC ma na celu łagodzenie dolegliwości związanych z chorobą (w tym przypadku poprawę wyglądu skóry), nie wstrzymuje jednak jej dalszego, naturalnego przebiegu.</u></p> <p>Warto podkreślić, iż według wytycznych klinicznych (<i>British Journal of Dermatology</i>) leczenie wspomagające (BSC) może obejmować zastosowanie <u>emolientów</u>, podawanych często w skojarzeniu z podłożami o charakterze nawilżającym takimi jak np. kwas hialuronowy. Dodatkowo, zalecane jest <u>ograniczenie nadmiernej ekspozycji na słońce oraz zastosowanie ochrony przeciwsłonecznej</u>, jako podstawowy element ochrony przed szkodliwym działaniem promieniowania UVR. Najnowsze wytyczne <i>British Journal of Dermatology 2017</i> wskazują także, że <i>„brak jest badań oceniających paliatywną terapię AK (informacje zawarte w części wytycznych poświęconych emolientom, w których wymieniany jest m.in. mocznik i kwas salicylowy), ale emolienty lub bazy w wielu badaniach były uznawane za placebo”</i> (podejście powszechne w przeglądach systematycznych dot. AK).</p>

	<p><u>A zatem, zarówno kwas hialuronowy (jak napisano w AWA: o działaniu nawilżającym oraz wspomagającym gojenie ran), jak i mocznik z kwasem salicylowym łagodzą dolegliwości związane z chorobą, ale jej nie leczą i dlatego nie zostały ujęte w wytycznych, jako opcja terapeutyczna wskazywana do leczenia wielu zmian wraz z OZN.</u></p> <p><u>Sami analitycy Agencji stwierdzają, że „w terapii podtrzymującej stosuje się obojętne środki zmiękczające skórę (emolienty)” (str. 17 AWA).</u></p> <p>Istotnym jest, iż aktualnie w Polsce pacjentom przepisuje się maści recepturowe (maści robione sporządzone w aptece na podstawie recepty lekarskiej). Maści na bazie kwasu hialuronowego są refundowane przez płatnika i mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu, jednak z uwagi na ich wysoki koszt (koszt rzędu 200 PLN za 10 g) lekarze do sporządzenia produktu recepturowego wybierają m.in. kwas salicylowy oraz mocznik i dlatego w analizie ekonomicznej przyjęto koszty stosowania maści recepturowej na bazie mocznika. Natomiast efekty ujęte w AE przyjęto na podstawie analizy klinicznej (placebo w postaci kwasu hialuronowego) z uwagi na brak danych dla maści recepturowej stosowanej w praktyce, która nie wstrzymuje dalszego, naturalnego przebiegu AK i nie ma na nią wpływu (podobnie jak placebo).</p> <p>Podsumowując, założenia przyjęte w analizach Wnioskodawcy mają swoje umocowanie zarówno w dostępnej literaturze, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej, wskazując na zasadność przyjętych założeń oraz ich spójność i nie powinny rzutować na wnioskowanie z AWA.</p>
<p>Rozdział 3.1.2.3, str. 15 (pierwszy akapit)</p>	<p>W AWA, str. 14-15 zamieszczony został komentarz dotyczący wnioskowanej ceny leku <i>Solacutan</i>[®]. Została ona porównana z innymi produktami leczniczymi zawierającymi diklofenak sodu dostępnymi na rynku, pomimo faktu, iż leki te zawierają inne stężenie ocenianej substancji, są stosowane w innych wskazaniach, są przygotowane z wykorzystaniem innych technologii, czy podłoży. Taka sytuacja nie powinna mieć miejsca w AWA. <u>Zgodnie z ustawą refundacyjną ustalenie urzędowej ceny zbytu należy do zadań Komisji Ekonomicznej.</u></p> <p>Ponadto niewłaściwym jest porównywanie ocenianej interwencji względem innych preparatów zawierających diklofenak dostępnych w Polsce. Powodem jest fakt, iż 3% diklofenak jest, jako jedyny preparat zawieszony w 2,5% kwasie hialuronowym. Dodatek kwasu hialuronowego (HA) zwiększa stężenie diklofenaku (DIK) w naskórku oraz w górnych warstwach skóry właściwej i stanowi istotne rozróżnienie od innych preparatów zawierających diklofenak. Zastosowanie odpowiedniej technologii w postaci zawieszenia DIK w HA skutkuje utrzymaniem wysokiego stężenia w warstwie rogowej naskórka.</p> <p>Wszystkie wymienione w AWA produkty lecznicze zawierające diklofenak sodu (tabela 8, str. 14) są produktami dostępnymi bez recepty, natomiast wnioskowana interwencja będzie lekiem dostępnym na receptę, tj. z przepisu lekarza.</p> <p>Należy również podkreślić, iż oceniana interwencja jest pierwszym generykiem produktu oryginalnego <i>Solaraze</i> na świecie.</p>
<p>Aneks 1 str. 85 Analiza Problemu Decyzyjnego; str. 19 (akapit przed tabelą)</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej na 19 str. stwierdzono:</p> <p><u>„W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji, które uwzględniono w analizie, w tym 1 rekomendację wydaną przez polskie towarzystwo.”</u></p> <p>Natomiast na str. 85 AWA wskazane jest, że w analizie nie uwzględniono wszystkich wytycznych postępowania medycznego tj. nie uwzględniono wytycznych NCCN 2014.</p> <p>Prawdą jest, że wytyczne NCCN 2014 nie zostały ujęte w analizie Wnioskodawcy. Należy jednak zaznaczyć, iż zgodnie z informacjami w AWA, wszystkie rekomendacje przedłożone w AWA (a zatem również NCCN 2014) <u>są spójne pod względem zaleceń</u> (str. 19 AWA). <u>A zatem, brak ww. rekomendacji klinicznych nie ma wpływu na interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu.</u></p>

	<p>Ważnym podkreślenia jest fakt, że aktualne wytyczne HTA nie nakładają obowiązku przedstawienia <u>wszystkich rekomendacji</u>. Zgodnie z wytycznymi HTA 2016: „<i>Należy opisać zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach</i>”, co zostało przedstawione w analizach Wnioskodawcy.</p> <p>Należy również podkreślić, iż w analizie Wnioskodawcy ujęto również 3 inne, aktualne stanowiska dot. leczenia rogowacenia słonecznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Italian Expert Consensus</i> z 2016; ▪ <i>Primary Care Dermatology Society</i> z 2014; ▪ <i>AKTeamTM Expert Panel</i> z 2014 (Francja).
<p>Rozdział 3.4.1, str. 23, akapit 2</p>	<p>W AWA wskazano, że „<i>w leczeniu zmian AK wraz z OZN diklofenak wskazywany jest w wytycznych w większości w drugiej kolejności po 5-FU oraz imikwimodzie.</i>”</p> <p><u>Rekomendacje kliniczne nie precyzują, w którym rzucie (kolejności) należy stosować diklofenak. A zatem, powyższe stwierdzenie wprowadza odbiorcę w błąd.</u></p> <p>Co więcej, w kontekście najnowszych wytycznych <i>British Association of Dermatologists</i> 2017, druga kolejność stosowania bardziej dotyczy 5% imikwimodu, a nie diklofenaku:</p> <p>“<i>5% imikwimod stosowany jest, gdy liczba zmian ogranicza możliwość zastosowania krioterapii, a inne terapie są przeciwwskazane lub mniej właściwe do zastosowania.</i>” (BAD 2017)</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2, str. 34 (ostatni akapit)</p>	<p>Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:</p> <p>„<i>Do badania Stockfleth 2011 włączano pacjentów z liczbą zmian ≥ 4, co stanowi szerszą populację, niż wskazana we wniosku.</i>”</p> <p>Populacja ww. badania włączała pacjentów z 4-10 zmian AK, przy czym charakterystyka wyjściowa pacjentów wskazuje, że wyjściowa <u>średnia liczba zmian</u> w populacji pacjentów włączonej do badania odpowiada populacji wskazanej we wniosku tj. 5,8 zmian w grupie DIK oraz 5,5 w grupie placebo.</p>
<p>Rozdział 4.1.4 str. 35</p>	<p>Dotyczy: „<i>Przy niektórych wartościach danych punktów końcowych, Wnioskodawca nie przedstawił współczynnika NNT.</i>”</p> <p>W analizach Wnioskodawcy zostały przedstawione współczynniki NNT dla wszystkich parametrów, które wykazują istotność statystyczną.</p> <p>W przypadku przeprowadzenia statystycznej agregacji danych (metaanalizy), nie ma potrzeby przedstawienia wartości NNT dla każdego z badań osobno, ponieważ wnioskowanie jest na podstawie wyniku pochodzącego z metaanalizy.</p> <p>Uwaga wydaje się być nieuzasadniona w świetle aktualnych wytycznych HTA oraz innych wniosków refundacyjnych będących przedmiotem AWA.</p>
<p>Rozdział 4.2.2.1, str. 42; Rozdział 4.1.2 str. 30 (ostatni akapit)</p>	<p>W AWA zamieszczono informację: „<i>Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe wyszukiwanie mające na celu odnalezienie publikacji, w których badano skuteczność kwasu salicylowego z mocznikiem w leczeniu rogowacenia słonecznego.</i>”</p> <p>Zidentyfikowane badanie <i>Gholam 2015</i>, jak słusznie zauważyli analitycy Agencji jest badaniem obserwacyjnym (retrospektywnym) i dotyczy <u>leczenia wstępnego dla terapii fotodynamicznej</u>.</p> <p>Zaprezentowane w AWA wyniki z badania <i>Gholam 2015</i> (68,5%, 61,4% i 60,8%) zostały błędnie zinterpretowane przez analityków Agencji. Wyniki przedstawione w publikacji dotyczą <u>4 tyg. po zastosowanej terapii PDT</u>, co pokazuje wykres z wskazanej publikacji:</p>

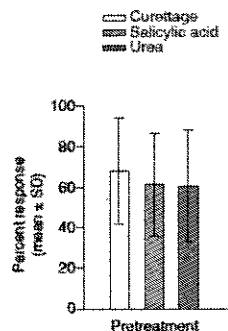


Figure 1 Mean lesion response rates (\pm SD) 4 weeks after PDT. No significant differences have been observed between the three groups.

Gdyby zacytowane przez Agencję wyniki dotyczyły okresu przed zastosowaniem PDT, można byłoby mówić o skuteczności łyżeczkowania, kwasu salicylowego, czy mocznika. Natomiast przedstawione wyniki dotyczą 4 tyg. po zastosowanej terapii PDT, a zatem pokazują jedynie skuteczność terapii skojarzonej: łyżeczkowanie→PDT, kwas salicylowy→PDT, mocznik→PDT.

Ponadto, pomiędzy porównywanymi interwencjami **nie wykazano istotności statystycznej**. Innymi słowy, żadna z analizowanych interwencji (łyżeczkowanie, kwas salicylowy i mocznik) nie wykazuje przewagi nad innymi w zakresie przygotowania skóry i lepszego działania w kontekście terapii PDT.

Wnioskowanie w AWA jest błędne i nie dowodzi skuteczności mocznika czy kwasu salicylowego w leczeniu AK. Brak jest jakichkolwiek badań potwierdzających, że mocznik i kwas salicylowy stanowią skuteczną formę terapii AK.

Należy podkreślić, iż nie odnaleziono ani jednej publikacji, która oceniałaby maść recepturową (2%-5% kwas salicylowy + 10%-15% mocznik) względem wnioskowanej interwencji w analizowanej populacji.

Rozdział
4.2.2.1,
str. 43 (dane z
Prescrire 2004,
2012, 2015)

W AWA wskazano, że odnaleziono dodatkowe dane dotyczące **bezpieczeństwa** diklofenaku sodu.

Odnalezione przez Agencję informacje nie dotyczą profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (3% diklofenak sodu w postaci żelu w leczeniu AK):

1. W komunikacie *Prescrire* 2012/2015 podnoszą ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, które występują po doustnych preparatach zawierających diklofenak: „komunikaty odnoszące się do doustnych preparatów zawierających diklofenak (...)
2. W komunikacie *Prescrire* 2004 porównywano DIK względem fluorouracylu, koncentrując się przede wszystkim na skuteczności: „odnaleziono informacje, że diklofenak jest prawdopodobnie mniej skuteczny w leczeniu AK, niż fluorouracyl (...), umiarkowanie skuteczna opcja leczenia, zalecana dawka jest trudna do zastosowania (...); Z kolei, dane dotyczące bezpieczeństwa w kontekście innych komparatorów (nierefundowanych) nie były przedmiotem niniejszego wniosku.

Uwzględnienie powyższych informacji w analizach Wnioskodawcy byłoby niezgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia, a zatem błędne.

Nie jest właściwe uogólniać wyniki i dane dla doustnych preparatów zawierających diklofenak na dane dla ocenianej interwencji (tj. 3% diklofenak sodu w postaci żelu zawieszzonego w HA).

Informacje dodatkowe ujęte w AWA nie są zgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia, a zatem **nie można twierdzić, iż ujęte w analizach Wnioskodawcy dane są niepełne.**

<p>Rozdział 4.2.2.2, str. 43 (URPL, EMA, FDA); rozdział 4.3, str. 48 (URPL, FDA)</p>	<p>W zakresie danych pochodzących z URPL, EMA i FDA zasadnym jest ich uwzględnienie, w przypadku zidentyfikowania nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa tj. innych niż ujętych w aktualnej ChPL.</p> <p>Wszystkie informacje, które nie zostały ujęte w analizie Wnioskodawcy z dokumentu URPL zostały przedstawione w ChPL wnioskowanego produktu (rozdziały: 4.2, 4.4, 4.6) oraz w AKL (rozdz. 11.1 str. 108-110; tabl. 48). A zatem, powyższe dane nie stanowią nowych sygnałów, niż te, które zostały przedstawione w analizach Wnioskodawcy. Należy zauważyć, iż zdarzenia sercowo-naczyniowe, o których wspominają dokumenty ujęte w AWA analizowano również w ramach analizy podstawowej AKL (tabela 36, str. 92 AKL).</p> <p>Stwierdzenie ujęte w AWA (str. 48): „Wnioskodawca w przedstawionej dodatkowej ocenie bezpieczeństwa nie odniósł się do dokumentu URPL” jest nieprawdziwe.</p> <p>Informacje z FDA z 2005 dotyczą diklofenaku w postaci żelu: 0,3% plastry i 1% żel, a zatem nie są to dane dotyczące ocenianej interwencji tj. 3% diklofenak sodu.</p> <p>AWA: „Zgodnie z raportem FDA, zdarzenia niepożądane powodowane przez stosowany miejscowo 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” – <u>informacja nie dotyczy wnioskowanej interwencji; przedmiotem wniosku nie jest również porównanie względem doustnych NLPZ, które nie stanowią opcji terapeutycznej w AK. Ponadto porównanie 3% DIK vs PLC zostało przedstawione w AKL, również pod kątem oceny sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych.</u></p> <p>Podsumowując, zakres oceny bezpieczeństwa analiz Wnioskodawcy został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest 3% diklofenak stosowany w postaci żelu u pacjentów z AK.</p>
<p>Rozdział 4.2.2.2, str. 45 (FAERS)</p>	<p>Informacje przedstawione przez Wnioskodawcę (3 przypadki) vs AWA (13 przypadków) są różne z uwagi na różne daty wyszukiwania.</p> <p>A zatem, Wnioskodawca prawidłowo przedstawił informacje, które na dzień wyszukiwania były dostępne w bazie. Powyższe rozbieżności nie powinny, zatem rzutować na wnioskowanie z AWA.</p>
<p>Rozdział 4.2.2.2 str. 46 (Canada Database)</p>	<p>Rozbieżności pomiędzy wyszukiwaniem przeprowadzonym przez Wnioskodawcę, a wyszukiwaniem Agencji mogą być związane z <u>różnymi datami wyszukiwania</u>. Data wyszukiwania Wnioskodawcy obejmowała okres: 01.01.1965 - 30.06.2016, natomiast w AWA okres: 01.01.1965 – 30.09.2016 r. <u>Ponadto Wnioskodawca dołączył do referencji plik pdf z wynikami przeprowadzonego wyszukiwania i odnalezioną liczbą zgłoszeń.</u> Wnioskodawca również eksportował plik i wie, że są dostępne dane dla każdego pacjenta, jednak w większości przypadków bez określenia wskazania (w analizowanym pliku nie zidentyfikowano danych dla AK). A zatem stwierdzenie w analizie Wnioskodawcy:</p> <p><u>„Z uwagi na brak możliwości identyfikacji danych dla ocenianej interwencji w leczeniu AK, wnioskowanie na podstawie ww. danych jest bezzasadne i odstąpiono od niego.” jest słuszne.</u></p> <p>Należy podkreślić, że dane zaprezentowane w AWA dotyczą: 1,5% diklofenaku sodu oraz diklofenaku sodu w tabletkach po 100 mg, a zatem <u>nie dotyczą wnioskowanej interwencji.</u></p>
<p>Rozdział 4.2.2.2, str. 46 (WHO)</p>	<p>Dane WHO zaprezentowane dodatkowo w AWA nie stanowią danych dla 3% diklofenaku sodu (ocenianej interwencji) w leczeniu AK, a zatem uniemożliwiają prawidłowe wnioskowanie na temat bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. <u>Ich nieuwzględnienie w analizach Wnioskodawcy jest zatem słuszne.</u></p>

<p>Rozdział 4.2.2.2, str. 47 (PRAC)</p>	<p>Informacja przedstawiona w AWA nie dotyczy ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, a zatem nie powinna być w niej ujęta.</p> <p>Dane dotyczą doustnego diklofenaku, a następnie kategorii dostępności (Rp, OTC) preparatów, co nie jest przedmiotem niniejszego wniosku.</p>
<p>Rozdział 4.3 str. 47; rozdział 12, str. 77 (jakość życia)</p>	<p>W AWA zamieszczono informację, że: „U 52% pacjentów (łącznie w badaniu brało udział 418 chorych) stwierdzono brak wpływu na jakość życia codziennego, a u 33% niewielki wpływ. (...) Można, zatem stwierdzić, że choroba w ponad połowie przypadków w ogóle nie wpływa na jakość życia codziennego, a u 33% ma niewielki wpływ. Duży i bardzo duży wpływ zgłosiło 4% i 1% badanych pacjentów”.</p> <p>Interpretacja wyników dotyczących jakości życia z badania <i>Pflugfelder 2012</i> jest nieprawidłowa.</p> <p>Dokładny opis skali jakości życia został dołączony do AKL (rozdział 15.8, str. 157) i wynika z niego, że:</p> <p>Punktacja DLQI (Polska wersja <i>Dermatology Life Quality Index</i> (DLQI) wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych: Załącznik nr 11c do Zarządzenia Nr 72//2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.):</p> <p>0-1 pkt. normalna jakość życia (no effect on patient QoL);</p> <p>2-5 pkt. nieznacznie obniżona jakość życia (small effect);</p> <p>6-10 pkt. umiarkowanie obniżona jakość życia (moderate effect);</p> <p>11-20 pkt. mocno obniżona jakość życia (very large effect);</p> <p>21-30 pkt. bardzo mocno obniżona jakość życia (extremely large effect).</p> <p>A zatem, aż u 52% pacjentów po zastosowanym leczeniu ocenianą interwencją uzyskano normalną jakość życia, a u 33% nieznacznie obniżoną. A zatem, zastosowanie ocenianej interwencji wpłynęło na istotną poprawę ich jakości życia, o czym piszą autorzy badania już w abstrakcie: „<i>QoL was significantly improved after treatment in both treatment groups</i>”.</p> <p>Powyższe wnioskowanie jest zbieżne z wnioskowaniem autorów przeglądu <i>Martin 2012</i>, w którym na podstawie badania <i>Pflugfelder 2012</i> również stwierdzają, że zastosowane leczenie ocenianą interwencją wpłynęło na istotną poprawę jakości życia pacjentów stosujących DIK wg skali DLQI.</p> <p>A zatem stwierdzenie zawarte w AWA, że „choroba w ponad połowie przypadków w ogóle nie wpływa na jakość życia pacjentów, a tylko niewielki odsetek może odczuwać większy wpływ” jest nieprawidłowe.</p> <p>Zastosowane leczenie DIK spowodowało, że pacjent mógł mieć normalną jakość życia, a nie że choroba nie ma na nią wpływu.</p>
<p>Rozdział 4.3 str. 48</p>	<p>Dotyczy: „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.”</p> <p>W świetle przedstawionych powyżej wyjaśnień, jak również stwierdzenia ujętego w AWA (tj. „w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa nie odnotowano innych działań niepożądanych, niż te przedstawione w ramach analizy podstawowej” str. 48) należy stwierdzić, że zgromadzony materiał pozwala na prawidłowe wnioskowanie na temat bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.</p>

<p>Rozdział 5.3, Tabela 39, str. 54</p>	<p>Jak słusznie zauważono w AWA na str. 13 „wnioskowane wskazanie dla leku Solacutan® nieznacznie różni się od wskazania rejestracyjnego, ale dotyczy węższej populacji”. Z kolei na str. 54 znajduje się zdanie „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”.</p> <p>Należy, zatem zauważyć pewne nieścisłości w komentarzach AWA. W jednym miejscu pojawia się informacja o populacji zawężonej w stosunku do wskazania rejestracyjnego, w innym jest już mowa o rozszerzeniu populacji.</p> <p>Zdecydowana większość wytycznych klinicznych (w tym polskich i zagranicznych) rekomenduje zastosowanie ocenianej interwencji w zawężonej populacji pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN). A zatem, wnioskowane wskazanie nie jest rozszerzone, a zawężone do wskazania uwzględnionego w ChPL (tj. zawiera się w nim), czego dowodzą kalkulacje przeprowadzone w BIA (BIA, rozdział 6.2.1, str. 23) oraz badanie <i>Erlendsson 2016</i>.</p> <p>Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w ChPL, produkt Solacutan® przeznaczony jest do stosowania w miejscowym leczeniu ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy. Zapis „(...) wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego” nie rozszerza populacji z ChPL, a jedynie uwzględnia wytyczne praktyki klinicznej stosowania terapii miejscowej w leczeniu AK, precyzując tym samym populację, która odniesie największe korzyści z terapii. Zmieniona chorobowo powierzchnia (tj. obszar leczenia ze zmianami AK) o wymiarach 5x5 cm² ujęta w badaniach oraz w zapisach ChPL, na którą aplikuje się ocenianą interwencję stanowi obszar zagrożenia nowotworowego.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe populacja wnioskowana nie jest szersza niż wskazanie rejestracyjne.</p>
<p>Rozdział 5.2.2, str. 52, rozdział 5.3.4</p>	<p>W AWA stwierdzono, że zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji w związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących o wyższości leku nad technologiami medycznymi w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.</p> <p>W przypadku analizowanego leku 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 nie ma aktualnie refundowanego aktywnego komparatora (jedynie dostępne jest placebo i/lub BSC, które nie leczy zmian a jedynie poprawia wygląd skóry, które są finansowane przez płatnika publicznego), w związku, z czym nie 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. nr 122, poz.696 z późn. zm.).</p> <p>Aktualnie w Polsce pacjentom przepisuje się maści recepturowe (maści robione sporządzone w aptece na podstawie recepty lekarskiej). Maści na bazie kwasu hialuronowego mogą być finansowane przez płatnika w analizowanym wskazaniu, jednak z uwagi na ich wysoki koszt (koszt rzędu 200 PLN za 10 g) lekarze do sporządzenia produktu wybierają m.in. kwas salicylowy oraz mocznik. <u>Zatem Wnioskodawca poprawnie wskazał, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości leku diklofenak sodu w postaci żelu nad placebo w postaci kwasu hialuronowego (Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011).</u></p> <p>Należy podkreślić, iż maści recepturowe w zakresie podnoszonego przez AWA najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) są przepisywane zgodnie z indywidualną wiedzą ekspertów, a zatem mogą obejmować nieskończoną ilość leków, stężeń i ich kombinacji. Z uwagi na fakt, iż wszystkie one nie są traktowane jako forma leczenia AK, a jedynie jako PLC i/lub BSC, koniecznym było przyjęcie</p>

	<p>odpowiednich założeń pozwalających na przeprowadzenie analiz. Nie ma znaczenia, jaką kombinację uwzględnimy, ponieważ jak sami analitycy Agencji stwierdzają „stosuje się obojętne środki zmiękczające skórę (emolienty)” (str. 17 AWA), które mogą być finansowane przez płatnika publicznego w ramach maści recepturowych.</p>
<p>Rozdział 5.2.2, str. 52</p>	<p>Na str. 52 w AWA zamieszczono informację, że oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto, co jest informacją błędną. Skalkulowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, str. 55</p>	<p>Jak słusznie zauważono w AWA na str. 55 „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 poziomu compliance.”</p> <p>W analizie Wnioskodawcy zrezygnowano z wykorzystania współczynnika compliance (założono jego wartość na poziomie 100%), co jest podejściem konserwatywnym, a do analizy wykorzystano rzeczywiste zużycie zareportowane w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej.</p> <p>Błędne jest, zatem stwierdzenie w AWA, iż „oszacowane zużycie zasobów obejmujące liczbę zużytych g leku, oparto na kalkulacji własnej Wnioskodawcy”, gdyż jak wspomniano powyżej średnie dzienne zużycie g na jednego pacjenta wynoszące 1,64 g/dobę dla analizowanych interwencji skalkulowano na podstawie danych dotyczących średniej długości leczenia oraz średniej liczby g wykorzystanych w tym okresie zaczerpniętych z dokumentu FDA, w którym zamieszczono dodatkowe dane dla włączonych do analizy badań klinicznych (<i>Wolf 2001, Rivers 2002</i>).</p> <p>Oszacowania na tej podstawie w sposób najbardziej wiarygodny odzwierciedlają standardowego pacjenta kwalifikującego się do leczenia diklofenakiem sodu (tj. pacjenta biorącego udział w badaniach klinicznych, które spełniały kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej, czyli osoby ≥ 18 r.ż. z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującymi przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego).</p> <p>W AWA stwierdzono, że dzienne zużycie na poziomie 1,64 g żelu jest jednak „<i>mało prawdopodobne z uwagi na fakt, że obszar chorobowy obejmuje minimum pięć zmian rogowacenia słonecznego.</i>” A to właśnie tacy pacjenci (tj. ≥ 5 zmian) brali udział w badaniach klinicznych na podstawie, których oszacowano średnie dzienne zużycie leku na poziomie 1,64 g.</p> <p>Badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy stanowiące również badania rejestracyjne dla ocenianej interwencji wskazują na aplikowanie leku na całą powierzchnię: 0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm², a nie na pojedynczą zmianę. Zmiany AK mają wielkość od kilku milimetrów do 2–3 cm, często na niewielkim obszarze występuje kilka ognisk. Na obszarze leczenia 5x5 cm² może znajdować się kilka zmian rogowacenia słonecznego. Nie należy mylić obszaru leczenia ze zmianą AK.</p> <p>Błędne, zatem jest przedstawione w AWA szacowanie: „<i>minimalne zużycie na jedną aplikację preparatu we wnioskowanym wskazaniu wynosiłoby ok. 2,5 g żelu</i>” (tj. 5 zmian x 0,5 g żelu). Podane w ChPL dawkowanie (na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm nakłada się 0,5 g żelu) określa obszar zmian chorobowych a nie pojedynczą zmianę rogowacenia słonecznego, dlatego nieprawidłowa jest kalkulacja przedstawiona w AWA.</p> <p>Kryteria włączenia do uwzględnionych badań klinicznych (blok/obszar leczenia, a nie leczenie pojedynczej zmiany) jednoznacznie wskazują na leczenie całego obszaru zajętego przez zmiany AK, czyli również obszaru OZN.</p>

Charakterystyka pacjentów	Badanie Wolf 2001	Badanie Rivers 2002
Liczba zmian AK (średnia)	≥5	≥5
Populacja badana	120 (118 rozpoczęło leczenie) pacjentów z wieloma (≥5) ogniskami rogowacenia słonecznego rozmieszczonymi w 1-3 obszarów leczenia o wymiarach 5x5 cm ²	195 pacjentów z wieloma (≥5) ogniskami rogowacenia słonecznego rozmieszczonymi w 1-3 obszarów leczenia o wymiarach 5x5 cm ²
Dawkowanie	3% DIK w postaci żelu (zawieszony w 2,5% HA) stosowany dwa razy na dobę; 0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm ²	3% DIK w postaci żelu (zawieszony w 2,5% HA) stosowany dwa razy na dobę; 0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm ²
Średnia liczba g na cykl leczenia	DIK: 106,9 g PLC/BSC: 127,7 g	DIK: 112,0 g PLC/BSC: 101,0 g
Cykl leczenia	DIK: 74,7 dni PLC/BSC: 79,5 dni	DIK: 61,0 dni PLC/BSC: 58,0 dni
Średnie dzienne zużycie	111,90 g przez 68,3 dni = 1,64 g/dobę	

Zatem zużycie g leku (1,64 g) skalkulowane właśnie na podstawie badań nie powinno budzić wątpliwości, gdyż kalkulacje te są jak najbardziej wiarygodne i dotyczą standardowego pacjenta wskazanego we wniosku refundacyjnym. Należy również zaznaczyć, iż jak zauważono w AWA dawkowanie samodzielnie przez pacjenta może odbiegać od zużycia wykorzystanego w warunkach klinicznych (w badaniach klinicznych obserwujemy wyższy *compliance* a co za tym idzie wyższe zużycie leku). A zatem kalkulacja przedstawiona w AWA o minimalnym zużyciu 2,5 g na dobę jest nieprawidłowa i przeszacowana, tym samym nie powinna rzutować na wnioskowanie z AWA.

Rozdział 6.3,
Tabela 50,
str. 65

W AWA stwierdzono, że „prawdopodobne wydaje się, że diklofenak sodu przejmie także część udziałów w rynku zajmowanych przez brak leczenia, co nie zostało uwzględnione przez Wnioskodawcę”.

Nie podano natomiast informacji, jaka jest podstawa merytoryczna takiego przypuszczenia. Wnioskowaną interwencję nie stanowi diklofenak wraz z działaniami edukacyjnymi pacjentów nieświadomych swojej choroby. Nie ma, zatem podstaw, aby przypuszczać, iż w przypadku finansowania diklofenaku sodu populacja chorych nieleczonych ulegnie zmniejszeniu w ciągu pierwszych lat. Biorąc pod uwagę ustawowy zakaz reklamy leków dostępnych na receptę trudno byłoby dotrzeć do chorych nieświadomych swojej choroby. Powyższe przypuszczenie nie powinno rzutować na wnioskowanie z AWA.

Rozdział 6.3.1,
str. 66, rozdział
6.4, str. 69

W AWA przedstawiono opinię dwóch ekspertów medycznych dotyczącą liczebności populacji docelowej. **Pierwsza z nich (opinia krajowego konsultanta w dziedzinie dermatologii i wenerologii) jest zbieżna z opiniami ekspertów w analizie Wnioskodawcy.**

W przypadku drugiej opinii ekspert wskazał, iż liczebność populacji:

- 1) w której wnioskowana technologia może być zastosowana,
- 2) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana,
- 3) w której oceniana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją,

jest jednakowa i dla każdego punktu podał wartość 711 052 pacjentów. Nie jest możliwe, aby populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana była taka sama jak populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana. Jak słusznie zauważono w AWA na str. 7 „najprawdopodobniej wynika, to z faktu, iż ekspert odniósł się do całości populacji z AK, nie uwzględniając stopni nasilenia czy też liczby zmian rogowacenia słonecznego”.

Wobec powyższego wielkość liczebności populacji wskazana przez drugiego eksperta Agencji nie powinna rzutować na wnioskowanie z AWA.

<p>Rozdział 6.3.1, str. 66, rozdział 6.4, str. 69</p>	<p>W AWA „wątpliwości budzi przedstawiona przez Wnioskodawcę kalkulacja dotycząca udziałów w rynku uwzględnionych technologii”.</p> <p>Obliczenia udziałów w rynku zostały wykonane w oparciu o opinię dwóch ekspertów medycznych. Jak słusznie zauważono w AWA wartości podane przez ekspertów są rozbieżne, co może wynikać z różnej praktyki klinicznej. Z tego względu do analizy wykorzystano wartości średnie skalkulowane na podstawie powyższych opinii, ponieważ w przypadku, gdy mamy różne wartości obliczoną średnią możemy uznać za wielkość najbardziej prawdopodobną w analizie podstawowej (wartości skrajne natomiast testujemy w ramach analizy wrażliwości). Takie podejście jest standardowo wykorzystywane w analizach HTA i nie powinno budzić wątpliwości analityków Agencji.</p> <p>Ponadto należy zauważyć, iż skalkulowana średnia oraz wartości skrajne wykorzystane w analizie Wnioskodawcy do kalkulacji populacji korzystającej z ocenianej interwencji są zbieżne z opinią p. prof. dr hab. n. med. Joanny Maj (Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii) przedstawioną w AWA (ok. 40 000-120 000 pacjentów). W analizie Wnioskodawcy populacja waha się od 21 710-135 919 pacjentów. Wobec powyższego uśrednienie stanowi wiarygodną podstawę dalszych obliczeń i nie powinno rzutować na wnioskowanie z AWA.</p>
<p>Aneks 1 str. 85, Informacje wstępne</p>	<p>W analizie zamieszczono informacje w zakresie konfliktu interesów ekspertów, których opinie zostały zamieszczone w raporcie. W każdej z analiz Wnioskodawcy w rozdziale „Wkład pracy” została zamieszczona tabela, w której ujęto autorów analiz oraz dane osobowe ekspertów. Pod tabelką zamieszczono informację dotyczącą konfliktu interesów osób zaangażowanych w projekt (w tym ekspertów): <u>Raport HTA został sfinansowany przez firmę SUN-FARM Sp. z o.o. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.</u></p> <p>W analizie nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów rekomendacji, ponieważ Wytyczne HTA nie nakładają takiego obowiązku.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi HTA 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ „Ocena technologii medycznych wymaga informacji o zleceniodawcy oraz autorach i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy. Konieczne jest także załączenie przez nich informacji o konfliktach interesów”(str.7); ▪ „W przypadku wykorzystania danych pochodzących z nieopublikowanych źródeł (np.: panele eksperckie, badania marketingowe, opinie organizacji pozarządowych działających na rzecz pacjentów) ważne jest, aby przedstawić konflikty interesów oraz możliwe źródła błędów systematycznego”. (str. 47, Analiza wpływu na budżet, rozdz. 5.1.4).
<p>Aneks 1 str. 85 Analiza Problemu Decyzyjnego</p>	<p>Nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami, ponieważ jak słusznie wskazali analitycy Agencji na str. 27 niniejszej AWA: „oceniana technologia będzie stosowana w miejscu braku jakiegokolwiek terapii w chwili obecnej”.</p> <p>Wskazywanie w AWA, że inne terapie AK mają lepszą skuteczność od diklofenaku sodu, bez powołania się na wiarygodne oraz zgodne z wytycznymi źródła (tj. przeglądy systematyczne z metaanalizą) jest niezgodne z wytycznymi HTA.</p> <p>Przedłożone przez Wnioskodawcę analizy HTA spełniały wymogi formalne obowiązujące na dzień złożenia wniosku, zawarte w minimalnych wymogach Ministra Zdrowia i odnoszące się do zakresu materiału dowodowego. W ramach analizy klinicznej wnioskowanie oparto o badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności metodologicznej, a także zaprezentowano wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez niej, co stanowiło podejście zgodne z Wytycznymi HTA, a zatem nie uwzględnienie dodatkowych komparatorów nie powinno rzutować na wnioskowanie z AWA.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)