



IGNORANTIA NOCET

# Litfulo<sup>®</sup> (ritlecytynib) w leczeniu łysienia plackowatego

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 16.12.2024 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 16 grudnia 2024 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.58.2024.2.ML. Pierwotnie analiza została zakończona 20 czerwca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>• Kontrola obliczeń;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis baz dodatkowych;</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opis badań włączonych do analizy;</li> <li>• Opracowywanie wyników;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis baz dodatkowych</li> <li>• Opis ograniczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opis badań włączonych do analizy.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opis badań włączonych do analizy.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyszukiwanie i opis baz dodatkowych;</li> <li>• Opis badań włączonych do analizy.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis baz dodatkowych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Przegląd systematyczny dla ritlecytynibu .....</b>	<b>18</b>
3.1. Źródła danych .....	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. Strategia wyszukiwania .....	19
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	21
3.6. Wynik przeglądu systematycznego .....	23
<b>4. Przegląd systematyczny dla barycytynibu .....</b>	<b>26</b>
4.1. Źródła danych .....	26
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	26
4.3. Ocena jakości badań.....	26
4.4. Strategia wyszukiwania .....	27
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	27
4.6. Wynik przeglądu systematycznego .....	28
<b>5. Przegląd systematyczny dla leków w ramieniu BSC .....</b>	<b>30</b>
<b>6. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....</b>	<b>35</b>

---

---

6.1. Opracowania wtórne .....	35
6.2. Badania pierwotne .....	35
6.2.1. Charakterystyka badania <i>ALLEGRO 2b/3</i> .....	35
6.2.2. Zgodność populacji z badania klinicznego <i>ALLEGRO 2b/3</i> z populacją wnioskowaną .....	46
6.3. Ocena homogeniczności badań <i>ALLEGRO 2b/3</i> , <i>BRAVE-AA1</i> i <i>BRAVE-AA2</i> ...	47
6.4. Ekstrakcja danych .....	53
6.5. Ocena jakości informacji .....	54
6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	62
<b>7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ritlecytyribu .....</b>	<b>70</b>
7.1. Ocena skuteczności RIT względem PLC .....	70
7.1.1. Odpowiedź SALT .....	71
7.1.2. Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C .....	83
7.1.3. Odpowiedź według kwestionariusza AAPPO .....	88
7.1.4. Ocena włosów brwi i rzęs – EBA i ELA .....	90
7.1.5. Odpowiedź według kwestionariusza P-Sat .....	93
7.2. Ocena bezpieczeństwa RIT względem PLC .....	94
7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....	95
7.2.2. TEAE .....	98
7.2.3. AE specjalnego zainteresowania .....	105
<b>8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ritlecytyribu względem barycytyribu – porównanie pośrednie i zestawienie wyników .....</b>	<b>108</b>
8.1. Ocena skuteczności – porównanie pośrednie RIT vs BAR .....	108

---

---

8.1.1. Dane wejściowe .....	109
8.1.2. Odpowiedź SALT – RIT vs BAR 4 mg (porównanie pośrednie).....	112
8.2. Ocena skuteczności – zestawienie wyników RIT względem BAR w czasie 34/36 tyg.....	113
8.3. Ocena bezpieczeństwa – zestawienie RIT względem BAR .....	116
8.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....	117
8.3.2. AE specjalnego zainteresowania.....	117
<b>9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>119</b>
9.1. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	119
9.1.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EPAR</i> .....	119
9.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	121
9.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	121
9.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	129
9.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC .....	129
<b>10. Ograniczenia.....</b>	<b>131</b>
<b>11. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>132</b>
<b>12. Dyskusja .....</b>	<b>139</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>144</b>
13.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla interwencji....	144
13.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla komparatora	145
13.3. Strategie wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla leków w ramieniu BSC .....	146

---

---

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	150
13.5. Diagramy PRISMA – przeglądy systematyczne dla GKS, CYKLO, AZA i MTX	151
13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	155
13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	157
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	159
13.8.1. <i>ALLEGRO 2B/3</i> .....	159
13.8.2. <i>BRAVE-AA1</i> .....	165
13.8.3. <i>BRAVE-AA2</i> .....	169
13.9. Analiza podgrup: ocena SALT $\leq$ 10 dla porównania RIT vs PLC w czasie 24 tyg. z badania <i>ALLEGRO 2b/3</i> .....	174
13.10.    Ocena skuteczności – porównanie pośrednie RIT vs BAR 2 mg.....	174
13.10.1.    Odpowiedź SALT – RIT vs BAR 2 mg (porównanie pośrednie).....	175
13.11.    Wykresy <i>forrest-plot</i> (metaanaliza badań <i>BRAVE-AA1</i> i <i>BRAVE-AA2</i> ) ...	176
13.12.    Wyniki badań <i>BRAVE-AA1</i> i <i>BRAVE-AA2</i> w 36 tyg.....	178
13.13.    Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla interwencji.....	179
13.14.    Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla komparatora.....	182
13.15.    Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla GKS, CYKLO, AZA, MTX.....	187
13.16.    Skale oceny jakości badań .....	190
13.17.    Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	195
13.18.    Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	196

---

---

<b>14. Spis tabel .....</b>	<b>198</b>
<b>15. Spis rysunków .....</b>	<b>203</b>
<b>16. Bibliografia.....</b>	<b>205</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	ang. <i>alopecia areata</i> – łysienie plackowate
AAPPO	ang. <i>Alopecia Areata Patient Priorities Outcome</i> – kwestionariusz oceniający priorytetowe punkty końcowe u chorego z AA
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AT	ang. <i>alopecia totalis</i> – łysienie całkowite
AU	ang. <i>alopecia universalis</i> – łysienie uogólnione
BAR	barycetynyb
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPK	ang. <i>creatin phosphokinase</i> – fosfokinaza kreatynowa
DVT	ang. <i>deep venous thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EBA	ang. <i>eyebrow assessment scale</i> – skala do oceny stanu brwi
ELA	ang. <i>eyelash assessment scale</i> – skala do oceny stanu rzęs
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górną granicą normy
GKS	glikokortykosteroidy
HADS-A	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety Total Score)</i> – Szpitalna Skala Oceny Lęku i Depresji (podskala oceny lęku)
HADS-D	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale (Depression Total Score)</i> – Szpitalna Skala Oceny Lęku i Depresji (podskala oceny depresji)
IgG	immunoglobulina G
IS	Istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem



Skrót	Rozwinięcie
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – kinazy janusowe
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej
LSM	ang. <i>least-squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
MAR	ang. <i>missing at random</i> – losowy mechanizm generowania braków danych
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/ zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	Nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> – nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry
OBS	okres obserwacji
OC	ang. <i>observed</i> – obserwacja ogółem
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p	p-wartość
PDE-4	ang. <i>phosphodiesterase 4 inhibitor</i> – inhibitor fosfodiesterazy 4
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGI-C	ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> – formularz oceny ogólnego odczucia zmiany
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
P-Sat	ang. <i>Patient Satisfaction with Hair Growth</i> – kwestionariusz oceny satysfakcji chorego z odrostu włosów
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIT	ritlecytyrib

Skrót	Rozwinięcie
RoB	ang. <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> – narzędzie służące do oceny jakości randomizowanych badań klinicznych
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SALT	ang. <i>severity of alopecia tool</i> – wskaźnik oceny nasilenia łysienia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TEC	ang. <i>tyrosine-protein kinase</i> – kinaza tyrozynowo-białkowa
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumour necrosis factor</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworów
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Litfulo® (ritlecytytib) stosowanego w leczeniu łysienia plackowatego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

### POPULACJA

Ciężkie przypadki łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Litfulo®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

### INTERWENCJA

#### Produkt leczniczy Litfulo® (ritlecytytib, RIT)

**Mechanizm działania:** Ritlecytytib nieodwracalnie i selektywnie wpływa na hamowanie kinazy janusowej (JAK) 3 oraz rodziny kinaz tyrozynowych ulegających ekspresji w raku wątrobowokomórkowym (TEC) przez blokowanie miejsca wiązania trifosforanu adenozyliny. W warunkach komórkowych ritlecytytib swoiście hamuje sygnalizację cytokin  $\gamma$  (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 i IL-21) poprzez zależne od JAK3 receptory wspólnego łańcucha  $\gamma$ . Ponadto ritlecytytib hamuje rodzinę kinaz TEC, co skutkuje zmniejszoną aktywnością cytolityczną komórek NK i limfocytów T CD8+.

**Dawkowanie:** Zgodnie z z ChPL Litfulo® zalecana dawka RIT to 50 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy Litfulo® należy przyjmować raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości i nie należy ich kruszyć, dzielić ani żuć, gdyż te sposoby podawania nie były badane w badaniach klinicznych.

### KOMPARATOR

**Biorąc pod uwagę międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu w Polsce, potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji stanowią:**

- w populacji dorosłych chorych:
  - barycytytib<sup>1</sup>;
- w populacji dorosłych oraz chorych od 12 r.ż.:
  - brak leczenia farmakologicznego.

<sup>1</sup> zgodnie z ChPL Olumiant® podstawową dawkę BAR stanowi dawka 4 mg, a u chorych z grup wysokiego ryzyka zaleca się zastosowanie dawki 2 mg. W ramach porównania pośredniego przeprowadzono analizę względem obydwu dawek BAR, przy czym jako analizę podstawową uznano wyniki porównania RIT względem BAR w dawce 4mg.

## PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- odpowiedź kliniczna na leczenie (m.in. wskaźnik SALT, ocena PGI-C, skala EBA i ELA);
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

## WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo – *ALLEGRO 2b/3*, opisane w głównej publikacji *King 2023* oraz w publikacji *Hordinsky 2023*, a także w abstraktach konferencyjnych *Guttman-Yassky 2022* i *Sinclair 2022*.

Dane uzupełniono o wyniki przedstawione w dokumencie *EPAR 2023*.

Dodatkowo do analizy włączono abstrakty konferencyjne *King 2023b* i *Piliang 2024* [REDACTED], na podstawie których opracowano wyniki przedłużenia badania pierwotnego – badania *ALLEGRO LT*.

Badanie *ALLEGRO 2b/3* stanowi główne badanie kliniczne dla ritlecytyribu. Jego wyniki posłużyły do przeprowadzenia wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji chorych powyżej 12 r.ż. (porównanie z brakiem leczenia), a także w celu wykonania porównania pośredniego z barycytyribem poprzez wspólną referencję (PLC) w populacji dorosłych chorych.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących RIT z BAR w populacji dorosłych przeprowadzono przegląd systematyczny dla komparatora, na podstawie którego odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia: badanie *BRAVE-AA1* oraz badanie *BRAVE-AA2*.

Oba badania są to badania randomizowane, porównujące BAR z grupą kontrolną placebo. Na podstawie wspólnej referencji (PLC), możliwe było wykonania porównania pośredniego RIT względem BAR.

W odpowiedzi na prośbę analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawartą w Piśmie OT.423.1.58.2024.2.ML, w ramach analizy klinicznej podjęto próbę uwzględnienia w ramieniu komparatora efektu klinicznego dla farmakoterapii obejmującej glikokortykosteroidy systemowe oraz leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna.

W związku z tym przeprowadzono przeglądy systematyczne mające na celu zidentyfikowanie badań umożliwiających opracowanie porównań pośrednich ritlecytyribu względem GKS oraz cyklosporyny, metotreksatu i azatiopryny. Szczegółowa analiza pełnych tekstów wykazała, że nie istnieją badania umożliwiające wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego z RIT i tym samym nie jest możliwe przypisanie wielkości efektu klinicznego tych leków w ramieniu komparatora.

## WYNIKI SKUTECZNOŚCI

### Ocena skuteczności RIT względem PLC

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* odpowiedź na leczenie oceniano m.in. za pomocą wskaźnika SALT, określającego powierzchnię skóry głowy pozbawioną włosów. Zakres SALT wynosi od 0 do 100 pkt, przy czym wyższy wynik wiąże się z większą utratą włosów. Wynik SALT  $\leq 20$  oznacza łagodne nasilenie objawów (maksymalnie 20% skóry głowy zajętej chorobą), a jego osiągnięcie oznacza zmianę istotną klinicznie.

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* ocena kluczowych punktów końcowych (SALT  $\leq 20$  oraz SALT  $\leq 10$ ) wykazała istotną statystycznie przewagę RIT vs PLC odpowiednio: 23,4% vs. 1,5% oraz 13,7% vs 1,5%. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki dla populacji ogółem odzwierciedlają wyniki dla podgrupy młodzieży w wieku 12-17 lat.

W dłuższym okresie obserwacji (96 tyg.) odsetki chorych leczonych RIT z odpowiedzią SALT  $\leq 20$  oraz SALT  $\leq 10$ , zwiększyły się odpowiednio do 46,1%-60,8% dla chorych ogółem [REDACTED] (w zależności od przyjętej metody analizy danych). U większości chorych z odpowiedzią SALT  $\leq 20$  w 48 tyg. odpowiedź utrzymała się do 96. tygodnia [REDACTED] Potwierdza to długoterminową skuteczność RIT.

Skuteczność RIT względem PLC potwierdziły wyniki oceny raportowanej przez chorego (estymowany wskaźnik PGI-C). Różnica między grupami dla chorych ogółem (dorośli i młodzież) była istotna statystycznie na korzyść RIT (24 tyg.). W podgrupie chorych w wieku 12-17 lat odpowiedź uzyskało blisko 60% chorych w grupie RIT, w porównaniu do jedynie 16% w grupie PLC.

Co więcej, terapia ritlecyty nibem istotnie statystycznie wpływała na poprawę wzrostu brwi oraz rzęs: estymowane odsetki w czasie 24 tygodni wyniosły odpowiednio ok. 29% vs ok. 5% w populacji ogółem, natomiast w 48-tygodniowym okresie obserwacji w grupie RIT poprawę obserwowano u 44% i 40% chorych.

Wyniki dla podgrupy młodzieży wykazały zbliżony efekt, świadcząc o skuteczności ritlecyty nibu w zakresie poprawy wzrostu brwi i rzęs również w tej grupie chorych (do ok. 70% chorych w 48. tyg.).

#### Ocena skuteczności – porównanie pośrednie RIT względem BAR

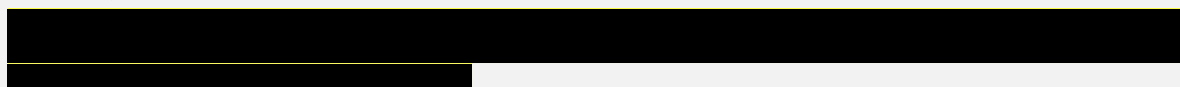
Porównanie RIT względem BAR dla populacji chorych dorosłych możliwe było poprzez przeprowadzenie porównania pośredniego wyników badania *ALLEGRO 2b/3* i badań *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2*. Porównanie pośrednie zostało wykonane po szczegółowej analizie homogeniczności badań dla obu porównywanych interwencji. Porównanie przeprowadzono dla punktów końcowych o zbieżnej definicji, dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność RIT oraz BAR w dawce podstawowej wynoszącej 4 mg (nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie). Porównanie RIT względem BAR w niższej dawce (tj. 2 mg) dla SALT ≤20 oraz 50% redukcji SALT względem wartości początkowej wykazało wyższą skuteczność RIT, natomiast w przypadku analizy SALT ≤10 nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Należy podkreślić, że zbliżone wyniki odnotowano zarówno w przypadku wykorzystania w analizie wyników dla populacji chorych ogółem z badania *ALLEGRO 2b/3*, jak i wyników dla podgrupy dorosłych chorych.

#### Zestawienie wyników RIT względem BAR w czasie 34/36 tyg.

W celu zaprezentowania długoterminowych danych dotyczących skuteczności RIT względem BAR w ramach dodatkowej analizy przedstawiono proste zestawienie wyników w czasie 34/36 tygodni leczenia.

Wyniki zestawienia oceny skuteczności RIT i BAR w okresie 34/36 tyg. potwierdzają wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego w czasie 24 tyg. leczenia i wskazują na porównywalną skuteczność analizowanych interwencji.



## WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

#### Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa ritlecyty nibu w dawce 50 mg względem PLC został oceniony na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3*. W pełnej populacji chorych (dorośli i młodzież) profil bezpieczeństwa RIT zbliżony był do grupy, w której chorzy nie otrzymywali aktywnego leczenia (grupa PLC). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 71-75% chorych w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Częstość występowania AE prowadzących do czasowego przerwania leczenia była w nieistotnie wyższa w grupie ritlecyty nibu względem placebo (10% vs 5%). Całkowite przerwanie leczenia związane z wystąpieniem zdarzenia obejmowało jedynie po 1,5% chorych w obu porównywanych grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wyłącznie w grupie kontrolnej u 3 chorych. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami.

Analiza profilu bezpieczeństwa chorych w wieku 12-17 lat nie różniła się znacząco od wyniku dla chorych ogółem. W obu porównywanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych zawierała się w przedziale 79%-83%. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między RIT i PLC. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów.

Zbliżone wnioski można sformułować na podstawie częstości występowania poszczególnych TEAE w 24-tygodniowym okresie obserwacji w badaniu *ALLEGRO 2b/3* zarówno u chorych ogółem, jak i w podgrupie chorych w wieku 12-17 lat.

W długim okresie obserwacji wynoszącym 96 tygodni, wśród chorych leczonych RIT odnotowano niewielki wzrost częstości występowania zdarzeń ogółem (96,3%), ciężkich zdarzeń (5,8%) oraz zdarzeń prowadzących do całkowitego przerwania leczenia (10,5%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był dodatni wynik testu na SARS-CoV-2 (24,1% chorych).

Warto podkreślić, iż w całym okresie trwania badania nie stwierdzono zgonów.

#### Ocena bezpieczeństwa – zestawienie RIT względem BAR

Porównanie bezpieczeństwa RIT względem BAR przeprowadzono w postaci zestawienia wyników. Jest to związane z brakiem danych dotyczących zdarzeń dla wspólnego okresu obserwacji. Podstawowe okresy zbierania danych na temat profilu bezpieczeństwa różniły się (24 tyg. dla RIT i 36 tyg. dla BAR).

W związku z tym do analizy włączono wyniki dla jak najbardziej zbliżonego okresu obserwacji: tj. 48 tygodni dla RIT oraz 52-54 tyg. dla BAR.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u niewiele wyższego odsetka chorych leczonych ritlecyty nibem – 84,6% (48 tyg.) w porównaniu z 69%-76% chorych leczonych barycyty nibem. Jednak częstość występowania ciężkich AE była niższa w grupie RIT i wynosiła 1,5%, a dla komparatora wynosiła 4,8% (BAR 4 mg) i 2,6% (BAR 2 mg).

Raportowano zbliżone odsetki występowania AE prowadzących do całkowitego przerwania leczenia we wszystkich 3 grupach (3-4%). Czasowe przerwanie leczenia związane z AE dotyczyło ok. 15% chorych leczonych RIT oraz 7-11% chorych leczonych BAR.

Ogólny profil bezpieczeństwa RIT i BAR można uznać za zbliżony.

### OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla RIT wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Litfulo®*, dokumentu *FDA 2023* oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków *ADRReports* i *WHO UMC*.

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Litfulo®* wskazano, że najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych RIT obejmowały: biegunkę (9,2%), trądzik (6,2%), zakażenia górnych dróg oddechowych (6,2%), pokrzywkę (4,6%), wysypkę (3,8%), zapalenie mieszków włosowych (3,1%) i zawroty głowy (2,3%).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Litfulo® należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, natomiast w bazie ADRReports były to badania diagnostyczne. Na podstawie dostępnych danych dotyczących dodatkowej analizy bezpieczeństwa należy wnioskować o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka RIT.

### WNIOSKI

Analiza skuteczności wskazuje na znamienne przewagę ritlecyty nibu w zakresie kluczowych punktów końcowych względem placebo zarówno w populacji dorosłych chorych, jak i w populacji młodzieży. Ponadto w populacji dorosłych chorych wykazano porównywalną skuteczność RIT względem BAR. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa ritlecyty nibu jest korzystny oraz porównywalny z PLC i BAR. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania ritlecyty nibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Ritlecyty nib w pełni odpowiada na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych z ciężkim nasileniem AA. Przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, co w sytuacji ograniczonego dostępu do leczenia dedykowanego chorym na AA jest szczególnie wartościowe.

Łysienie plackowate, szczególnie jeśli dotyka młodzież oraz kobiety a jego przebieg jest ciężki, stanowi duże obciążenie psychiczne i znacząco upośledza jakość życia chorych. Uzyskanie przez chorych tak realnego efektu zdrowotnego jak odrost włosów bezpośrednio przekłada się na możliwość ponownego zaangażowania się w relacje społeczne i zawodowe a tym samym życie bez znaczących ograniczeń. Co więcej, redukcja objawów klinicznych choroby wpływa na zwiększenie dobrostanu psychicznego. W przypadku tak charakterystycznej jak AA jednostki chorobowej problem decyzyjny dotyczący objęcia finansowaniem produktu leczniczego Litfulo® nie polega wyłącznie na ocenie odrostu włosów, gdyż nie tylko ten aspekt stanowi istotę choroby. Zasadnym jest uwzględnienie chorego w szerszym kontekście, w którym jego stan kliniczny warunkuje prawidłowe jego funkcjonowanie w społeczeństwie.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz biorąc pod uwagę innowacyjny mechanizm działania leku, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ritlecyty nibu w praktyce klinicznej. Objęcie finansowaniem ritlecyty nibu ze środków publicznych umożliwi lekarzom odejście od leków immunosupresyjnych na rzecz inhibitorów JAK, co jest odzwierciedleniem zmiany paradygmatu leczenia opisanej w najnowszych wytycznych klinicznych. Dzięki temu możliwe będzie prowadzenie skutecznej i bezpiecznej terapii zgodnie z najlepszą wiedzą medyczną.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*)*, celem analizy klinicznej dla leku Litfulo® (ritlecytytib) stosowanego w leczeniu łysienia plackowatego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;



- 
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
  - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

### 3. Przegląd systematyczny dla ritlecytynibu

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ritlecytynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>2</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

---

<sup>2</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 6.2.

## 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)* [Higgins 2023].

W załączniku 13.16 przedstawiono wzory skali.

## 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z łysieniem plackowatym) oraz interwencji badanej (ritlecytynib). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWmiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla ritlecytynibu w leczeniu łusienia plackowatego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.4.

### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – wyszukiwanie dla interwencji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Ciężkie przypadki AA u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Litfulo</i> ®. <b>Komentarz:</b> <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy z łagodną postacią łysienia plackowatego.
<b>Interwencja</b>	Produkt leczniczy Litfulo® stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). <u>Dawkowanie</u> Dawkowanie RIT zgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®, tj. 50 mg raz na dobę.	Inna niż produkt leczniczy Litfulo®
<b>Komparatory<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w populacji dorosłych chorych:</li> </ul>	Inne niż wymienione.

<sup>3</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ barycytytib – dawkowanie zgodne z <i>ChPL Olumiant</i><sup>4</sup>;</li> <li>• w populacji dorosłych oraz chorych od 12 r.ż.:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak leczenia farmakologicznego.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna (m.in. wskaźnik SALT, ocena PGI-C, skala EBA i ELA);</li> <li>• jakość życia</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Punkty końcowe niezgodne z założonymi, między innymi dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe. Nie włączano analiz <i>post-hoc</i> oraz <i>pooled</i> obejmujących różne dawki ritlecytynibu.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>5</sup> ).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

<sup>4</sup> zgodnie z *ChPL Olumiant*<sup>®</sup> podstawową dawkę BAR stanowi dawka 4 mg. W związku z tym, wyniki dla dawki BAR 4 mg będą stanowiły główną część analizy, podczas gdy wyniki dla dawki BAR 2 mg, stosowanej w grupach wysokiego ryzyka, będą traktowane jako analiza uzupełniająca

<sup>5</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 127 publikacji w formie tytułów i abstraktów.



Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 7 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 7 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji:

- 2 publikacje wtórne (*Husein-EIAhmed 2024, Gupta 2022*);
- 2 publikacje (*Hordinsky 2023, King 2023*) oraz 2 abstrakty konferencyjne (*Sinclair 2022, Guttman-Yassky 2022*) opisujące pierwotne badanie randomizowane ALLEGRO 2b/3 oraz 1 dokument (*EPAR 2023*) do opisu badań pierwotnych;
- 2 abstrakty konferencyjne (*King 2023b, Piliang 2024*) ██████████ ██████████ dotyczące przedłużonego badania ALLEGRO LT;
- 4 źródła do opisu dodatkowego bezpieczeństwa (*ChPL Litfulo®, ADRReports 2024, FDA 2023, WHO UMC 2024*);

---



Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>6</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.13.

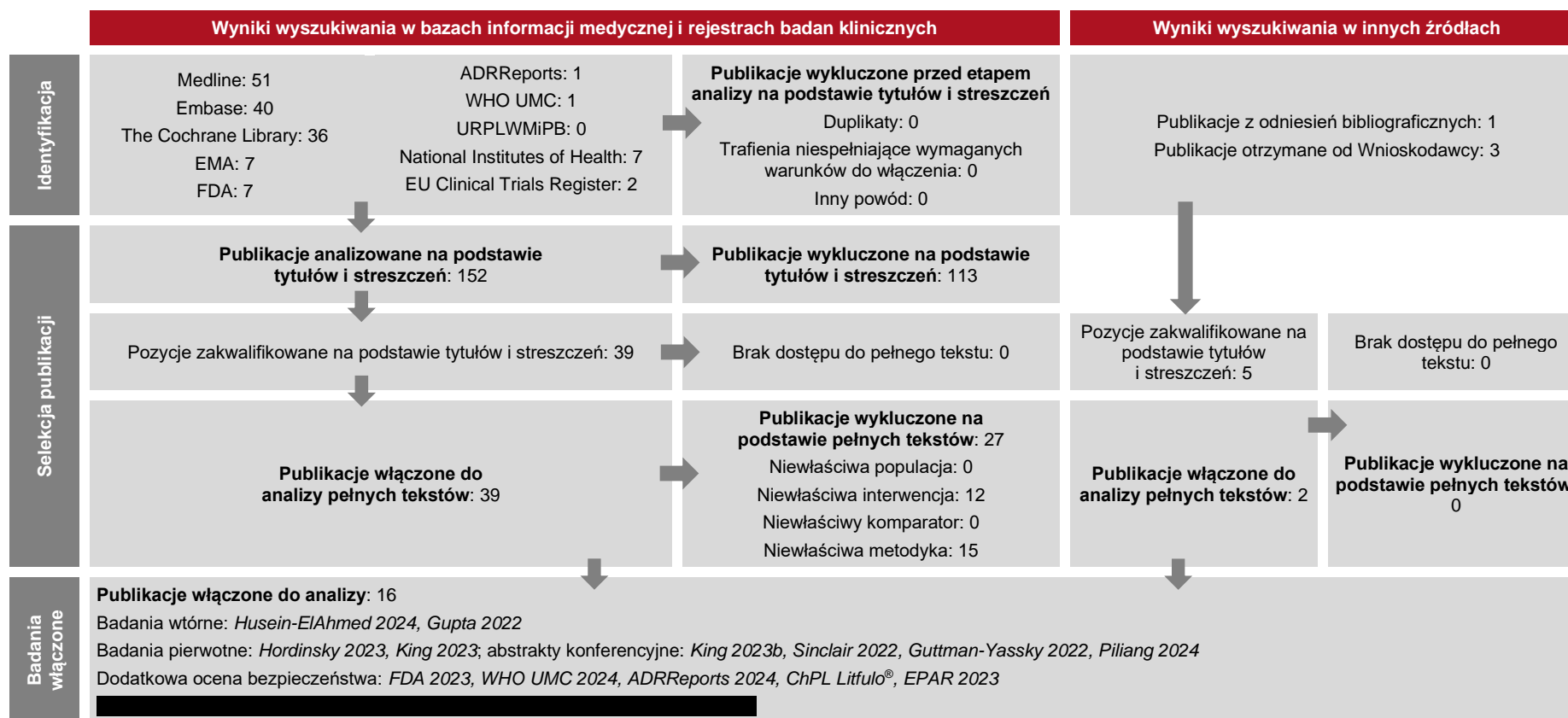
---

<sup>6</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---



**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla interwencji**



## 4. Przegląd systematyczny dla barycytynibu

W wyniku przeglądu systematycznego dla interwencji nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RIT i BAR.

W związku z tym przeprowadzono przegląd systematyczny dla komparatora, mający na celu odnalezienie badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego RIT z BAR z uwzględnieniem badania *ALLEGRO 2b/3*, zidentyfikowanego w przeglądzie dla analizowanej interwencji.

### 4.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

### 4.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało każdorazowo niezależnie dwóch z trzech analityków [REDACTED]

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 4.5.

### 4.3. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)* [Higgins 2023].

W załączniku 13.16 przedstawiono wzory skali.

## 4.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z łusieniem plackowatym) oraz komparatora (barycytynib). W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.2.

## 4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Dla RIT odnaleziono badanie randomizowane (badanie *ALLEGRO 2b/3*). W związku z tym, celem drugiego przeglądu było zidentyfikowanie badań dla barycytynibu homogenicznych względem badania *ALLEGRO 2b/3* pod względem m.in. metodyki, populacji, definicji ocenianych punktów końcowych oraz okresu obserwacji.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – wyszukiwanie dla komparatora**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne (wyszukiwanie badań dla komparatora)</b>		
<b>Populacja</b>	Ciężkie przypadki AA u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Litfulo</i> ®. <b>Komentarz:</b> <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy z łagodną postacią łysienia plackowatego.
<b>Interwencja</b>	Barycetynyb – dawkowanie zgodne z <i>ChPL Olumiant</i> ®	Niezgodny z założonymi.
<b>Komparator</b>	Placebo	Niezgodny z założonymi.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>ALLEGRO 2b/3</i> , tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna (wskaźnik SALT ≤20, SALT ≤10, ocena PGI-C, skala EBA i ELA, kwestionariusz AAPPO, kwestionariusz P-Sat);</li> <li>• jakość życia</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
<b>Metodyka</b>	Randomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje pełnotekstowe. <b>Komentarz:</b> Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	
		Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

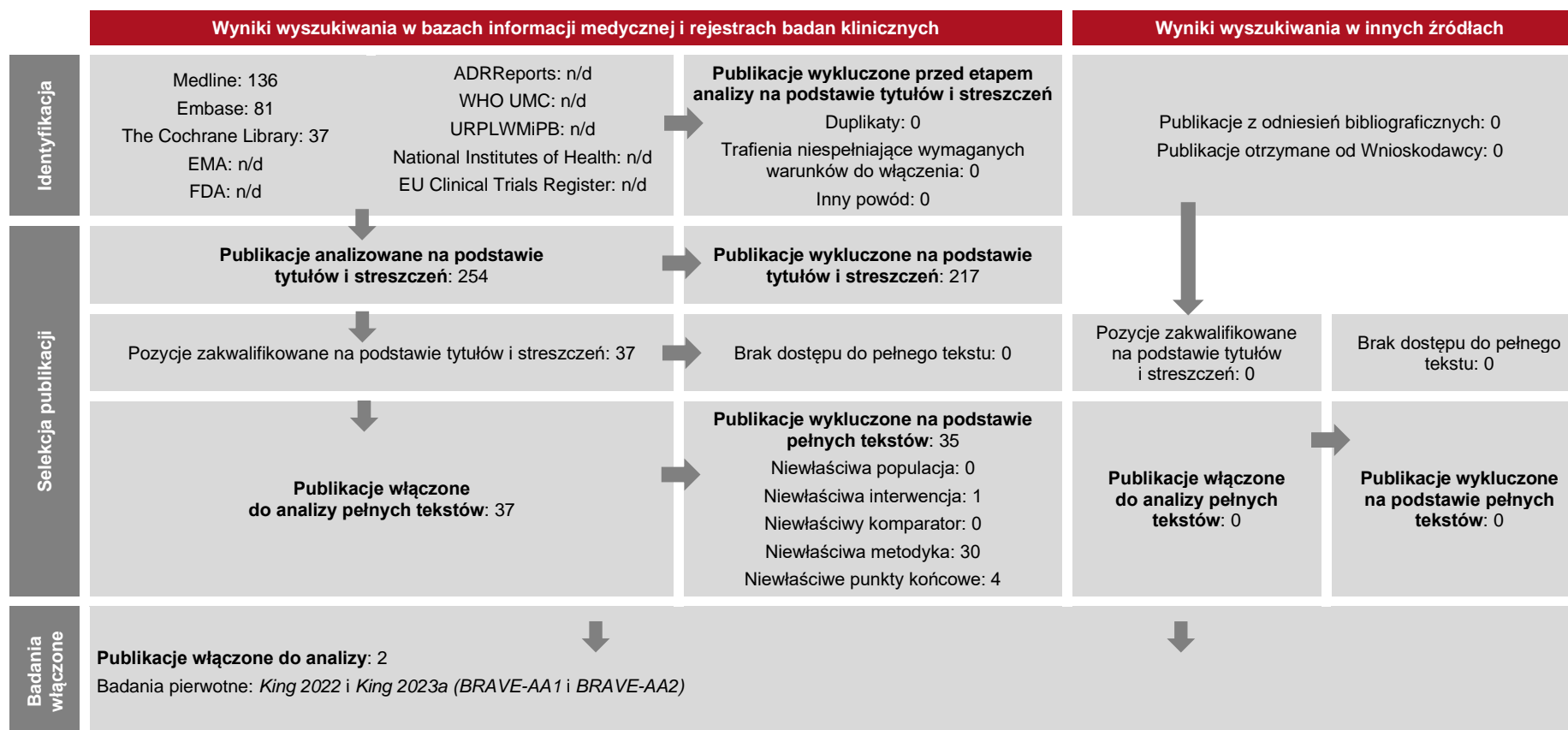
## 4.6. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej pod kątem badań dla barycetynybu (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 254 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje, gdzie w każdej z nich przedstawiono wyniki badań *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2*.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.14.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatora**



## 5. Przegląd systematyczny dla leków w ramieniu BSC

Na prośbę Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawartą w Piśmie OT.423.1.58.2024.2.ML podjęto próbę uwzględnienia w ramieniu komparatora efektu klinicznego dla farmakoterapii obejmującej glikokortykosteroidy systemowe oraz leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna. Prośbę umotywowano uwzględnieniem tych leków w wytycznych *PTD 2023* oraz *Stanowisku europejskich ekspertów 2024*.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi z 2024 roku, których przekaz jest spójny z wytycznymi *PTD 2023*, inhibitory JAK (barycytynib i ritlecytynib) należy traktować jako terapie pierwszego wyboru w AA o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w związku z najlepiej udokumentowaną skutecznością w badaniach klinicznych wysokiej jakości oraz w konsekwencji, z rejestracją w tym wskazaniu [Stanowisko europejskich ekspertów 2024].

W przypadku braku dostępności inhibitorów JAK lub u chorych na AA o mniejszym nasileniu, można rozważyć także zastosowanie glikokortykosteroidów o działaniu układowym oraz niesteroidowych leków immunosupresyjnych we wskazaniach pozarejestracyjnych (cyklosporyny i metotreksatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi). Należy jednakże zaznaczyć, że GKS o działaniu układowym powinny mieć zastosowanie jako I linia leczenia wyłącznie w przypadku ostrego rzutu choroby (aktywna utrata włosów trwająca przez okres krótszy niż 6 miesięcy). Ponadto należy podkreślić, że GKS o działaniu układowym nie powinny stanowić terapii długoterminowej z uwagi na profil bezpieczeństwa [Stanowisko europejskich ekspertów 2024].

Leki immunosupresyjne mogą stanowić opcję alternatywną dla leczenia inhibitorami JAK, tylko w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania lub braku dostępności do tego leczenia. Zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2024 roku cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna zostały wskazane odpowiednio jako druga, trzecia i czwarta linia leczenia. Ponadto możliwości stosowania leków immunosupresyjnych są ograniczone ze względu na potencjalne działania niepożądane związane z ich długotrwałym stosowaniem, a także ryzyko nawrotu po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia [Stanowisko europejskich ekspertów 2024, Meah 2020, Ramos 2020].

Należy podkreślić, że wskaźnik nawrotów w łysieniu plackowatym może wynosić nawet 85%, a każdy kolejny cykl leczenia może być mniej skuteczny. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych leczenie AA powinno trwać od 3 do 7 lat. Natomiast leczenia cyklosporyną nie należy stosować dłużej niż 12 miesięcy. Podobnie czas leczenia układowymi GKS powinien być ograniczony, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [Stanowisko europejskich ekspertów 2024].

[Redacted text block]

W odpowiedzi na prośbę analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawartą w Piśmie OT.423.1.58.2024.2.ML, w ramach analizy klinicznej podjęto próbę uwzględnienia w ramieniu komparatora efektu klinicznego dla farmakoterapii obejmującej glikokortykosteroidy systemowe oraz leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna. W związku z tym przeprowadzono przeglądy systematyczne mające na celu zidentyfikowanie badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z RIT.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało każdorazowo niezależnie dwóch analityków (AG, AM).

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia (Tabela 3).

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z łysieniem plackowatym) oraz komparatora (farmakoterapia w ramieniu BSC obejmująca: glikokortykosterydy systemowe, cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę). W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.



Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania eksperymentalne randomizowane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.3.

Dla RIT odnaleziono badanie randomizowane (badanie *ALLEGRO 2b/3*). W związku z tym, celem przeglądu było zidentyfikowanie badań dla GKS systemowych, CYKLO, MTX i AZA, homogenicznych względem badania *ALLEGRO 2b/3* pod względem m.in. metodyki, populacji, definicji ocenianych punktów końcowych oraz okresu obserwacji.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – wyszukiwanie dla leków w ramieniu BSC**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne (wyszukiwanie badań dla komparatora)</b>		
Populacja	Ciężkie przypadki AA u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Litfulo®</i> . <b>Komentarz:</b> <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy z łagodną postacią łysienia plackowatego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS systemowe</li> <li>• cyklosporyna</li> <li>• metotreksat</li> <li>• azatiopryna</li> </ul>	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Placebo	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności ocenianej interwencji, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>ALLEGRO 2b/3</i> , tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna (wskaźnik SALT <math>\leq 20</math>, SALT <math>\leq 10</math>, ocena PGI-C, skala EBA i ELA, kwestionariusz AAPPO, kwestionariusz P-Sat);</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Randomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej). Badania, w których liczebność chorych w grupie badanej i kontrolnej była zbliżona z liczebnością grup w badaniach randomizowanych zidentyfikowanych w I etapie przeglądu, na podstawie których możliwe było by wykonanie porównania pośredniego. Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 368, 136, 125, 47 publikacji w formie tytułów i abstraktów odpowiednio dla glikokortykosteroidów systemowych, cyklosporyny, metotreksatu i azatiopryny. Diagramy PRISMA dla przeglądów przeprowadzonych dla poszczególnych leków przedstawiono w załączniku 13.5.

Szczegółowa analiza pełnych tekstów wykazała, że nie istnieją badania umożliwiające wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego z RIT mającego na celu przypisanie efektu klinicznego farmakoterapiom, które mogą być stosowane w ramach BSC.

W związku z powyższym, w *Analizie ekonomicznej* oraz *Analizie wpływu na budżet* zdecydowano się w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości na uwzględnienie koszyka farmakoterapii GKS i leków immunosupresyjnych w ramieniu komparatora BSC (z uwzględnieniem skuteczności na podstawie danych dla PLC z badania *ALLEGRO 2b/3*).

Jednocześnie nie uwzględniono wydatków ponoszonych ze względu na leczenie powikłań spowodowanych przez długotrwałe stosowanie leków o udowodnionym negatywnym profilu bezpieczeństwa. Stanowi to podejście konserwatywne i spójne w kontekście braku uwzględnienia efektów klinicznych terapii, ze względu na brak możliwości porównania z opisywanymi opcjami terapeutycznymi. Należy podkreślić, że analizowane terapie nie są przeznaczone do długotrwałego stosowania, nie jest również znany dokładny czas i rozkład stosowania wymienianych terapii w analizowanej populacji. Dlatego też, koszty farmakoterapii zostały włączone w ramach wariantu analizy wrażliwości, jako średni koszt koszyka wymienianych farmakoterapii i zostały naliczone w pierwszych cyklach analiz.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.15.

## 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne: *Gupta 2022* oraz *Husein-El Ahmed 2024* spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że obydwie przeglądy charakteryzują się bardzo niską jakością.

Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność ritlecytynibu w terapii łysienia plackowatego, jednakże w przeglądzie *Husein-El Ahmed 2024* w sformułowanych przez autorów publikacji wnioskach nie odniesiono się do zarejestrowanej we wskazaniu dawki RIT 50 mg, natomiast w przeglądzie *Gupta 2023* skuteczność ritlecytynibu była wyższa w porównaniu do placebo, jednak odpowiedź zawierała się w zależności od zastosowanej dawki: dla 50 mg na dobę, 23,4% chorych osiągnęło SALT  $\leq$  20 w tygodniu 24. w porównaniu do 1,5% otrzymujących placebo.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 13.5 i 13.7.

### 6.2. Badania pierwotne

#### 6.2.1. Charakterystyka badania *ALLEGRO 2b/3*

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo – *ALLEGRO 2b/3*, opisane w głównej publikacji *King 2023* oraz w publikacji *Hordinsky 2023*, a także w abstraktach konferencyjnych *Guttman-Yassky 2022* i *Sinclair 2022*. Dane uzupełniono o wyniki przedstawione w dokumencie *EPAR 2023*.

Badanie *ALLEGRO 2b/3* umożliwiło porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ritlecytynibu względem PLC, odpowiadającemu brakowi leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. Dodatkowo włączono abstrakty konferencyjne *King 2023b* i *Piliang 2024* [REDACTED]

---

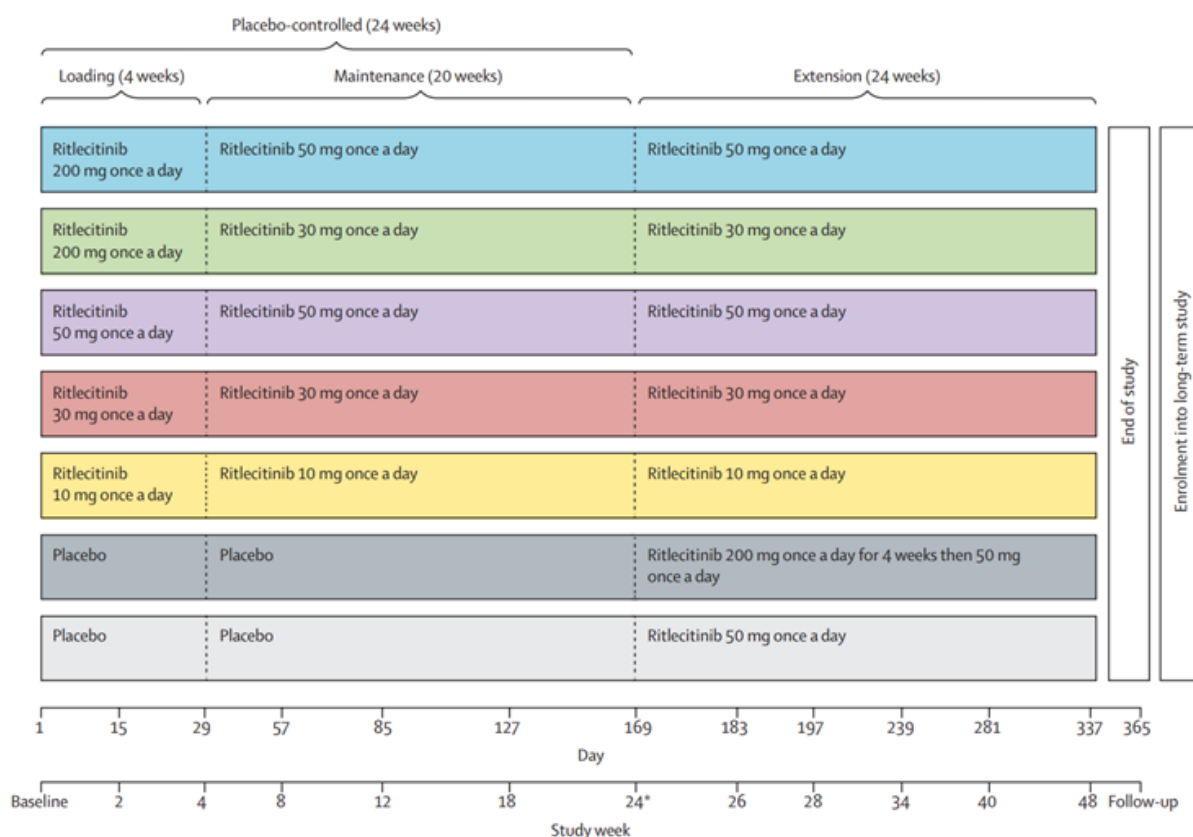
████████████████████ na podstawie których opracowano wyniki przedłużenia tego badania – badanie *ALLEGRO LT*.

Badanie *ALLEGRO 2b/3* obejmowało 4-tygodniowy okres indukcji i 20-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego (etap podwójnie zaślepiony PLC). Następnie chorzy przechodzili do etapu przedłużenia leczenia, który trwał do 48. tygodnia (wszyscy chorzy otrzymywali RIT). Na początku badania chorych przydzielono do grup RIT (raz na dobę, p.o.) w różnych schematach dawkowania oraz do 2 grup PLC (grupy PLC analizowano łącznie przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania). Następnie po 24 tygodniach w obydwu grupach PLC dokonano zmiany terapii na RIT.

Do niniejszej analizy włączono wyłącznie grupę chorych, w której RIT podawano w dawce 50 mg przez cały czas trwania badania (dawkowanie zgodne z ChPL) oraz grupę PLC, odpowiadającą brakowi leczenia (pierwsze 24 tyg.), a także grupę PLC→RIT 50 mg (48 tyg.). Po ukończeniu badania chorzy byli kwalifikowani do długoterminowego badania *ALLEGRO LT*, stanowiącego przedłużenie leczenia, w ramach którego wszyscy chorzy otrzymywali RIT w dawce 50 mg.

Schemat metodyki badania *ALLEGRO 2b/3* przedstawiono na poniższej rycinie.

### Rysunek 3 Schemat metodyki badania ALLEGRO 2b/3



Źródło: King 2023

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* uczestniczyli chorzy na AA od 12 r.ż. z utratą co najmniej 50% włosów na skórze głowy (wynik w skali SALT  $\geq 50$ ), w tym chorzy na AA całkowite i uogólnione. Czas trwania obecnego epizodu choroby nie mógł przekraczać 10 lat. Populacja docelowa z badania jest zgodna z populacją określoną w zapisach ChPL.

W grupie PLC w badaniu *ALLEGRO 2b/3* nie stosowano żadnego aktywnego leczenia, w związku z czym należy uznać, że grupa ta reprezentuje komparator zdefiniowany jako brak leczenia farmakologicznego (przyjęty w analizie komparator dla chorych powyżej 12 r.ż.). W badaniu większość chorych stanowili dorośli, niemniej jednak, kluczowe wyniki zostały przedstawione również w podgrupie młodzieży. Ponadto, jak zostanie wskazane w poniższych rozdziałach wyniki uzyskane dla chorych w wieku 12-18 r.ż. były zbliżone do wyników dla populacji ogółem. Zatem, zgodnie z *EPAR 2023*, wyniki uzyskane w populacji chorych ogółem można ekstrapolować na populację młodzieży.

---

Badanie *ALLEGRO 2b/3* stanowi główne badanie kliniczne dla ritlecytynibu. Jego wyniki posłużyły do przeprowadzenia wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji chorych powyżej 12 r.ż. (porównanie z brakiem leczenia), a także w celu wykonania porównania pośredniego z baryctynibem poprzez wspólną referencję w populacji dorosłych chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.8.

**Tabela 4**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja (ritlecytynib)*	Komparator (placebo)
ALLEGRO 2b/3 ALLEGRO LT <sup>^</sup>	<p><b>ALLEGRO 2b/3</b></p> <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy IIb/III, kontrolowane placebo; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Jadad: 5/5 RoB2: umiarkowane ryzyko</p>	<p>48 tyg. (badanie ALLEGRO 2b/3) 96 tyg. (badanie ALLEGRO LT)</p>	<p>Dorośli i młodzież od 12. r.ż. chorzy na łysienie plackowate o nasileniu ciężkim (SALT≥50%)</p>	<p><b>Populacja ogółem:</b> RIT 50 mg: N=130 PLC**: N=131 <b>Podgrupa młodzieży:</b> RIT 50 mg: N=18 PLC**: N=19 ALLEGRO LT: N=191</p>	<p><b>ALLEGRO 2b/3</b> Etap indukcji (4 tyg.), etap podtrzymania (20 tyg.) i etap przedłużenia (24-48 tyg.); RIT w dawce 50 mg raz dziennie p.o. <b>ALLEGRO LT:</b> RIT w dawce 50 mg raz dziennie p.o.</p>	<p><b>ALLEGRO 2b/3</b> Etap indukcji i etap podtrzymania: PLC raz dziennie p.o. (grupa PLC1 i PLC2) Etap przedłużenia: RIT w dawce 50 mg raz dziennie p.o. (grupa PLC1) – grupa włączona do analizy***.</p>
	<p><b>ALLEGRO LT</b></p> <p>Długookresowe przedłużenie badania, otwarte Klasyfikacja AOTMiT: n/d; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>					<p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d. <b>Uwagi:</b> Leczenie było podawane przez cały okres trwania badania pierwotnego (48 tyg.), a następnie w ramach badania długookresowego (96 tyg.)</p>	

<sup>^</sup>badanie ALLEGRO LT stanowiło długookresowe przedłużenie badania ALLEGRO 2b/3

\*przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące grup włączonych do niniejszej analizy

\*\* dane łącznie dla 2 grup pierwotnie zrandomizowanych do otrzymywania PLC przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania (ang. *pooled*)

\*\*\*grupa PLC składała się z 2 grup, które po 24 tyg. rozpoczęły terapię RIT w różnych dawkach. Grupa PLC2 otrzymywała RIT w dawce 200 mg raz dziennie p.o. przez 4 tyg., a następnie w dawce 50 mg raz dziennie p.o., w związku z czym nie została włączona do niniejszej analizy

### **6.2.1.1. Punkty końcowe**

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym.

Szczegółowy opis punktów końcowych z badania *ALLEGRO*, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 6.4.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.



**Tabela 5.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
SALT	ALLEGRO 2b/3	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy (King 2023) / drugorzędowy punkt końcowy (EPAR 2023)</u>: <b>SALT <math>\leq</math>20 w 24. tyg.</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy (EPAR 2023) / kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (King 2023)</u>: <b>SALT <math>\leq</math>10 w 24. tyg.</b></p> <p><u>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe</u>: SALT <math>\leq</math>20 i SALT <math>\leq</math>10 w 48 tyg.</p> <p>SALT jest to wskaźnik oceniany przez badaczy, określający powierzchnię skóry głowy pozbawioną włosów. Zakres SALT wynosi od 0 do 100, przy czym 0 oznacza całkowite owłosienie głowy, a 100 całkowity brak włosów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SALT <math>\leq</math>20 – łagodne nasilenie objawów (maksymalnie 20% skóry głowy zajętej chorobą);</li> <li>• SALT 21-49 – umiarkowane nasilenie objawów (21-49% skóry głowy zajętej chorobą);</li> <li>• SALT <math>\geq</math>50 – ciężkie nasilenie objawów (co najmniej 50% skóry głowy zajętej chorobą) [Rakowska 2023].</li> </ul>	Im niższy wynik SALT tym skuteczniejsze leczenie.	W dokumencie EPAR 2023 podano, że osiągnięcie SALT $\leq$ 20 oznacza istotną klinicznie zmianę [EPAR 2023].
PGI-C	ALLEGRO 2b/3	<p><u>Drugorzędowy punkt końcowy (King 2023)</u>: <b>odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 48. tyg.</b></p> <p><u>Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (EPAR 2023)</u>: <b>odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 24. tyg.</b></p> <p>Kwestionariusz ogólnego wrażenia zmiany w ocenie chorego (v1.0) składa się z 7 odpowiedzi określających subiektywną ocenę zmiany objawów choroby względem początku leczenia (znaczna poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, niewielkie pogorszenie, umiarkowane pogorszenie oraz znaczne pogorszenie).</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie definiowano jako</u>: znaczna poprawa lub umiarkowana poprawa.</p>	Znaczna poprawa lub umiarkowana poprawa świadczy o skutecznym leczeniu.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
EBA	ALLEGRO 2b/3	<p><u>Dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy:</u>  <u>Odpowiedź definiowana jako</u> poprawa o <math>\geq 2</math> punkty względem wartości początkowej lub wynik prawidłowy w 24. i 48. tyg.                      Skala EBA składa się z oceny od 0-3 owłosienia brwi, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – oznacza całkowity brak włosów brwi;</li> <li>• 1 – oznacza niewielką ilość włosów brwi (normalna lub zmniejszona gęstość włosów co najmniej 1 brwi z dużymi przerwami lub też zmniejszenie gęstości co najmniej 1 brwi o ciężkim nasileniu);</li> <li>• 2 – oznacza umiarkowaną ilość włosów brwi (prawidłowa gęstość włosów brwi z niewielkimi przerwami, w niewielkim stopniu zmniejszona gęstość brwi z/bez niewielkimi przerwami, umiarkowanie zmniejszona gęstość włosów brwi bez przerw);</li> <li>• 3 – oznacza prawidłowy obraz gęstość włosów brwi.</li> </ul>	Wyższy wynik w skali EBA wskazuje na skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
ELA	ALLEGRO 2b/3	<p><u>Dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u>  <u>Odpowiedź definiowana jako</u> poprawa o <math>\geq 2</math> punkty względem wartości początkowej lub wynik prawidłowy w 24. i 48. tyg.                      Skala ELA składa się z oceny od 0-3 owłosienia rzęs, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – oznacza całkowity brak włosów rzęs;</li> <li>• 1 – oznacza niewielką ilość włosów górnych rzęs (umiarkowanie lub nasilona zmniejszona gęstość włosów rzęs i/lub duże przerwy braku włosów rzęs w co najmniej 1 rzęsie);</li> <li>• 2 – oznacza umiarkowaną ilość włosów rzęs (prawidłowa gęstość włosów górnych rzęs bez przerw i zmniejszona gęstość lub przerwy we włosach dolnych rzęs, lub prawidłowa gęstość włosów górnych rzęs z niewielkimi przerwami, lub niewielkie zmniejszenie gęstości górnych rzęs z/bez niewielkich przerw);</li> <li>• 3 – oznacza prawidłowy obraz gęstość włosów rzęs.</li> </ul>	Wyższy wynik w skali ELA wskazuje na skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
AAPPO	ALLEGRO 2b/3	<p><u>Drugorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>Kwestionariusz oceniający priorytetowe punkty końcowe u chorych na AA. Skala ocenia osobno 4 domeny związane z owłosieniem głowy, brwi, rzęs oraz ciała, a także domeny odnoszące się do objawów emocjonalnych (średnia ocena domen 5-8) oraz aktywności fizycznej (średnia ocena domen 9-11).</p> <p>Domeny dotyczące owłosienia oceniane są w 5-punktowej skali odpowiedzi werbalnej od 0 (brak utraty włosów) do 4 (całkowita utrata włosów).</p> <p>Cztery domeny dotyczące objawów emocjonalnych oceniano w 5-punktowej skali odpowiedzi werbalnej (0-nigdy, 1-rzadko, 2-czasami, 3-często, 4-zawsze). Trzy domeny dotyczące aktywności fizycznej oceniano w 5-punktowej skali odpowiedzi werbalnej (0-brak, 1-w niewielkim stopniu, 2-umiarkowane, 3-znaczne, 4-całkowite).</p> <p>Domeny dotyczące objawów emocjonalnych oraz ograniczeń aktywności fizycznej oceniane są w odniesieniu do odczuć chorego w mijającym 1 tygodniu. Ocena była możliwa przy dostępności oceny co najmniej 2 domen z każdej kategorii.</p>	<p>Redukcja wyniku oznacza poprawę w ocenie poszczególnych domen kwestionariusza AAPPO.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>
P-Sat	ALLEGRO 2b/3	<p><u>Dodatkowy punkt końcowy</u></p> <p>Kwestionariusz dotyczący analizy satysfakcji chorego z odrostu włosów od momentu rozpoczęcia badania.</p> <p>Kwestionariusz ocenia 3 domeny: odrost włosów ogółem, ilościowy odrost włosów oraz jakościowy odrost włosów. Zawiera następujące pytania:</p> <p>Jak satysfakcjonujący jest ilościowo odrost włosów od początku badania?</p> <p>Jak satysfakcjonujący jest jakościowo odrost włosów od początku badania?</p> <p>Jaka jest ogólna opinia na temat odrostu włosów od początku badania?</p> <p>Możliwe są następujące odpowiedzi na pytania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duża satysfakcja;</li> <li>• umiarkowana satysfakcja;</li> </ul>	<p>Satysfakcja z odrostu włosów świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>niewielka satysfakcja;</li> <li>ani satysfakcja ani brak satysfakcji;</li> <li>niewielkie niezadowolenie;</li> <li>umiarkowane niezadowolenie;</li> <li>duże niezadowolenie.</li> </ul> <p>Jako odpowiedź na leczenie definiowano odpowiedzi chorych: satysfakcja niewielka, umiarkowana lub duża.</p>		
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	ALLEGRO 2b/3	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>– łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>– umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> </ol>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <p>4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</p> <p>5. – śmiertelny.</p> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul> <p>W badaniu <b>ALLEGRO 2b/3</b> profil bezpieczeństwa raportowano podczas trwania całego badania. Raportowano zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia (TEAE) oraz AE specjalnego zainteresowania (wg predefiniowanych kryteriów): zakażenia oportunistyczne, nowotwory, zdarzenia kardiologiczne, neurologiczne oraz audiologiczne. Oceniano w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. (RIT vs PLC) oraz 48 tyg. (RIT).</p>		

## 6.2.2. Zgodność populacji z badania klinicznego *ALLEGRO 2b/3* z populacją wnioskowaną

W ramach niniejszego raportu populacja docelowa została dodatkowo zawężona zapisami wnioskowanego programu lekowego i obejmuje chorych w wieku 12 lat i powyżej oraz:

- z rozpoznaniem łysienia plackowatego potwierdzonym badaniem przedmiotowym i badaniem trichoskopowym lub badaniem histologicznym;
- z ciężką postacią choroby (SALT50 lub więcej);
- z łysieniem plackowatym trwającym bez odrostu od 6 miesięcy.

W badaniu *ALLEGRO 2b/3*, włączonym do niniejszej analizy, populacja chorych była zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Dawka interwencji badanej była zgodna z zapisami Programu Lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono zgodność populacji z badania klinicznego *ALLEGRO 2b/3* z populacją wnioskowaną.

**Tabela 6.**  
**Zgodność populacji z badania klinicznego *ALLEGRO 2b/3* z populacją wnioskowaną**

Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego	Zgodność populacji z badania klinicznego
Wiek $\geq 12$ r.ż.	Tak. Do badania <i>ALLEGRO 2b/3</i> kwalifikowano chorych w wieku $\geq 12$ r.ż.
Rozpoznanie łysienia plackowatego potwierdzone badaniem przedmiotowym i badaniem trichoskopowym lub badaniem histologicznym.	Tak. Do badania <i>ALLEGRO 2b/3</i> kwalifikowano chorych z rozpoznaniem klinicznym AA po wykluczeniu utraty włosów o innej etiologii.
Ciężka postać choroby (wynik w skali SALT $\geq 50$ ).	Tak. Do badania wynik kwalifikowano chorych z wynikiem w skali SALT $\geq 50$ .
Łysienie plackowate trwające bez odrostu od 6 miesięcy.	Tak. Do badania kwalifikowano chorych z AA trwającym bez odrostu od 6 miesięcy.
Nieobecność ciąży lub laktacji.	Tak. Do badania nie kwalifikowano chorych w ciąży lub karmiących piersią. Dodatkowo kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
Nieobecność aktywnych ciężkich zakażeń, w tym gruźlicy.	Tak. Do badania nie kwalifikowano chorych z zakażeniem ogólnoustrojowym w wywiadzie, aktywnym, ostrym lub przewlekłym zakażeniem lub zakażeniem wirusem HBV lub HCV.

Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego	Zgodność populacji z badania klinicznego
Nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii	Tak. Do badania nie kwalifikowano chorych, u których występowały klinicznie istotne ciężkie, postępujące lub niekontrolowane choroby nerek, wątroby, układu krwiotwórczego, żołądkowo-jelitowe, metaboliczne, endokrynologiczne, płucne, sercowo-naczyniowe, psychiatryczne, immunologiczne/reumatologiczne lub neurologiczne.

### 6.3. Ocena homogeniczności badań *ALLEGRO 2b/3*, *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2*

Obecnie w leczeniu ciężkich przypadków AA zatwierdzone są jedynie 2 leki (ritlecytynib oraz barycytynib). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te interwencje, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólną referencję – PLC. Na podstawie przeprowadzonych przeglądów systematycznych zidentyfikowano badania randomizowane dla obu leków z grupami kontrolnymi placebo:

- badanie *ALLEGRO 2b/3* (porównanie RIT w dawce 50 mg względem PLC);
- badania *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* (porównanie BAR w dawce 4 mg oraz dodatkowo BAR w dawce 2 mg względem PLC);

W celu oceny wykonalności powyższego porównania przeprowadzono ocenę homogeniczności ww. badań względem metodyki, okresów obserwacji, kryteriów włączenia i charakterystyki wyjściowej chorych, a także definicji punktów końcowych.

Wszystkie 3 badania dla RIT i BAR są badaniami randomizowanymi, z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonymi w wielu ośrodkach na całym świecie. Badania *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* to badania o bliźniaczej metodyce, o identycznym okresie obserwacji oraz kryteriach włączenia i wykluczenia chorych, które zostały opublikowane w 1 wspólnej publikacji (*King 2022*). Dodatkowo włączono publikację *King 2023a* zawierającą poszerzoną analizę profilu bezpieczeństwa.

Kryteria włączenia do badań były zasadniczo podobne. Zarówno do badania dla RIT, jak i do badań dla BAR włączano chorych z ciężkim nasileniem AA ( $SALT \geq 50$ ), u których epizod choroby trwał min. 6 miesięcy i nie dłużej niż 10 lat – badanie dla RIT lub 8 lat – badania dla BAR. Różnica w kryteriach dotyczyła wieku chorych. Do badania dla RIT włączano chorych od 12. roku życia (chorzy poniżej 18. r.ż. stanowili ok. 14%), natomiast w badaniach dla BAR

– wyłącznie dorosłych chorych. Powyższe kryteria są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi obu tych leków.

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* odsetek chorych na uogólnione AA był nieco niższy (19-26%) względem badań dla BAR (39-47%). Z drugiej strony średni wyjściowy wynik SALT był wyższy w badaniu dla RIT (ok. 90-93) niż w badaniach dla BAR (ok. 85-87). Może to wynikać z faktu, iż w badaniu *ALLEGRO 2b/3* uczestniczył duży odsetek chorych z AA całkowitym, którego wynik SALT również jest równy 100. W badaniach *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* brakuje danych pozwalających porównać udział chorych z AA całkowitym. Wyższa średnia wartość SALT w grupie RIT wskazuje jednak na większe obciążenie chorobą uczestników badania dla ritlecytinibu.

We wszystkich 3 badaniach średni czas trwania choroby od momentu rozpoznania był podobny i zawierał się w zakresie od 9 do 13 lat, przy czym w badaniu *ALLEGRO 2b/3* był on krótszy, prawdopodobnie z uwagi na włączanie do badania również młodzieży. Średni czas trwania obecnego epizodu AA wynosił 3,2 lata w badaniu *ALLEGRO 2b/3* i od 3,5 do 4,7 lat w badaniach *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2*.

Nie zidentyfikowano znaczących różnic w kryteriach dotyczących możliwego stosowania leczenia wspomagającego w czasie trwania badań, mogących negatywnie wpływać na ich homogeniczność. We wszystkich włączonych badaniach zabronione było stosowanie leków immunosupresyjnych, fototerapii oraz pozostałych inhibitorów JAK. Ponadto w badaniach niedozwolone było stosowanie GKS podawanych miejscowo, doogniskowo, ani doustnie. Należy zatem podkreślić, że zarówno w badaniu *ALLEGRO 2b/3*, jak i w badaniach *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* ramię kontrolne reprezentuje komparator zdefiniowany jako brak leczenia farmakologicznego.

Badania różniły się pod względem długości okresów obserwacji: 24 tygodnie w badaniu *ALLEGRO 2b/3* i 36 tygodni w badaniach *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2*. Uznano, że nie stanowi to ograniczenia w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, ponieważ w badaniach *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* dostępne były również wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. Wyniki dla zbieżnych okresów obserwacji były dostępne wyłącznie dla punktów końcowych oceniających skuteczność leków. Natomiast z uwagi na brak jednakowych okresów obserwacji dla profilu bezpieczeństwa z włączonych badań, uznano za najbardziej właściwe przeprowadzenie zestawienia wyników dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji. Po przeanalizowaniu publikacji do badań, podjęto decyzję o zestawieniu



wyników dla 48 tygodni dla RIT oraz dla 52 tygodni dla BAR 2 mg i 54,3 tygodni dla BAR 4 mg. Wyniki te pochodzą z etapów przedłużonych badań randomizowanych.

W ramach porównania pośredniego uwzględniono kluczowe wyniki dla BAR, które możliwe były do zestawienia z wynikami dla RIT w ramach spójnych okresów obserwacji i definicji punktów końcowych (wyniki SALT  $\leq 20$ , SALT  $\leq 10$ , 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej w okresie 24 tygodni, profil bezpieczeństwa w okresie 48 tygodni dla RIT oraz dla 52 tygodni dla BAR 2 mg i 54,3 tygodni dla BAR 4 mg). Nie zidentyfikowano rozbieżności w definicjach tych punktów końcowych.

Podsumowując, metodyka badań włączonych do porównania pośredniego i zestawienia wyników badań jest zbieżna. Wyniki uwzględnione w ramach porównania pośredniego odnoszą się do takiego samego okresu obserwacji i punktów końcowych identycznie definiowanych. W ramach zestawienia profili bezpieczeństwa, zestawiono wyłącznie zbieżne zdarzenia niepożądane, a okres obserwacji uznano za zbliżony. Stwierdzono wysoką homogeniczność danych demograficznych oraz kryteriów włączenia dla wszystkich 3 badań.

Za potencjalnie najistotniejsze ograniczenie można uznać uczestnictwo w badaniu dla BAR wyłącznie dorosłych chorych, co wiąże się ze wskazaniem rejestracyjnym leku, podczas gdy w badaniu dla RIT uczestniczyli również chorzy powyżej 12. r.ż. Warto jednak podkreślić, że w badaniu *ALLEGRO 2b/3* przedstawiono zarówno wyniki dla populacji ogółem, jak i podgrupy dorosłych chorych, które porównano z wynikami dla populacji ogółem z badań *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* (wyłącznie dorośli chorzy).

W związku z powyższym badania *ALLEGRO 2b/3* oraz *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* uznano za homogeniczne, a przeprowadzenie porównania pośredniego za uzasadnione.

W ramach analizy, przeprowadzono porównanie pośrednie RIT w dawce 50 mg z badania *ALLEGRO 2b/3* względem BAR 4 mg, a dodatkowo także BAR 2 mg z badań *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* poprzez wspólną referencję, jaką w obydwu badaniach stanowiło PLC.

Zestawienia danych, na podstawie których dokonano oceny homogeniczności badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższych tabelach

**Tabela 7.**  
**Metodyka badań**

Parametr	Badanie		
	ALLEGRO 2b/3	BRAVE-AA1*	BRAVE-AA2*
Metodyka	randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy IIB/III	randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>double dummy</i> z grupami równoległymi, fazy II i III	randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>double dummy</i> z grupami równoległymi, fazy III
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB 2)	Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko
Okres obserwacji, mediana	48 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> <li>24 tygodnie (etap randomizowany);</li> <li>24 tyg. (etap przedłużenia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>36 tygodni (dostępne były wyniki dla okresu 24 tygodnie)</li> <li>Przedłużenie badania: mediana czasu trwania leczenia wynosiła 52 tyg. dla BAR 2 mg i 54,3 tyg. dla BAR 4 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>36 tygodni (dostępne były wyniki dla okresu 24 tygodnie)</li> <li>Przedłużenie badania: mediana czasu trwania leczenia wynosiła 52 tyg. dla BAR 2 mg i 54,3 tyg. dla BAR 4 mg</li> </ul>
Ośrodki badawcze	118 (Argentyna, Australia, Kanada, Chile, Chiny, Kolumbia, Czechy, Niemcy, Węgry, Japonia, Korea, Meksyk, Polska, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	Łącznie 169: w BRAVE-AA1 (Japonia, Korea, Meksyk, Stany Zjednoczone) i BRAVE-AA2 (Argentyna, Australia, Brazylia, Chiny, Izrael, Japonia, Korea, Tajwan, Stany Zjednoczone)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 12</math> lat;</li> <li>AA z co najmniej 50% utratą włosów na skórze głowy (wynik w skali SALT <math>\geq 50</math>) – włączając AA całkowite oraz uogólnione;</li> <li>aktualny epizod AA trwający ponad 6 miesięcy, ale nie dłużej niż 10 lat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-60 lat (mężczyźni), 18-70 lat (kobiety);</li> <li>AA o nasileniu ciężkim lub bardzo ciężkim, tj.: SALT wynoszące <math>\geq 50</math>;</li> <li>aktualny epizod AA trwający ponad 6 miesięcy, ale krótszy niż 8 lat bez samoistnej poprawy.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne przyczyny łysienia;</li> <li>istotna klinicznie depresja;</li> <li>ostre, zmienne lub postępujące stany związane ze słuchem;</li> <li>stosowanie inhibitorów JAK w wywiadzie;</li> <li>inne stany chorobowe mogące wpływać na skuteczność lub bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AA rozlane (ang. <i>diffuse</i>) lub inne rodzaje łysienia;</li> <li>leczenie następującymi lekami: <ul style="list-style-type: none"> <li>miejscowe GKS na skórę głowy lub brwi w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją;</li> <li>GKS układowe lub doogniskowe (w tym wstrzyknięcia dostawowe) w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;</li> <li>miejscowe lub doustne inhibitory JAK w ciągu odpowiednio 4 lub 8 tygodni przed randomizacją.</li> </ul> </li> </ul>	

Parametr	Badanie		
	ALLEGRO 2b/3	BRAVE-AA1*	BRAVE-AA2*
Leczenie wspomagające	Zabronione było stosowanie leków podawanych miejscowo lub układowo, które mogły wpływać na nasilenie objawów choroby, tj. inhibitorów JAK, leków immunosupresyjnych, w tym kortykosteroidów i fototerapii. Zabronione było również stosowanie leków o potencjalnym ryzyku interakcji z RIT lub w przypadku których istniało potencjalne ryzyko dotyczące bezpieczeństwa stosowania.	<p>Zabronione było stosowanie leków, które mogły wpływać na nasilenie objawów choroby, w tym m.in. układowe lub doogniskowe glikokortykosteroidy, inne układowe leki immunosupresyjne, terapie miejscowe, fototerapia, osocze bogatopłytkowe lub statyny.</p> <p>Kortykosteroidy podawane miejscowo dozwolone były z wyłączeniem podania na skórę głowy, brwi lub rzęs. Dozwolone było stosowanie finasterydu (lub innego inhibitora 5alfa-reduktazy) oraz podawanego doustnie lub miejscowo minoksydylu, jeżeli chory przyjmował dany lek przez 12 miesięcy przed randomizacją oraz przewidywano, że będzie stosował stałą dawkę przez 36 tygodni trwania badania.</p> <p>Dozwolone było stosowanie roztworu okulistycznego bimatoprostu na powiekę, jeżeli chory przyjmował ten lek przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją.</p>	
Definicja punktu końcowego włączonego do analizy	<ul style="list-style-type: none"> <li>SALT <math>\leq 20</math>, definiowany jako maksymalnie 20% skóry głowy zajętej chorobą (pierwszorzędowy punkt końcowy – wg autorów publikacji);</li> <li>SALT <math>\leq 10</math>, definiowany jako maksymalnie 10% skóry głowy zajętej chorobą.</li> <li>profil bezpieczeństwa (zbieżne punkty końcowe).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SALT <math>\leq 20</math>, definiowany jako maksymalnie 20% skóry głowy zajętej chorobą (pierwszorzędowy punkt końcowy);</li> <li>SALT <math>\leq 10</math>, definiowany jako maksymalnie 10% skóry głowy zajętej chorobą.</li> <li>profil bezpieczeństwa (zbieżne punkty końcowe).</li> </ul>	

\*badania BRAVE-AA1 oraz BRAVE-AA2 to oddzielne badania randomizowane o bliźniaczej metodyce, o identycznym okresie obserwacji oraz kryteriach włączenia i wykluczenia chorych. Zostały opublikowane w 1 wspólnej publikacji.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka chorych**

Parametr	Porównywane badania							
	ALLEGRO 2b/3		BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	RIT 50mg	PLC*	BAR 2 mg	BAR 4 mg	PLC	BAR 2 mg	BAR 4 mg	PLC
Liczba chorych, n	130	131	184	281	189	156	234	156
Wiek, średnia (SD)	32,4 (13,4)	34,0 (15,0)	38,0 (12,8)	36,3 (13,3)	37,4 (12,9)	39,0 (13,0)	38,0 (12,7)	37,1 (12,4)
Wiek $\geq 18$ lat, n (%)	112 (86,2)	112 (85,5)	184 (100,0)	281 (100,0)	189 (100,0)	156 (100,0)	234 (100,0)	156 (100,0)
Mężczyźni, n (%)	59 (45,4)	45 (34,4)	75 (40,8)	116 (41,3)	79 (41,8)	53 (34,0)	90 (38,5)	58 (37,2)

Parametr		Porównywane badania							
		ALLEGRO 2b/3		BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
		RIT 50mg	PLC*	BAR 2 mg	BAR 4 mg	PLC	BAR 2 mg	BAR 4 mg	PLC
Rasa, n (%)	Biała	79 (60,8)	94 (71,8)	93/183 (50,8)	123/280 (43,9)	83/188 (44,1)	92/156 (59,0)	144/234 (61,5)	85/156 (54,5)
	Azjatycka	43 (33,1)	31 (23,7)	76/183 (41,5)	114/280 (40,7)	78/188 (41,5)	49/156 (31,4)	67/234 (28,6)	51/156 (32,7)
AA uogólnione, n (%)		24 (18,5)	34 (26,0)	83 (45,1)	127 (45,2)	74 (39,2)	70 (44,9)	111 (47,4)	66 (42,3)
Wynik SALT na początku badania, średnia (SD)		90,3 (14,7)	93,0 (11,5)	86,8 (18,0)	85,3 (18,2)	84,7 (17,8)	85,0 (17,8)	85,6 (18,1)	84,8 (18,1)
Czas trwania choroby od momentu rozpoznania, średnia (SD) [lata]		8,7 (8,7)	11,0 (11,8)	12,1 (9,8)	11,8 (11,1)	12,6 (11,2)	13,1 (11,8)	11,9 (11,1)	11,8 (10,2)
Czas trwania obecnego epizodu AA, średnia (SD) [lata]		3,2 (2,7)	3,2 (2,7)	3,9 (4,7)	3,5 (3,4)	3,5 (3,7)	4,4 (6,1)	3,9 (3,4)	4,7 (5,5)

\* przedstawiono dane łącznie dla 2 grup pierwotnie zrandomizowanych do otrzymywania PLC przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania (ang. *pooled*)

## 6.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 3 analityków [REDACTED] [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Litfulo®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.17);
- wyniki z badania *ALLEGRO 2b/3* ekstrahowano w pierwszej kolejności z publikacji pełnotekstowej. Wyniki uzupełniono o dane zawarte w dokumencie *EPAR 2023* oraz abstraktach konferencyjnych (*ab. konf. King 2023b*, *ab. konf. Sinclair 2022*, *ab. konf. Guttman-Yassky 2022*);
- dane dla podgrupy młodzieży uzupełniono na podstawie danych z publikacji *Hordinsky 2023*;
- wyniki dla oceny włosów brwi i rzęs przedstawiono na podstawie *EPAR 2023*, ponieważ dokument ten zawierał bardziej szczegółowe dane względem publikacji pełnotekstowej;
- w przypadku danych estymowanych podanych w publikacji, nie przeprowadzono obliczeń własnych (ocena skuteczności w badaniu *ALLEGRO 2b/3*) – w takiej sytuacji przedstawiono obliczenia różnic między grupami podane w publikacji. W ocenie podgrupy młodzieży (publikacja *Hordinsky 2023*), zgodnie z podejściem autorów publikacji, odstąpiono od obliczeń statystycznych analizy skuteczności z uwagi na niską liczebność podgrup;
- nie ekstrahowano wyników z badania *ALLEGRO 2b/3* dla grup RIT o dawkowaniu niezgodnym z ChPL;
- z uwagi na zmianę terapii w grupach PLC (w 24 tyg. wszyscy z grup PLC rozpoczęli otrzymywanie RIT) niemożliwe było przeprowadzenie porównania RIT vs PLC dłuższego niż 24 tygodnie. Dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tyg. przedstawiono zestawienie wyników RIT 50 mg z wynikami BAR w dawce 4 mg, a także dodatkowo BAR w dawce 2 mg. Dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. tabelarycznie zestawiono dane dotyczące skuteczności leczenia dla grupy RIT 50 mg oraz PLC→RIT 50 mg, bez oszacowań różnic między grupami. Celem zestawienia było przedstawienie skuteczności RIT w dłuższym okresie obserwacji, a także przedstawienie zmiany odpowiedzi w grupie

kontrolnej po rozpoczęciu stosowania leczenia aktywnego. Profil bezpieczeństwa w czasie 48 tyg. przedstawiono wyłącznie dla RIT;

- nie ekstrahowano zmian wzrostu oraz masy ciała u chorych (publikacja *Hordinsky 2023*) – brak możliwości odniesienia do wartości referencyjnych (u dzieci są to siatki centylowe), które są specyficzne dla danego regionu geograficznego (badanie międzynarodowe);
- dla pierwszorzędowych punktów końcowych ( $SALT \leq 20$  i  $SALT \leq 10$ ) w celu zobrazowania tendencji skuteczności RIT w całym okresie obserwacji przedstawiono wykresy z publikacji *King 2023*; dane z wykresów ekstrahowano wyłącznie w przypadku podania przez autorów wartości numerycznych, nie ekstrahowano samodzielnie wyników przedstawionych na wykresach.

## 6.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 13.16.

Na podstawie przeprowadzonej oceny *RoB-2* dla badań *ALLEGRO 2b/3*, *BRAVE AA1* i *BRAVE AA2*, ryzyko błędu statystycznego ogółem określono jako umiarkowane. Obniżenie jakości spowodowane było wystąpieniem prawdopodobnego ryzyka błędu z kategorii błędu systematycznego związanego ze stroniczym raportowaniem wyników. Odpowiedź „Prawdopodobnie NIE” wskazano w odniesieniu do zgodności analizy danych z określonym wcześniej planem zarówno w badaniu dla RIT, jak i w badaniach dla BAR. W pozostałych kategoriach ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**

**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań ALLEGRO 2b/3 (King 2023), BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (King 2022) wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)***

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	ALLEGRO 2b/3	BRAVE-AA1	BRAVE-AA2
<b>Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)</b>				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i> ) był losowy?	T Chorych przypisano do grup za pomocą metody interaktywnego systemu odpowiedzi.	T Randomizację przeprowadzono z użyciem losowego sekwencjonowania, wygenerowanego komputerowo przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych.	T Randomizację przeprowadzono z użyciem losowego sekwencjonowania, wygenerowanego komputerowo przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych.
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	T Sponsor, badacze, oraz chorzy zostawali zaślepieni na przydział leczenia.	T Sekwencja randomizacji była podwójnie zaślepiena, a butelki z tabletkami były takie same, identyfikowane jedynie przypisanymi numerami.	T Sekwencja randomizacji była podwójnie zaślepiena, a butelki z tabletkami były takie same, identyfikowane jedynie przypisanymi numerami.
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	N Dane demograficzne grup na początku badania były porównywalne.	N Dane demograficzne grup na początku badania były porównywalne.	N Dane demograficzne grup na początku badania były porównywalne.
<b>Ocena RoB</b>		<b>Niskie ryzyko</b>	<b>Niskie ryzyko</b>	<b>Niskie ryzyko</b>
<b>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)</b>				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	N	N	N

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>ALLEGRO 2b/3</i>	<i>BRAVE-AA1</i>	<i>BRAVE-AA2</i>
		Sponsor, badacze, oraz chorzy zostawali zaślepieni na przydział leczenia.	Badanie było podwójnie zaślepienie. Tabela z randomizacją była dostępna dla minimalnej liczby osób. Badacze oraz chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia.	Badanie było podwójnie zaślepienie. Tabela z randomizacją była dostępna dla minimalnej liczby osób. Badacze oraz chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia.
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	N Sponsor, badacze, oraz chorzy zostawali zaślepieni na przydział leczenia.	N Tabela z randomizacją była dostępna dla minimalnej liczby osób. Badacze oraz chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia.	N Tabela z randomizacją była dostępna dla minimalnej liczby osób. Badacze oraz chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia.
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d	n/d	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T Analizę skuteczności przeprowadzono w pełnej populacji (ang. <i>full analysis set</i> ), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. Analizę bezpieczeństwa dla wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku.	T Populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali przypisany schemat leczenia	T Populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali przypisany schemat leczenia



Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	ALLEGRO 2b/3	BRAVE-AA1	BRAVE-AA2
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d	n/d
<b>Ocena RoB</b>		<b>Niskie ryzyko</b>	<b>Niskie ryzyko</b>	<b>Niskie ryzyko</b>
<b>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)</b>				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	n/d	n/d	n/d
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	n/d	n/d	n/d
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?	n/d	n/d	n/d
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d	n/d
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?	n/d	n/d	n/d
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?	n/d	n/d	n/d
<b>Ocena RoB</b>		<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	ALLEGRO 2b/3	BRAVE-AA1	BRAVE-AA2
<b>Błąd systematyczny związany z brakiem wyników</b> (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i> )				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	<p style="text-align: center;"><b>T</b></p> <p>Wyniki dla kluczowych punktów końcowych przedstawiono dla pełnej populacji chorych. W przypadku braku dostępności danych, dane imputowane były zgodnie z planem analizy statystycznej (z analizy wyłączono brakujące dane z przyczyn związanych z COVID-19, natomiast chorych z brakiem danych z innych powodów, uznano za chorych z brakiem odpowiedzi). Przedstawiono dodatkowe analizy statystyczne związane z brakującymi danymi.</p>	<p style="text-align: center;"><b>T</b></p> <p>Wyniki dla kluczowych punktów końcowych przedstawiono dla pełnej populacji chorych. Dane były imputowane poprzez użycie ostatniego dostępnego wyniku. Ten typ imputacji był zaplanowany jako analiza dodatkowa, jednak autorzy przeprowadzili analizy porównujące wyniki imputacji wartości braku odpowiedzi (główniej zaplanowanej metody imputacji) oraz ostatniego dostępnego wyniku. Dla zmiennych ciągłych nie zaplanowano imputacji brakujących danych. Brakujące dane w związku z pandemią COVID-19 były imputowane poprzez metodę wielokrotnej imputacji, zgodnie z planem analizy.</p>	<p style="text-align: center;"><b>T</b></p> <p>Wyniki dla kluczowych punktów końcowych przedstawiono dla pełnej populacji chorych. Dane były imputowane poprzez użycie ostatniego dostępnego wyniku. Ten typ imputacji był zaplanowany jako analiza dodatkowa, jednak autorzy przeprowadzili analizy porównujące wyniki imputacji wartości braku odpowiedzi (główniej zaplanowanej metody imputacji) oraz ostatniego dostępnego wyniku. Dla zmiennych ciągłych nie zaplanowano imputacji brakujących danych. Brakujące dane w związku z pandemią COVID-19 były imputowane poprzez metodę wielokrotnej imputacji, zgodnie z planem analizy.</p>
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d	n/d	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i>	n/d	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	ALLEGRO 2b/3	BRAVE-AA1	BRAVE-AA2
	Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?			
	Ocena RoB	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i> )				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	N Nie zidentyfikowano różnic prowadzenia pomiarów między grupami.	N Nie zidentyfikowano różnic prowadzenia pomiarów między grupami.	N Nie zidentyfikowano różnic prowadzenia pomiarów między grupami.
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N Sponsor, badacze, oraz chorzy zostawali zaślepieni na przydział leczenia.	N Badanie było podwójnie zaślepiene. Tabela z randomizacją była dostępna dla minimalnej liczby osób. Badacze oraz chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia.	N Badanie było podwójnie zaślepiene. Tabela z randomizacją była dostępna dla minimalnej liczby osób. Badacze oraz chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia.
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>ALLEGRO 2b/3</i>	<i>BRAVE-AA1</i>	<i>BRAVE-AA2</i>
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i> )				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	<p>PN</p> <p>Dane analizowano zgodnie z przyjętym schematem analizy hierarchicznej.</p> <p>Zidentyfikowano punkty końcowe zdefiniowane w protokole, nieopublikowane. Autorzy badania zawarli w publikacji informację o przyszłej publikacji wyników w postaci dodatkowych analiz. Niemniej jednak nie odniesiono się do wszystkich zdefiniowanych w protokole punktów końcowych. Dodatkowo, zgodnie z planem analizy statystycznej do p-wartości dla różnicy w proporcji odpowiedzi pomiędzy grupami miała zostać użyta metoda Miettinen i Nurminen, jednak w publikacji <i>King 2023</i>. wartości P zostały obliczone z użyciem metody Farrington-Manning.</p> <p>Nie zidentyfikowano uzasadnienia podjęcia decyzji o zmianie.</p>	<p>PN</p> <p>Większość analiz istotnych punktów końcowych zostały przeprowadzone zgodnie z założonym planem.</p> <p>Nie zidentyfikowano opublikowanych danych dla zdefiniowanych punktów końcowych dotyczących jakości życia chorego, ocenianych w skali EQ-5D-DL oraz w skróconej ankiecie dotyczącej stanu zdrowia (SF-36).</p>	<p>PN</p> <p>Większość analiz istotnych punktów końcowych zostały przeprowadzone zgodnie z założonym planem.</p> <p>Nie zidentyfikowano opublikowanych danych dla zdefiniowanych punktów końcowych dotyczących jakości życia chorego, ocenianych w skali EQ-5D-DL oraz w skróconej ankiecie dotyczącej stanu zdrowia (SF-36).</p>
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	<p>N</p> <p>Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.</p>	<p>N</p> <p>Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.</p>	<p>N</p> <p>Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.</p>

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>ALLEGRO 2b/3</i>	<i>BRAVE-AA1</i>	<i>BRAVE-AA2</i>
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko
Ogólna ocena RoB <sup>^</sup>		Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko

\*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana, czy domena dotycząca przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;

nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych.

## 6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)<sup>7</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

---

<sup>7</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 10.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.



Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

## Badanie ALLEGRO 2b/3

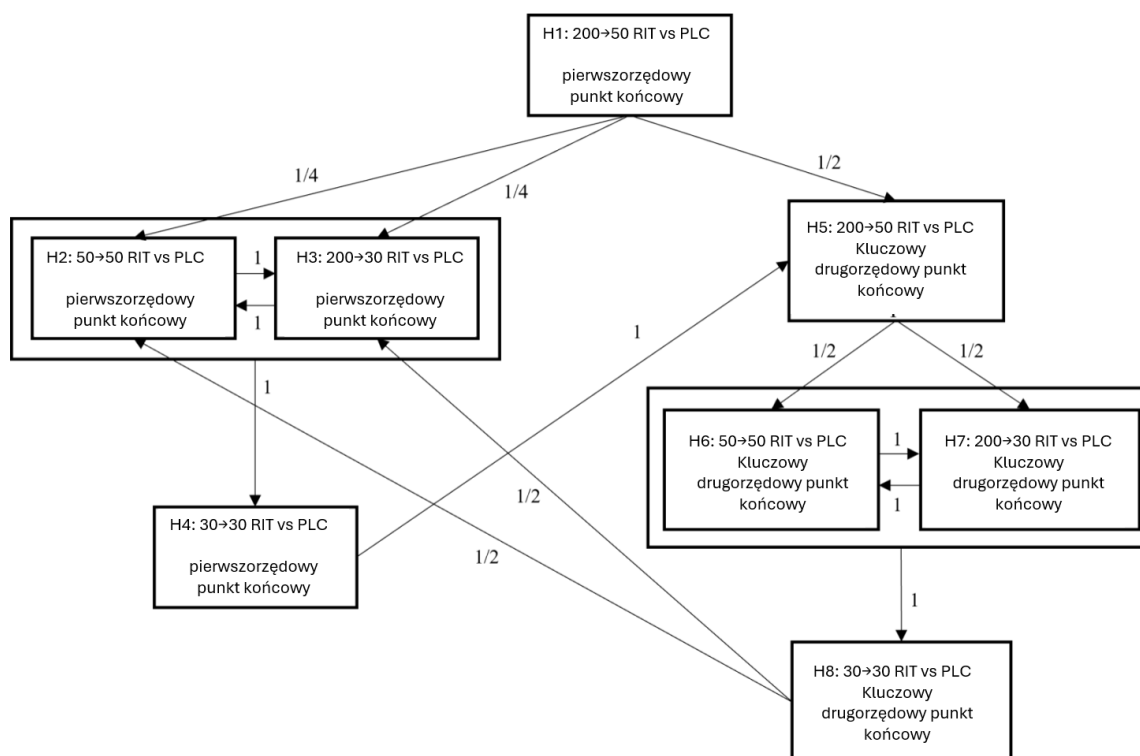
W celu uzyskania minimum 90-procentowej mocy statystycznej oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (który zakłada uzyskanie co najmniej 24% odsetka chorych z  $SALT \leq 20$  w grupie RIT 200mg→50mg vs  $\leq 5\%$  w grupie PLC, przy  $\alpha=0,05$ ), planowana wielkość próby wynosiła 120 chorych w każdej z grup RIT. Zastosowano wielokrotność przy użyciu zamkniętej procedury testowej w celu zapewnienia kontroli błędu typu I dla wszystkich porównań.

Testowanie hierarchiczne hipotez zastosowano w odniesieniu do dawki RIT, przy czym hipoteza pierwsza dotyczyła dawki 200mg→50mg (indukcja→ podtrzymanie), niebędącej przedmiotem niniejszej analizy (dawkowanie niezgodne z ChPL). Dopiero uzyskanie istotności statystycznej dla tej dawki, prowadziło do testowania hipotez dla pozostałych dawek, w tym dawki 50mg (przez cały czas trwania leczenia).

Szczegółowy schemat testowania hipotez zaprezentowano na poniższym rysunku.

### Rysunek 4.

#### Graficzne przedstawienie wielokrotnego testowania hipotez w badaniu ALLEGRO 2b/3



Liczby podane na prostych wskazują regułę przejścia dla wag przydzielonych alfa po odrzuceniu hipotez  
Źródło: King 2023

W dokumencie *EPAR 2023* wyjaśniono kwestię doboru dawki do badania. Dawkowanie zarejestrowane w ChPL zostało ustalone po zaprojektowaniu głównego badania *ALLEGRO 2b/3*. Dawka 200mg→50mg została wybrana do badania na podstawie marginesów bezpieczeństwa w badaniach przedklinicznych. Natomiast biorąc pod uwagę bezpieczeństwo kliniczne, ostatecznie do rejestracji uwzględniono dawkę 50mg (bez zwiększonej dawki indukcyjnej). Skuteczność obu dawek uznano za zbliżoną.

W celu oszacowania 95% przedziału ufności użyto metody Miettinen i Nurminen, a w celu oszacowania p-wartości – metody Farrington-Manning. Dane utracone w związku z pandemią COVID-19 zostały wykluczone z analizy, natomiast dane utracone z innych powodów zostały skategoryzowane jako brak odpowiedzi (wyjątek stanowiła analiza estymowanych wskaźników SALT i PGI-C w *EPAR 2023* – dla brakujących danych z powodu COVID-19 zastosowano imputację przeprowadzoną w oparciu o rozkład predykcyjny Bernoulliego z prawdopodobieństwem równym prawdopodobieństwu z losowym mechanizmem generowania braków danych (MAR) obliczonemu przy użyciu rejestrowanych parametrów.

Biorąc pod uwagę przeprowadzone imputacje danych utraconych w badaniu, w przypadku wyników estymowanych, uznano za właściwe przedstawienie obliczeń różnic między grupami podanych przez autorów publikacji.

Rzędowość punktów końcowych ustalona przez autorów publikacji była inna niż rzędowość przyjęta w dokumencie EMA (*EPAR 2023*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w publikacji do badania *ALLEGRO 2b/3* była odpowiedź  $SALT \leq 20$  w 24. tyg. Kluczowym drugorzędownym punktem końcowym była odpowiedź  $SALT \leq 10$  w 24. tyg. Jako dodatkowe drugorzędowne punkty końcowe analizowano: odpowiedź  $SALT \leq 20$  i odpowiedź  $SALT \leq 10$  w 48. tyg., zmiana SALT względem wartości początkowych w 48 tyg., odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 48. tyg. oraz co najmniej 2-punktowa poprawa (lub wynik prawidłowy) w skali EBA i w skali ELA w 48. tyg.

Natomiast pierwszorzędownym punktem końcowym wg *EPAR 2023* była odpowiedź  $SALT \leq 10$  w 24. tyg. Kluczowym drugorzędownym punktem końcowym była odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 24. tyg.

W publikacji *Hordinsky 2023* przedstawiono analizę podgrupy młodzieży. Z uwagi na niewielką liczebność grup, autorzy publikacji odstąpili od obliczeń statystycznych. Wyniki przedstawiono w formie statystyki opisowej. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy nie

przeprowadzono dodatkowych obliczeń, a wyniki przedstawiono zgodnie z metodyką opisaną w publikacji.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w pełnej populacji chorych (ang. *full analysis set*), którzy zostali zrandomizowani, niezależnie czy otrzymali przypisany lek. Wyniki dla obu grup PLC, dla 24 tyg. zostały zebrane i przedstawione w publikacji łącznie (ang. *pooled*).

Analiza profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona w pełnej populacji bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*), chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku. Profil bezpieczeństwa oceniano za pomocą analizy opisowej.

Do analizy włączono również wyniki długookresowego badania *ALLEGRO LT*, stanowiącego przedłużenie badania *ALLEGRO 2b/3*. Analizę przeprowadzono dla danych zgromadzonych dla chorych kontynuujących terapię RIT przez okres 96 tygodni.

### Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie RIT względem BAR oceniano dla kluczowych punktów końcowych o jednakowej definicji oraz okresie obserwacji, dla których dostępne były odpowiednie dane.

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* porównanie między grupami dla pierwszorzędowych punktów końcowych ( $SALT \leq 20$  i  $SALT \leq 10$ ) zostało wyrażone w publikacji za pomocą estymowanego parametru z dopasowaniem (*EPAR 2023*) oraz za pomocą nieokreślonego, przez autorów publikacji, parametru względnego (*King 2023*).

W badaniach *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* wyniki dla kluczowych punktów końcowych przedstawiono dla pełnej populacji chorych. Dane były imputowane poprzez użycie ostatniego dostępnego wyniku. W celu oszacowania różnic między grupami zastosowano nieokreślone przez autorów publikacji parametry względne.

Badania dla BAR są to badania o bliźniaczej metodyce, opublikowane w ramach 1 publikacji. W związku z tym, przeprowadzono metaanalizę danych dla tych badań, a do porównania pośredniego wykorzystano dane zmetaanalizowane.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje z uwagi na brak informacji dotyczącej zastosowanych parametrów względnych, w badaniach włączonych do analizy, niemożliwe było ich wykorzystanie do porównania pośredniego. W związku z powyższym, do oszacowania parametrów względnych, dla wszystkich badań, samodzielnie obliczono OR oraz RD

---

z wykorzystaniem programu RevMan 5.3., a następnie dla oszacowanych parametrów przeprowadzono porównanie pośrednie. Istotność statystyczną określono na podstawie parametru RD.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [Wells 2009].

---

## 7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ritlecyty nibu

### 7.1. Ocena skuteczności RIT względem PLC

Skuteczność ritlecyty nibu w dawce 50 mg względem PLC została oceniona dla 24 tygodniowego okresu obserwacji na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3* w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź SALT;
- odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C;
- odpowiedź wg kwestionariusza AAPPO;
- ocena włosów brwi i rzęs (EBA i ELA);
- odpowiedź wg kwestionariusza P-Sat.

Analizę porównawczą RIT vs PLC przeprowadzono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. Po 24. tygodniach u chorych z grup placebo rozpoczęto leczenie RIT (w jednej z grup RIT 50 mg), zatem grupa kontrolna stanowiła grupę mieszaną (24 tyg. PLC + 24 tyg. RIT). W związku z powyższym dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni dane zaprezentowano w formie zestawienia (RIT vs PLC→RIT) oraz nie przeprowadzono oszacowań statystycznych dla różnic między grupami. Dzięki temu była możliwość weryfikacji skuteczności RIT w dłuższym okresie obserwacji (około roku), a także oceny odpowiedzi na leczenie u chorych, którzy rozpoczęli otrzymywanie RIT po 24 tygodniach braku aktywnego leczenia. Dane dla okresów obserwacji wynoszących 24 i 48 tyg. przedstawiono w oddzielnych tabelach oraz na wykresach.

W badaniu zastosowano metody imputacji danych utraconych. W związku z czym wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami oparto na danych przedstawionych przez autorów publikacji.

Dane dla podgrup w publikacji głównej badania *ALLEGRO 2b/3* (King 2023) przedstawiono dla pierwszorzędowego punktu końcowego z publikacji (SALT $\leq$ 20). Analiza podgrup w *EPAR 2023* dotyczyła punktu końcowego uznanego za pierwszorzędowy wg EMA (SALT $\leq$ 10). W celu zachowania spójności, poniżej zaprezentowano podgrupy z *EPAR 2023* zbieżne z podgrupami w publikacji głównej do badania. Wyniki dla pozostałych podgrup chorych analizowanych w *EPAR 2023* zamieszczono w załączniku 13.9.

Ponadto do analizy włączono publikację *Hordinsky 2023*, w której przedstawiono wyniki dla podgrupy młodzieży (chorych w wieku 12-17 lat). Autorzy publikacji nie przeprowadzili analizy statystycznej różnic między grupami z uwagi na niewielką liczebność grup młodzieży. Wyniki przedstawiono natomiast w ramach statystyki opisowej. W niniejszej analizie przyjęto metodykę autorów badania.

Dodatkowo przedstawiono dane długookresowe z badania *ALLEGRO LT* opublikowane w abstraktach konferencyjnych *King 2023b* oraz *Piliang 2024*. Badanie to jest przedłużeniem badania *ALLEGRO 2b/3*, w którym wszyscy chorzy, niezależnie od wcześniejszego leczenia w badaniu pierwotnym, otrzymywali RIT w dawce 50 mg (dawka zgodna z *ChPL Litfulo*<sup>®</sup>). Dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tyg. dostępna była analiza dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg SALT oraz PGI-C.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.1.1. Odpowiedź SALT

#### SALT $\leq$ 20 i SALT $\leq$ 10 – 24 tygodnie

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą wskaźnika SALT, określającego powierzchnię skóry głowy pozbawioną włosów. Zakres SALT wynosi od 0 do 100 pkt, przy czym 0 oznacza całkowite owłosienie głowy, a 100 pkt całkowity brak włosów. Wynik SALT  $\leq$ 20 oznacza łagodne nasilenie objawów (maksymalnie 20% skóry głowy zajętej chorobą). Zgodnie z dokumentem *EPAR 2023* osiągnięcie SALT  $\leq$ 20 oznacza zmianę istotną klinicznie.

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* odpowiedź SALT $\leq$ 20 (pierwszorzędowy punkt końcowy) ogółem uzyskano u 23,4% chorych w grupie RIT i u 1,5% chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Bardziej restrykcyjna ocena, tj. uzyskanie wyniku SALT $\leq$ 10, stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy wg EMA, potwierdziła znamienne wyższą skuteczność RIT vs PLC w populacji ogółem (13,7% vs 1,5%).

Analiza podgrup w ocenie SALT $\leq$ 20 i SALT $\leq$ 10 potwierdziła skuteczność RIT – odsetki dla podgrup chorych w wieku 12-17 lat były zbliżone do odsetków w populacji ogółem.

Wyraźną przewagę RIT względem PLC wykazano zarówno w ocenie w ocenie SALT $\leq$ 20, jak i SALT $\leq$ 10, [REDACTED]

[REDACTED] Brak wykazania istotnej różnicy w odniesieniu do SALT  $\leq$ 10 mógł wynikać z niewielkiej liczebności grup. Wyniki dla pozostałych podgrup z *EPAR 2023* zaprezentowano w załączniku 13.9.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *EPAR 2023* wyniki uzyskane w populacji dorosłych chorych można ekstrapolować na populację młodzieży na terenie Unii Europejskiej.

Wyniki w podgrupach przedstawione w publikacji głównej oraz w *EPAR 2023* wskazują, iż niska liczebność niektórych podgrup może wpływać na wnioskowanie na temat istotności statystycznej. Zatem podejście badaczy w publikacji *Hordinsky 2023* o tym by nie przeprowadzać obliczeń różnic między grupami dla podgrupy młodzieży wydaje się właściwe.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 11.**  
**Odpowiedź SALT w 24 tyg. – chorzy ogółem**

Badanie (publikacja)	OBS	RIT 50 mg		PLC		OR (95% CI) <sup>^</sup>	RD (95% CI) <sup>^</sup>	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź SALT <math>\leq</math>20*</b>									
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	29 (23,4)	124	2 (1,5)	130	19,54 (4,55; 83,90)	0,22 (0,14; 0,30)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001 <sup>#</sup>
<b>Odpowiedź SALT <math>\leq</math>10**</b>									
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	17 (13,7)	124	2 (1,5)	130	10,17 (2,30; 45,00)	0,12 (0,06; 0,19)	9 (6; 17)	TAK p=0,0002 <sup>#</sup>
<b>50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej</b>									

<sup>^</sup>obliczenia własne

<sup>#</sup>p-wartość podana w publikacji

\*pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu (p=0,05) oraz wg FDA (p=0,00125)

\*\*pierwszorzędowy punkt końcowy wg EMA



**Tabela 12.**  
**Odpowiedź SALT w 24 tyg. – analiza podgrup**

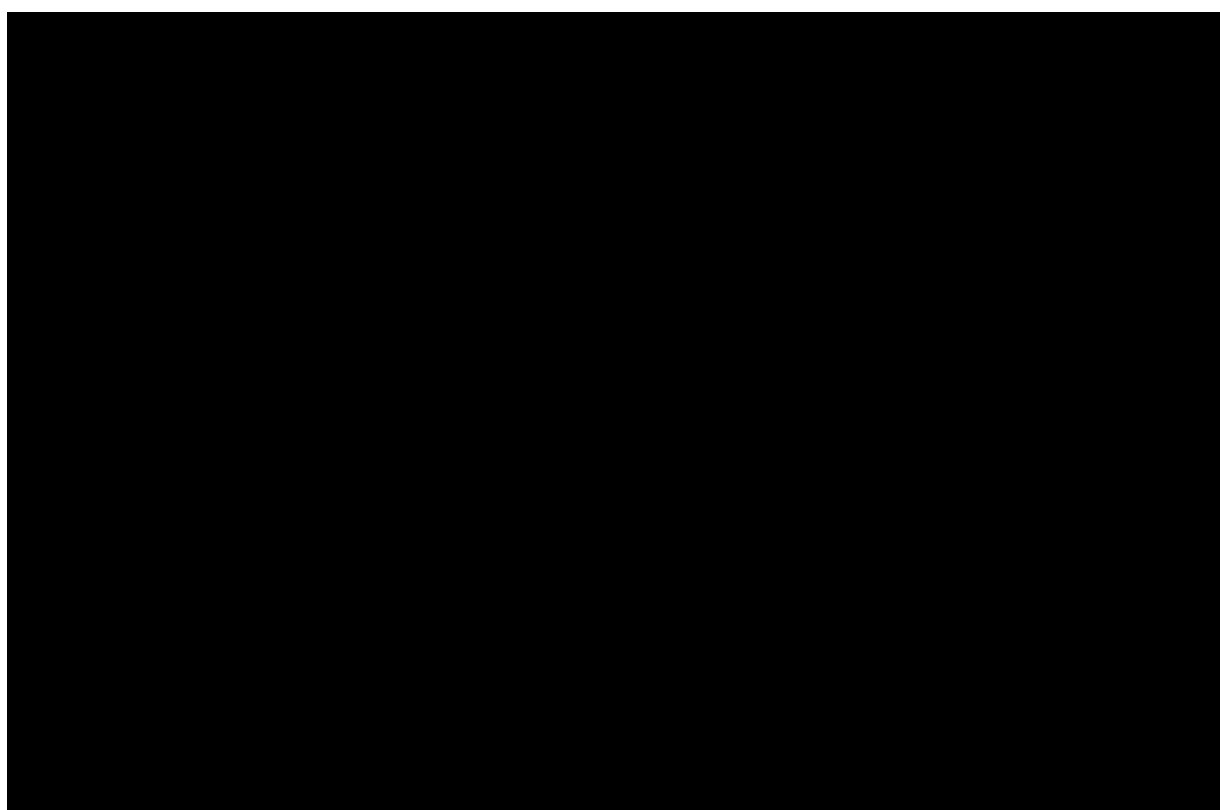
Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC		Różnica^^ (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
<b>Odpowiedź SALT≤20*</b>								
	24 tyg.							
<b>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</b>	24 tyg.	AA całkowite lub uogólnione	4 (7,3)	55	b/d	60^	7,27 (0,98; 17,32)	TAK
		Inne postaci AA	25 (36,2)	69	b/d	70^	33,37 (21,66; 45,65)	TAK
<b>Odpowiedź SALT≤10**</b>								
<b>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</b>	24 tyg.	Ogółem	17 (13,7)	124	2 (1,5)	130	12,17 (6,27; 19,53)	TAK p=0,0002
<b>ALLEGRO 2b/3 (EPAR 2023)</b>		Młodzież (12-17 lat)	2 (12,5)	16	0 (0,0)	19	12,5 (-5,93; 36,42)	NIE
		Dorośli (≥18 lat)	15 (13,9)	108	2 (1,8)	111	12,1 (5,57; 20,11)	TAK
		AA całkowite lub uogólnione	2 (3,6)	55	0 (0,0)	60	3,6 (-2,55; 12,38)	NIE
		Inne postaci AA	15 (21,7)	69	2 (2,9)	70	18,9 (8,82; 30,43)	TAK

\*pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu (p=0,05) oraz wg FDA (p=0,00125)

\*\*pierwszorzędowy punkt końcowy wg EMA

^na podstawie EPAR 2023

^^różnica między grupami podana w publikacji, brak informacji o zastosowanym wskaźniku – w celu obliczenia 95% CI zastosowano metodę Miettinen i Nurminen, a w celu oszacowania p-wartości dla różnic między grupami metodę Farringtona-Manninga, dane utracone kwalifikowano jako brak odpowiedzi (z wyjątkiem danych utraconych z powodu COVID-19, które wykluczono z analizy)



W publikacji przedstawiono również estymowane wskaźniki odpowiedzi SALT $\leq$ 20 i SALT $\leq$ 10 dla 24-tygodniowego okresu obserwacji dla chorych ogółem, które są spójne z wynikami bez przeprowadzonych estymacji.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Odpowiedź SALT – estymowany wskaźnik odpowiedzi**

Badanie (publikacja)	OBS	RIT 50 mg		PLC		MD <sup>^</sup> (95% CI)	IS
		% (SE)	N	% (SE)	N		
<b>Odpowiedź SALT<math>\leq</math>20 – estymowany wskaźnik odpowiedzi</b>							
<i>ALLEGRO 2b/3 (EPAR 2023)</i>	24 tyg.	22,98 (3,75)	130**	1,55 (1,09)	131**	21,43 (13,37; 29,48)	TAK p<0,000001
<b>Odpowiedź SALT<math>\leq</math>10* – estymowany wskaźnik odpowiedzi</b>							
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023/EPAR 2023)</i>	24 tyg.	13,42 (3,03)	124**	1,54 (1,08)	130**	11,88 (5,42; 18,33)	TAK p=0,0003

\*pierwszorzędowy punkt końcowy (wg EMA): p=0,01; zastosowano metodę wielokrotnej imputacji na podstawie uogólnionego liniowego modelu mieszanego dla danych ciągłych do 24. tyg. przy założeniu braku losowości dla brakujących wyników SALT z powodu COVID-19

\*\*w EPAR 2023 podano N dla RIT=130, a dla PLC=131; zastosowano metodę wielokrotnej imputacji na podstawie uogólnionego liniowego modelu mieszanego dla danych ciągłych do 24. tyg.,

przy czym dla brakujących danych z powodu COVID-19 zastosowano imputację przeprowadzoną w oparciu o rozkład predykcyjny Bernoulliego z prawdopodobieństwem równym prawdopodobieństwu MAR obliczonemu przy użyciu rejestrowanych parametrów

^różnica między grupami podana w publikacji (w *EPAR 2023* podano, że był to parametr MD)

### SALT $\leq$ 20 i SALT $\leq$ 10 – 48 tygodni

W okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni odsetek chorych ogółem z odpowiedzią SALT $\leq$ 20 wyniósł 45,1% oraz 40,3%, odpowiednio w populacji OC oraz LOCF. Natomiast wystąpienie odpowiedzi SALT $\leq$ 10 odnotowano u 34,1% chorych z populacji OC oraz 30,9% chorych z populacji LOCF. [REDACTED]

W podgrupie młodoży również zaobserwowano zwiększenie odsetka chorych z odpowiedzią SALT $\leq$ 20 oraz SALT $\leq$ 10 (odpowiednio do 50% i 33,3%). [REDACTED]

W czasie 48 tyg. u chorych ogółem raportowano zwiększenie estymowanego odsetka chorych z odpowiedzią SALT $\leq$ 20 oraz SALT $\leq$ 10, odpowiednio 43% i 31% w grupie RIT. Potwierdza to długoterminową skuteczność RIT.

W grupie kontrolnej rozpoczęcie leczenia RIT w 24. tyg. wpłynęło na wystąpienie odpowiedzi u chorych. Zaobserwowano tendencję odpowiedzi zbliżoną do odpowiedzi chorych z grupy RIT w pierwszych 24 tygodniach leczenia, co widoczne jest na wykresie poniżej (dane dla chorych ogółem).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach i na poniższym wykresie.

**Tabela 15.**  
**Odpowiedź SALT w 48 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIT 50 mg*	
			n (%)**	N
<b>Odpowiedź SALT<math>\leq</math>20</b>				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	48 tyg.	Ogółem (OC)	74 (45,1)	164
		Ogółem (LOCF)	77 (40,3)	191
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Odpowiedź SALT<math>\leq</math>10</b>				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	48 tyg.	Ogółem (OC)	56 (34,1)***	164
		Ogółem (LOCF)	59 (30,9)	191

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIT 50 mg*	
			n (%)**	N

\*chorzy otrzymujący RIT w dawce 50 mg dziennie w ramach badania długookresowego *ALLEGRO LT* z badania pierwotnego *ALLEGRO 2b/3* uwzględniono chorych z grup RIT 50 mg oraz PLC→RIT 50 mg, przy czym dla drugiej grupy chorych uwzględniono jedynie wyniki od początku stosowania RIT

\*\*liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*\*w publikacji podano odsetek 34,2, różnica wynika najprawdopodobniej ze sposobu zaokrąglenia

**Tabela 16.**  
**Odpowiedź SALT w 48 tyg. w podgrupie młodzieży**

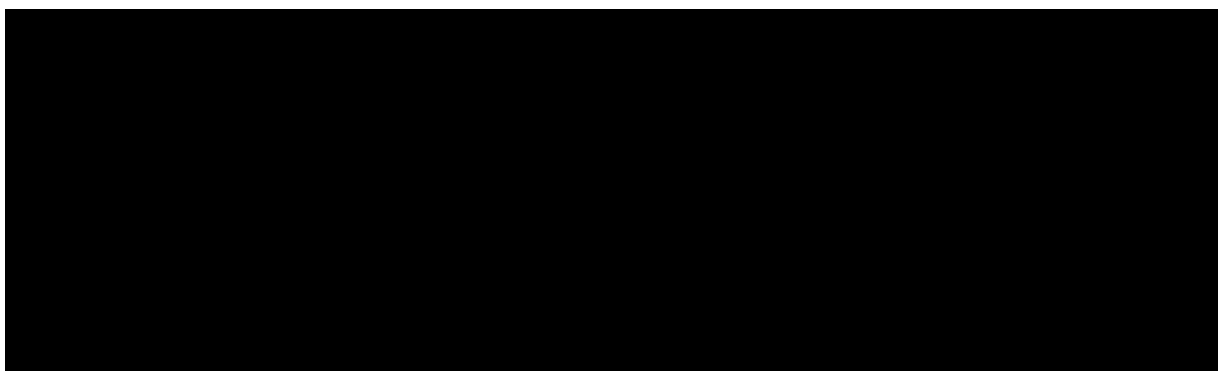
Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC→RIT 50 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Odpowiedź SALT≤20</b>						
<i>ALLEGRO 2b/3</i> ( <i>Hordinsky 2023</i> )	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	9 (50,0)^	18	3 (33,3)^	9
<b>Odpowiedź SALT≤10</b>						
<i>ALLEGRO 2b/3</i> ( <i>Hordinsky 2023</i> )	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	6 (33,3)^	18	3 (33,3)^	9

^liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

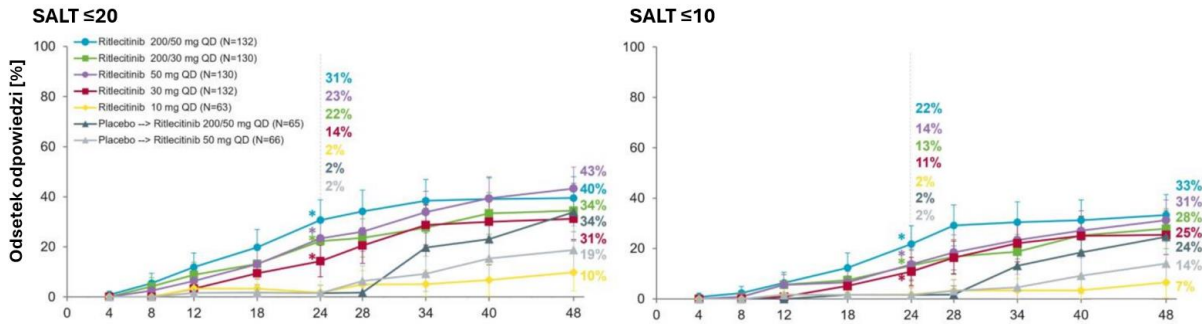
**Tabela 17.**  
**Odpowiedź SALT w 48 tyg. – estymowany wskaźnik odpowiedzi**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC→RIT 50 mg	
			% (SE)	N	% (SE)	N
<b>Odpowiedź SALT≤20</b>						
<i>ALLEGRO 2b/3</i> ( <i>EPAR 2023</i> )	48 tyg.	Ogółem	43,20 (4,43)^	125	18,75 (4,88)^	64
<b>Odpowiedź SALT≤10</b>						
<i>ALLEGRO 2b/3</i> ( <i>EPAR 2023</i> )	48 tyg.	Ogółem	31,20 (4,14)^	125	14,06 (4,35)^	64

^estymowany wskaźnik odpowiedzi; dane estymowane przedstawiono na podstawie *EPAR 2023*, z uwagi na bardziej szczegółowe dane względem publikacji głównej (w publikacji pełnotekstowej *King 2023* podano na wykresie wyłącznie odsetki – wykres przedstawiono poniżej)



**Rysunek 5**  
**Częstość występowania odpowiedzi SALT≤20 i SALT≤10 w badaniu ALLEGRO 2b/3**



\*grupa RIT – kolor fioletowy; grupa PLC→RIT 50 mg – kolor jasnoszary  
Źródło: na podstawie King 2023

### Zmiana SALT względem wartości początkowej – 24 tygodnie

Średnia zmiana SALT względem wartości początkowych u chorych ogółem wyniosła -33,3 w grupie RIT oraz -5,0 w grupie PLC po 24 tyg. leczenia. Różnica między grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,000001$ ).

Dla podgrupy młodzieży (publikacja Hordinsky 2023) średni wynik SALT zmniejszył się względem wartości początkowej o 47,3 w czasie 24 tyg. w grupie chorych otrzymujących RIT. W grupie PLC zmiana w pierwszych 24 tygodniach była nieznaczna.

Wyniki podano w poniższej tabeli oraz na wykresie w załączniku.

**Tabela 19.**  
**Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej w 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej								
ALLEGRO 2b/3 (ab. konf. Guttman-Yassky 2022)	24 tyg.	Ogółem	-33,3 (b/d)	130	-5,0 (b/d)	131	-28,3 (n/o) <sup>^</sup>	TAK $p < 0,000001$
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)		Młodzież (12-17 lat)	-47,3 (b/d)	18	b/d*	19	n/o	b/d

<sup>^</sup>obliczenia własne

\*dane dla grup PLC dla 24 tyg. zgodnie z metodyką badania były sumowane, w publikacji Hordinsky 2023 podano natomiast dane na wykresie na obu grup PLC rozdzielone (odpowiednio -2,8 oraz -0,9), co uniemożliwiło ich przedstawienie w tabeli w sposób spójny z danymi dla innych punktów końcowych

### Zmiana SALT względem wartości początkowej – 48 tygodni

Średnia zmiana SALT w 48. tygodniu względem wartości początkowych u chorych ogółem w grupie RIT zwiększyła się względem wyniku w 24. tyg. i wyniosła -48,6. Nie podano w publikacji (abstrakt konferencyjny *Guttman-Yassky 2022*) wyniku dla grupy kontrolnej dla 48 tyg.

Dla podgrupy młodzieży (publikacja *Hordinsky 2023*) średni wynik SALT zmniejszył się względem wartości początkowej o 69,4 w czasie 48 tyg. w grupie chorych otrzymujących RIT. W grupie PLC zmiana po rozpoczęciu leczenia RIT wyniosła -43,4 w 48 tyg.

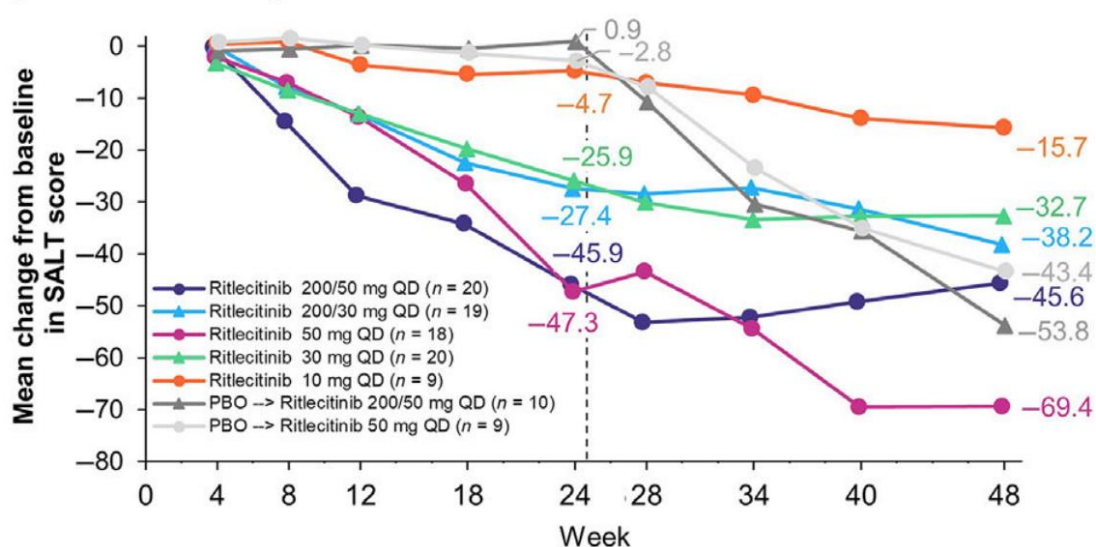
Wyniki podano w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 20.**  
**Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej w 48 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC→RIT 50 mg	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej						
<i>ALLEGRO 2b/3</i> (ab. konf. <i>Guttman-Yassky 2022</i> )	48 tyg.	Ogółem	-48,6 (b/d)	130	b/d (b/d)	66
<i>ALLEGRO 2b/3</i> ( <i>Hordinsky 2023</i> )		Młodzież (12-17 lat)	-69,4 (b/d)	18	-43,4 (b/d)	9

**Rysunek 6.**  
**Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej w podgrupie młodzieży w badaniu *ALLEGRO 2b/3***

(C) SALT score change from baseline



Źródło: *Hordinsky 2023*

### Odpowiedź SALT – 96 tygodni (dane długookresowe)

Analiza długookresowa wykazała, że w czasie 96-tygodniowego okresu obserwacji, wśród chorych ogółem odnotowano 60,8% chorych z odpowiedzią SALT $\leq$ 20 w populacji OC oraz 46,1% chorych w populacji LOCF.

Należy podkreślić, że wśród chorych, którzy osiągnęli odpowiedź SALT $\leq$ 20 w 48 tygodniu, w 96 tygodniu odpowiedź utrzymywała się u ok. 80% chorych z populacji ogółem oraz u ok. 83% chorych w podgrupie młodzieży.

Uzyskanie odpowiedzi SALT $\leq$ 10 w 96 tygodniu badania raportowano u 37,7% chorych ogółem

W okresie 96 tygodni odpowiedź na leczenie ogółem uzyskało 45,5% chorych, w tym większość chorych uzyskało odpowiedź na leczenie w pierwszym roku leczenia. Natomiast u ponad 10% chorych odpowiedź raportowano dopiero w 2. roku leczenia, co uzasadnia celowość długoterminowego leczenia u chorych.

Pomimo długotrwałego aktywnego leczenia, brak odpowiedzi raportowano u ok. 29% chorych, a nawrót wystąpił u 12,6% chorych.

Autorzy badania podali informację, że płeć żeńska, młodszy wiek, brak aktywnej utraty włosów, krótszy czas trwania epizodu utraty włosów oraz niższy wyjściowy wynik SALT stanowiły niezależne czynniki predykcyjne zwiększonej odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach i na wykresach.

**Tabela 21.**  
**Odpowiedź SALT w 96 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIT 50 mg*	
			n (%)**	N
<b>Odpowiedź SALT<math>\leq</math>20</b>				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	96 tyg.	Ogółem (OC)	73 (60,8)	120
		Ogółem (LOCF)	88 (46,1)	191

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIT 50 mg*	
			n (%)**	N
		Chorzy ogółem z odpowiedzią SALT≤20 w 48 tyg., którzy utrzymali odpowiedź w 96 tyg.	51 (79,7)	64
<b>Odpowiedź SALT≤10</b>				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	96 tyg.	Ogółem (OC)	61 (50,8)	120
		Ogółem (LOCF)	72 (37,7)	191

\*chorzy otrzymujący RIT w dawce 50 mg dziennie w ramach badania długookresowego *ALLEGRO LT* z badania pierwotnego *ALLEGRO 2b/3* uwzględniono chorych z grup RIT 50 mg oraz PLC→RIT 50 mg, przy czym dla drugiej grupy chorych uwzględniono jedynie wyniki od początku stosowania RIT

\*\*liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

**Tabela 22.**  
**Odpowiedź SALT – 96 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIT 50 mg*	
			n (%)	N
<b>Odpowiedź SALT≤20 lub 30% poprawa wyniku SALT względem wartości początkowej</b>				
<i>ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b)</i>	96 tyg.	Odpowiedź ogółem	87 (45,5)	191
		Wczesna odpowiedź (0-24 tyg.)	35 (18,3)	191
		Środkowa odpowiedź (25-48 tyg.)	32 (16,8)	191
		Późna odpowiedź (49-96 tyg.)	20 (10,5)	191
<b>Częściowa odpowiedź SALT**</b>				
<i>ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b)</i>	96 tyg.	Ogółem	24 (12,6)	191
<b>Brak odpowiedzi SALT**</b>				
<i>ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b)</i>	96 tyg.	Ogółem	56 (29,3)	191



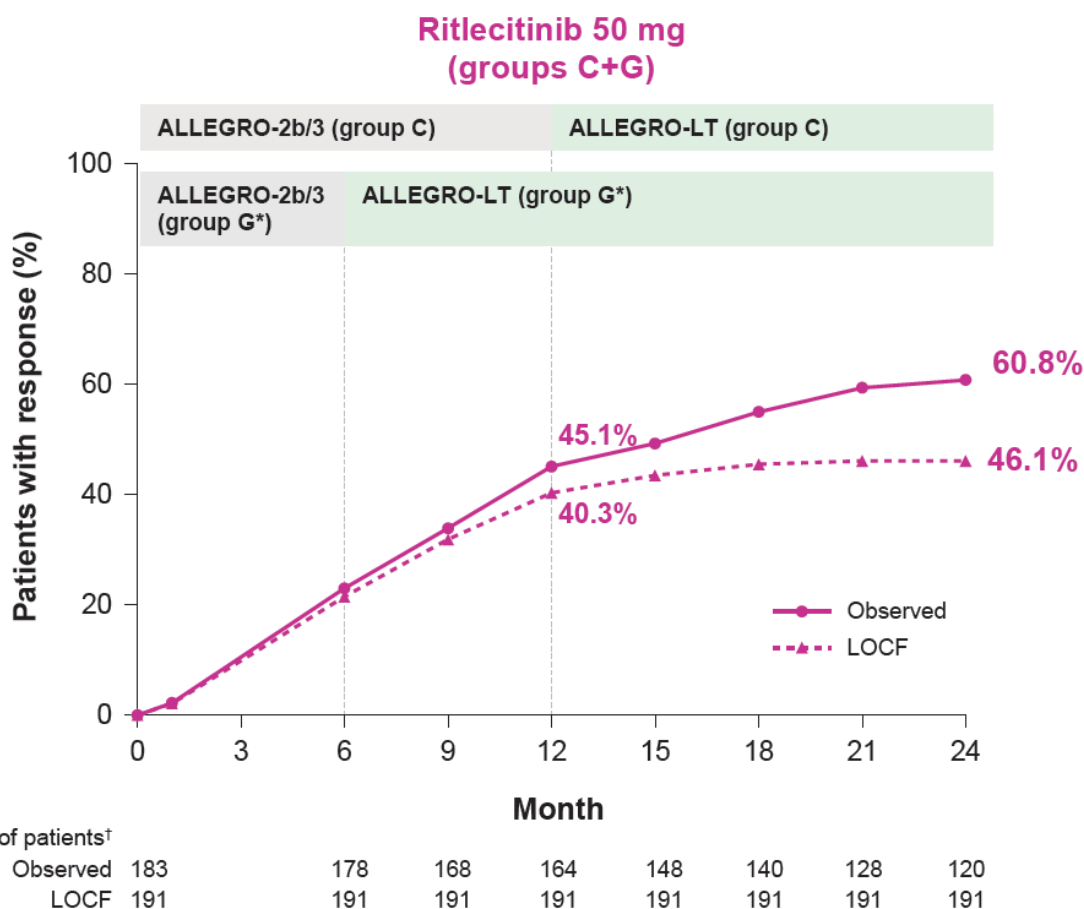
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIT 50 mg*	
			n (%)	N
Nawrót choroby (wg SALT)**				
ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b)	96 tyg.	Ogółem	24 (12,6)	191

\*chorzy otrzymujący RIT w dawce 50mg dziennie, w ramach badania długookresowego (chorzy mogli otrzymywać inne dawkowanie RIT w ramach badania pierwotnego ALLEGRO 2b/3)

\*\*nie przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym definicji ww. punktów końcowych

### Rysunek 7.

#### Częstość występowania odpowiedzi SALT≤20 w badaniu ALLEGRO LT\*



\*chorzy otrzymujący RIT w dawce 50 mg dziennie w ramach badania długookresowego ALLEGRO LT z badania pierwotnego ALLEGRO 2b/3 uwzględniono chorych z grup RIT 50 mg (grupa C) oraz PLC→RIT 50 mg (grupa G), przy czym dla drugiej grupy chorych uwzględniono jedynie wyniki od początku stosowania RIT

Źródło: na podstawie Piliang 2024

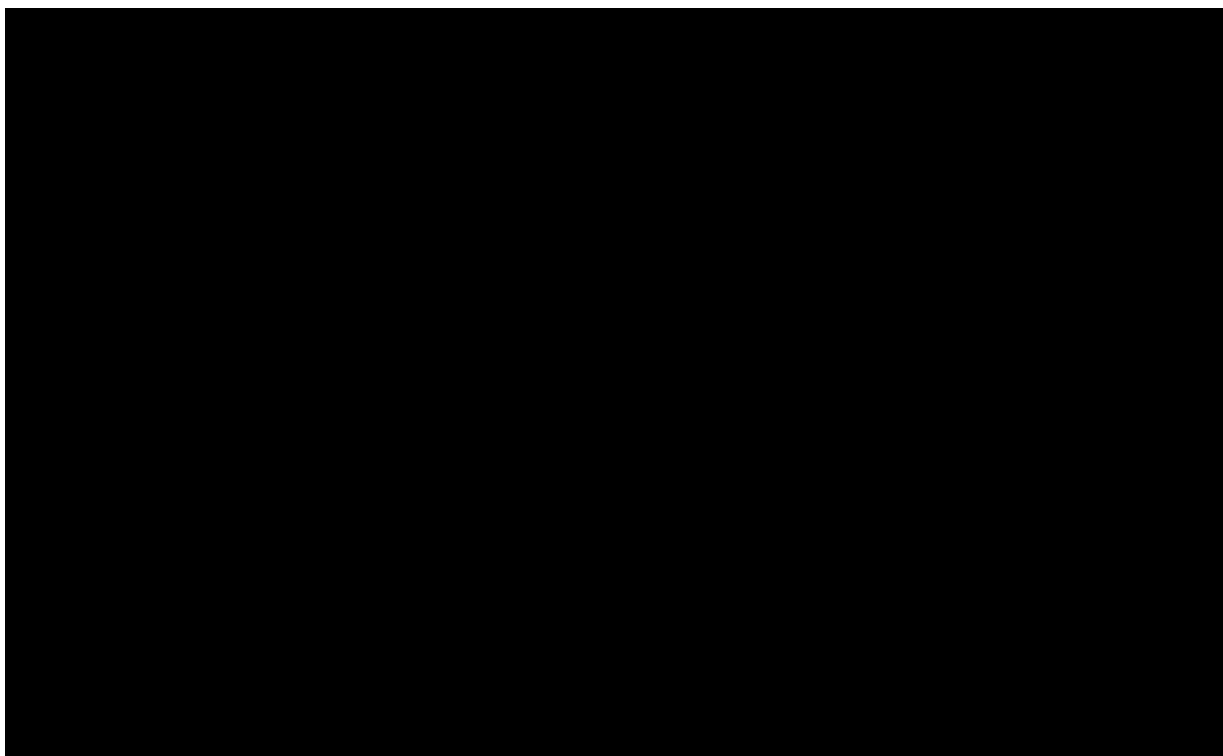
Rysunek 8.

Częstość występowania odpowiedzi  $SALT \leq 10$  w badaniu ALLEGRO LT\*



\*chorzy otrzymujący RIT w dawce 50 mg dziennie w ramach badania długookresowego ALLEGRO LT z badania pierwotnego ALLEGRO 2b/3 uwzględniono chorych z grup RIT 50 mg (grupa C) oraz PLC→ RIT 50 mg (grupa G), przy czym dla drugiej grupy chorych uwzględniono jedynie wyniki od początku stosowania RIT

Źródło: na podstawie Piliang 2024



### 7.1.2. Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C

Kwestionariusz PGI-C określa subiektywną ocenę zmiany objawów choroby względem początku leczenia w 7-punktowej skali. Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie znacznej poprawy lub umiarkowanej poprawy.

#### PGI-C – 24 tygodnie

Ocena skuteczności leczenia na podstawie oceny raportowanej przez chorego (estymowany wskaźnik PGI-C) potwierdziła wysoką skuteczność RIT względem PLC w czasie 24 tyg. trwania leczenia. Różnica między grupami dla chorych ogółem była istotna statystycznie na korzyść RIT.

W podgrupie chorych w wieku 12-17 lat odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w grupie RIT uzyskało blisko 60% chorych, a w grupie PLC jedynie ok. 16% chorych w czasie 24 tyg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 23.**

**Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C – estymowany wskaźnik odpowiedzi**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
			% (SE)	N	% (SE)	N		
<b>Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C*</b>								
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023/EPAR 2023)</i>	24 tyg.	Ogółem	49,17 (4,44)**	124***	9,23 (2,54)**	130***	39,96 (28,85; 51,06)^	TAK p<0,0001

\*kluczowy drugorzędowy punkt końcowy wg EMA (p=0,01)

\*\*estymowany wskaźnik odpowiedzi

\*\*\*w *EPAR 2023* podano N dla RIT=130, a dla PLC=131; zastosowano metodę wielokrotnej imputacji na podstawie uogólnionego liniowego modelu mieszanego dla danych ciągłych do 24. tyg., przy czym dla brakujących danych z powodu COVID-19 zastosowano imputację przeprowadzoną w oparciu o rozkład predykcyjny Bernoulliego z prawdopodobieństwem równym prawdopodobieństwa MAR obliczonemu przy użyciu rejestrowanych parametrów

^różnica między grupami podana w publikacji (w *EPAR 2023* podano, że był to parametr MD)

**Tabela 24.**

**Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w podgrupie młodzieży**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
<b>Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C*</b>								
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	10 (58,8)^	17	3 (15,8)^	19	n/o^^	b/d

^liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

^^zgodnie z informacją podaną w publikacji *Hordinsky 2023*, z uwagi na niewielką liczebność grup, odstąpiono od obliczeń różnic między grupami

**PGI-C – 48 tygodni**

W okresie 48 tygodni odpowiedź na leczenie wg kwestionariusza PGI-C raportowano u 61,6% chorych w populacji OC oraz 57,7% chorych w populacji LOCF. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Potwierdza to długoterminową skuteczność RIT.

W grupie kontrolnej rozpoczęcie leczenia RIT w 24. tyg. wpłynęło na uzyskanie odpowiedzi przez ok.44% chorych ogółem.

W podgrupie młodzieży odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w grupie RIT uzyskało blisko 72% chorych w czasie 48 tyg.

W okresie 48 tyg. raportowano również zwiększenie estymowanego odsetka chorych ogółem z odpowiedzią według kwestionariusza PGI-C do 56% w grupie RIT.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 25.**  
**Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 48 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIT 50 mg*	
			n (%)**	N
Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	48 tyg.	Ogółem (OC)	101 (61,6)	164
		Ogółem (LOCF)	109 (57,7)	189

\*chorzy otrzymujący RIT w dawce 50 mg dziennie w ramach badania długookresowego *ALLEGRO LT* z badania pierwotnego *ALLEGRO 2b/3* uwzględniono chorych z grup RIT 50 mg oraz PLC→RIT 50 mg, przy czym dla drugiej grupy chorych uwzględniono jedynie wyniki od początku stosowania RIT

\*\*liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

**Tabela 26.**  
**Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 48 tyg. w podgrupie młodzieży**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC→RIT 50 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C						
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	13 (72,2)^	18	4 (44,4)^	9

^liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

**Tabela 27.**  
**Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 48 tyg. – estymowany wskaźnik odpowiedzi**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC→RIT 50 mg	
			% (SE)	N	% (SE)	N
Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C						
<i>ALLEGRO 2b/3 (EPAR 2023)</i>	48 tyg.	Ogółem	56,00 (4,44)^	125	43,75 (6,20)^	64

^estymowany wskaźnik odpowiedzi; dane estymowane przedstawiono na podstawie *EPAR 2023*, z uwagi na bardziej szczegółowe dane względem publikacji głównej (w publikacji pełnotekstowej *King 2023* podano na wykresie wyłącznie odsetki)

### PGI-C – 96 tygodni

Analiza długookresowa wykazała, że w czasie 96-tygodniowego okresu obserwacji, wśród chorych ogółem odnotowano 70% chorych z odpowiedzią według kwestionariusza PGI-C w populacji OC oraz 56,6% chorych w populacji LOCF. [REDACTED]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach.

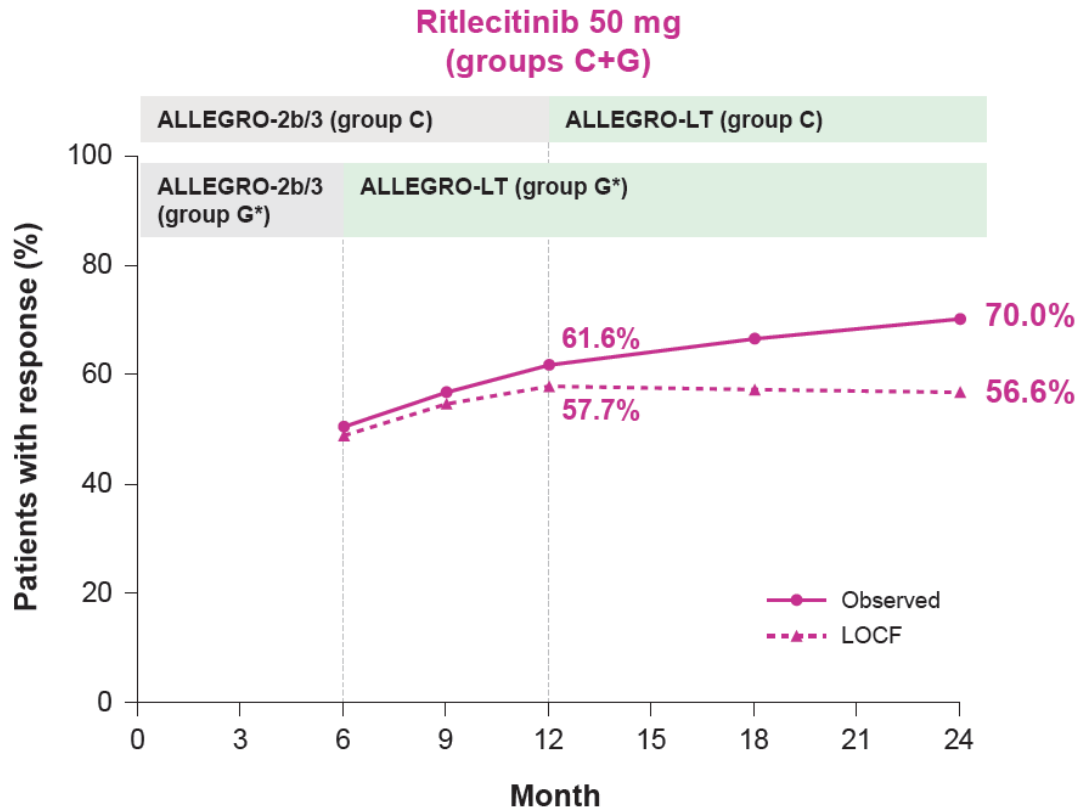
**Tabela 28.**  
**Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 96 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIT 50 mg*	
			n (%)**	N
Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	96 tyg.	Ogółem (OC)	84 (70,0)	120
		Ogółem (LOCF)	107 (56,6)	189

\*chorzy otrzymujący RIT w dawce 50 mg dziennie w ramach badania długookresowego *ALLEGRO LT* z badania pierwotnego *ALLEGRO 2b/3* uwzględniono chorych z grup RIT 50 mg oraz PLC→RIT 50 mg, przy czym dla drugiej grupy chorych uwzględniono jedynie wyniki od początku stosowania RIT

\*\*liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

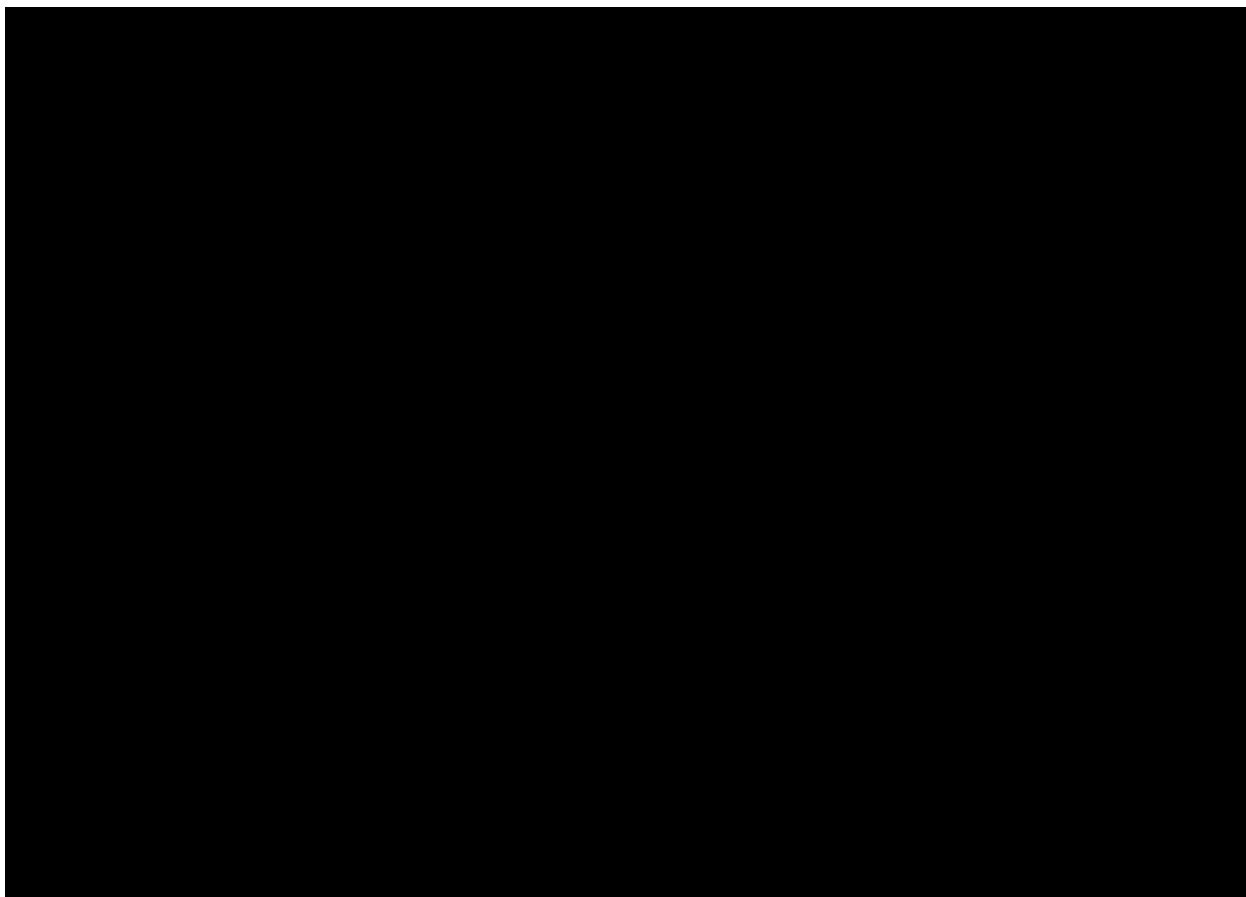
**Rysunek 10.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kwestionariusza PGI-C w badaniu ALLEGRO LT\***



No. of patients†	6	9	12	18	24
Observed	179	166	164	140	120
LOCF	189	189	189	189	189

\*chorzy otrzymujący RIT w dawce 50 mg dziennie w ramach badania długookresowego ALLEGRO LT z badania pierwotnego ALLEGRO 2b/3 uwzględniono chorych z grup RIT 50 mg (grupa C) oraz PLC→ RIT 50 mg (grupa G), przy czym dla drugiej grupy chorych uwzględniono jedynie wyniki od początku stosowania RIT

Źródło: na podstawie Piliang 2024



### 7.1.3. Odpowiedź według kwestionariusza AAPPO

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *ALLEGRO 2b/3* była również analiza odpowiedzi na leczenie wg kwestionariusza oceniającego priorytetowe punkty końcowe u chorych na AA (AAPPO). Kwestionariusz ocenia osobno domeny związane z owłosieniem głowy, brwi, rzęs oraz ciała, a także domeny odnoszące się do objawów emocjonalnych oraz ograniczeń aktywności fizycznej.

Dla pełnej populacji w badaniu dostępne były szczegółowe wyniki wyłącznie odnoszące się do owłosienia skóry głowy. Dla podgrupy młodzieży zaprezentowano wyniki dla wszystkich domen.

#### **Domeny oceny owłosienia**

W pełnej populacji chorych włączonych do badania poprawę w ocenie owłosienia skóry głowy raportowano u 26% chorych w grupie RIT oraz u 9% chorych w grupie PLC w czasie pierwszych 24 tyg. trwania badania. Wg autorów publikacji, poprawa utrzymywała się



do 48 tyg. Autorzy podali również informacje, że wyniki dla domen oceniających włosy brwi, rzęs oraz reszty ciała były zbliżone.

Wyniki dla podgrupy młodzieży wskazują, iż poprawa w ocenie owłosienia występowała u znaczącego odsetka chorych w grupie RIT w 24. tyg. (37-38% ocena włosów na ciele i głowie, 71% włosów rzęs i 78% włosów brwi). Po 48 tyg. leczenia poprawę w ocenie owłosienia głowy i ciała uzyskało więcej chorych (odpowiednio do ok. 53 i 58% chorych), natomiast odsetek chorych z poprawą owłosienia rzęs nie zmienił się względem wartości w 24 tyg., a odsetek chorych z poprawą brwi zmniejszył się do ok. 67%.

W grupie kontrolnej w czasie 24 tyg. stosowania PLC, odpowiedź w ramach wszystkich obszarów była niższa niż w grupie RIT (od 0 do 23,5%). W kolejnych 24 tyg., w których chorzy rozpoczęli terapię RIT, poprawę uzyskało od 22% chorych (ocena włosów głowy) do nawet 40% chorych (ocena włosów rzęs).

Wyniki podano w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Odpowiedź wg kwestionariusza AAPPO**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Domena	RIT 50 mg		PLC/PLC→RIT 50 mg	
				n (%)	N**	n (%)	N**
<b>Odpowiedź wg kwestionariusza AAPPO</b>							
<i>ALLEGRO 2b/3 (ab. konf. Sinclair 2022)</i>	24 tyg.	Ogółem	Ocena włosów głowy	b/d (26) <sup>^</sup>	b/d	b/d (9) <sup>^</sup>	b/d
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>		Młodzież (12-17 lat)	Ocena włosów głowy	6 (37,5)*	16	2 (10,5)*	19
	Ocena włosów brwi		7 (77,8)*	9	1 (7,7)*	13	
	Ocena włosów rzęs		5 (71,4)*	7	0 (0,0)*	12	
	Ocena włosów na ciele		4 (36,4)*	11	4 (23,5)*	17	
	48 tyg.	Ocena włosów głowy	9 (52,9)*	17	2 (22,2)*	9	
		Ocena włosów brwi	6 (66,7)*	9	2 (33,3)*	6	
		Ocena włosów rzęs	5 (71,4)* <sup>^^</sup>	7	2 (40,0)*	5	
		Ocena włosów na ciele	7 (58,3)*	12	3 (37,5)*	8	

\*n (%); liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji; brak danych klasyfikowano jako brak odpowiedzi (utrata wyniku z powodu COVID-19 wykluczano z analizy)

\*\*chorzy z wynikiem  $\geq 2$  pkt utraty włosów w momencie rozpoczęcia badania

<sup>^</sup>w abstrakcie konferencyjnym nie podano danych umożliwiających oszacowanie wartości n, a także nie podano informacji o różnicy między grupami

<sup>^^</sup>w publikacji podano 72%

## Domeny objawów emocjonalnych i ograniczenia aktywności fizycznej

Odpowiedź według kwestionariusza AAPPO domen dotyczących objawów emocjonalnych u chorych w wieku 12-17 lat wykazała zmniejszenie wyniku względem wartości początkowych o 0,84 pkt w 24 tyg. oraz o 1,05 pkt w 48 tyg., co świadczy o uzyskanej poprawie. W ocenie ograniczeń aktywności fizycznej zmiany względem wartości początkowych były niewielkie.

W grupie kontrolnej również obserwowano zmianę wskazującą na poprawę u chorych, zarówno w domenie objawów emocjonalnych, jak i ograniczeń aktywności fizycznej.

W abstrakcie konferencyjnym *Sinclair 2022* podano jedynie informację, że średnie zmiany w 24 tyg. względem wartości początkowych w ocenie domen objawów emocjonalnych oraz ograniczenia aktywności fizycznej były zbliżone między grupą RIT a PLC (populacja ogółem). Natomiast w dalszym okresie obserwacji (48 tyg.) raportowano większą poprawę w ocenie objawów emocjonalnych, a poprawa w ocenie ograniczeń aktywności fizycznej była nieznacząca. Nie podano wartości liczbowych, które można by przedstawić w poniższej tabeli.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**

**Zmiana wyniku kwestionariusza AAPPO względem wartości początkowej (domeny objawów emocjonalnych oraz ograniczeń aktywności fizycznej)**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Domena	RIT 50 mg		PLC/PLC→RIT 50 mg	
				LSM	N	LSM	N
<b>Zmiana wyniku AAPPO względem wartości początkowej</b>							
<i>ALLEGRO 2b/3 (Horodinsky 2023)</i>	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	Objawy emocjonalne	-0,84	14	b/d*	19
			Aktywność fizyczna	-0,21	14	b/d*	19
	48 tyg.		Objawy emocjonalne	-1,05	14	-0,76	9
			Aktywność fizyczna	-0,09	14	-0,34	9

\*dane dla grup PLC dla 24 tyg. zgodnie z metodyką badania były sumowane, w publikacji *Horodinsky 2023* podano natomiast dane na wykresie na obu grup PLC rozdzielone (odpowiednio -0,68 oraz -0,53 dla objawów emocjonalnych oraz -0,22 i -0,31 dla aktywności fizycznej), co uniemożliwiło ich przedstawienie w tabeli

### 7.1.4. Ocena włosów brwi i rzęs – EBA i ELA

#### EBA i ELA – 24 tygodnie

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* oceniano wzrost włosów brwi oraz rzęs. Otrzymane wyniki odpowiedzi w skali EBA (ocena brwi) oraz ELA (rzęs) u chorych ogółem wskazują na istotną

statystycznie poprawę wzrostu brwi i rzęs w grupie RIT względem PLC w czasie 24 tygodni obserwacji (estymowane odsetki odpowiednio ok. 29% vs ok. 5%).

W podgrupie młodzieży odpowiedź EBA i ELA również raportowano u wyższego odsetka chorych otrzymujących RIT (40% i 20%) niż w grupie PLC (ok. 6% i ok. 7%).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 31.**  
**Ocena włosów brwi i rzęs – estymowany wskaźnik odpowiedzi**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
			% (SE)	N	% (SE)	N		
EBA								
ALLEGRO 2b/3 (EPAR 2023)	24 tyg.	Ogółem	29,00 (4,54)*	100**	4,67 (2,04)*	107**	24,33 (14,82; 34,48)***	TAK p=0,000002
ELA								
ALLEGRO 2b/3 (EPAR 2023)	24 tyg.	Ogółem	28,89 (4,78)*	90**	5,15 (2,25)*	97**	23,73 (13,61; 34,50)***	TAK p=0,000013

\*estymowany wskaźnik odpowiedzi

\*\*w EPAR 2023 podano N dla chorych z prawidłowym wynikiem EBA/ELA na początku badania

\*\*\*różnica między grupami podana w publikacji

**Tabela 32.**  
**Ocena włosów brwi i rzęs w podgrupie młodzieży**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
EBA								
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	4 (40,0)^	10	1 (6,3)^	16	n/o^^	b/d
ELA								
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	2 (20,0)^	10	1 (7,1)^	14	n/o^^	b/d

^liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

^^zgodnie z informacją podaną w publikacji Hordinsky 2023, z uwagi na niewielką liczebność grup, odstąpiono od obliczeń różnic między grupami

### EBA i ELA – 48 tygodni

W 48-tygodniowym okresie obserwacji w grupie RIT odsetek chorych z odpowiedzią EBA i ELA wzrósł u chorych ogółem do odpowiednio ok. 44% i ok. 40% (estymowany wskaźnik odpowiedzi). Natomiast w podgrupie młodzieży do ok. 67% i ok. 73%. Potwierdza to długoterminową skuteczność RIT.

W grupie kontrolnej u chorych ogółem odpowiedź EBA i ELA wyniosła odpowiednio ok. 31% i 36% po 24 tyg. rozpoczęcia leczenia RIT. W podgrupie młodzieży odsetki wyniosły ok. 57% (EBA) i 50% (ELA).



Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 33.**  
**Ocena włosów brwi i rzęs w 48 tyg. – estymowany wskaźnik odpowiedzi**

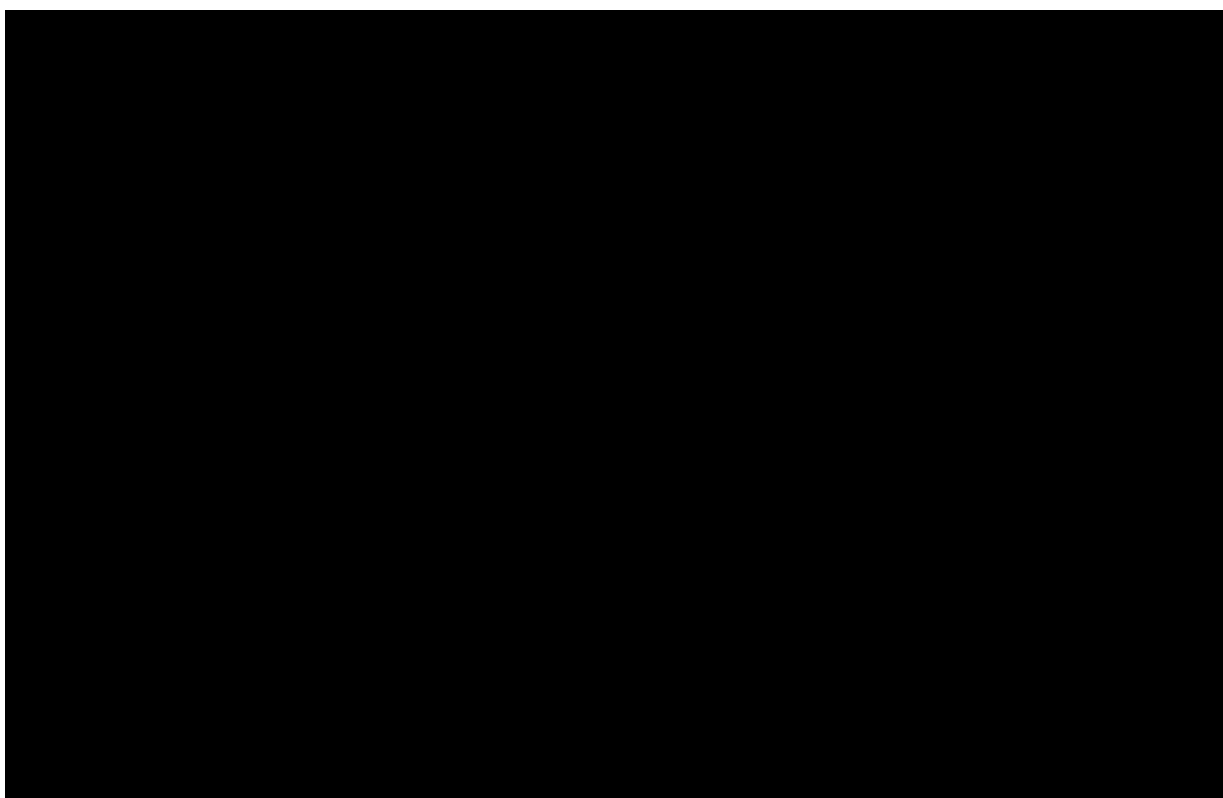
Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC→RIT 50 mg	
			% (SE)	N	% (SE)	N
<b>EBA</b>						
<i>ALLEGRO 2b/3 (EPAR 2023)</i>	48 tyg.	Ogółem	43,56 (4,93) <sup>^</sup>	101	31,37 (6,50) <sup>^</sup>	51
<b>ELA</b>						
<i>ALLEGRO 2b/3 (EPAR 2023)</i>	48 tyg.	Ogółem	40,00 (5,16) <sup>^</sup>	90	35,56 (7,14) <sup>^</sup>	45

<sup>^</sup>estymowany wskaźnik odpowiedzi; dane estymowane przedstawiono na podstawie *EPAR 2023*, z uwagi na bardziej szczegółowe dane względem publikacji głównej

**Tabela 34.**  
**Ocena włosów brwi i rzęs w 48 tyg. w podgrupie młodzieży**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC→RIT 50 mg	
			n (%)	N	n (S%)	N
<b>EBA</b>						
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	8 (66,7) <sup>^</sup>	12	4 (57,1) <sup>^</sup>	7
<b>ELA</b>						
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	8 (72,7) <sup>^</sup>	11	3 (50,0) <sup>^</sup>	6

<sup>^</sup>liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji



### 7.1.5. Odpowiedź według kwestionariusza P-Sat

W publikacji *Hordinsky 2023* zaprezentowano dodatkowo analizę satysfakcji chorego z odrostu włosów (P-Sat). Kwestionariusz ocenia 3 domeny: odrost włosów ogółem, ilościowy odrost włosów oraz jakościowy odrost włosów. Jako odpowiedź na leczenie klasyfikowano odpowiedzi chorych: satysfakcja niewielka, umiarkowana lub duża.

Wyniki dla podgrupy młodzieży wg kwestionariusza P-Sat wykazały wysoki odsetek chorych deklarujących zadowolenie z odrostu włosów (ogółem oraz w jakościowym i ilościowym odroście włosów) w grupie RIT: 80% w czasie 24 tyg. oraz 93,3% w 48 tyg.

Satysfakcje z odrostu włosów raportowano również w grupie kontrolnej. Po 24 tyg. otrzymywania placebo odsetek chorych stwierdzających poprawę wynosił ok. 32-37%, a po rozpoczęciu leczenia RIT (w 48 tyg.) wyniósł ok. 44-56%.

Wyniki podano w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Odpowiedź wg kwestionariusza P-Sat**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Domena	RIT 50 mg		PLC/PLC→RIT 50 mg	
				n (%)*	N	n (%)*	N
<b>Odpowiedź wg kwestionariusza P-Sat</b>							
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	Odrost włosów ogółem	12 (80,0)	15	6 (31,6)	19
			Ilościowy odrost włosów	12 (80,0)	15	6 (31,6)	19
			Jakościowy odrost włosów	12 (80,0)	15	7 (36,8)	19
	48 tyg.		Odrost włosów ogółem	14 (93,3)	15	5 (55,6)	9
			Ilościowy odrost włosów	14 (93,3)	15	5 (55,6)	9
			Jakościowy odrost włosów	14 (93,3)	15	4 (44,4)	9

\*liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

## 7.2. Ocena bezpieczeństwa RIT względem PLC

Profil bezpieczeństwa ritlecytyribu w dawce 50 mg względem PLC został oceniony na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3* względem następujących punktów końcowych:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia);
- częstość występowania TEAE;
- częstość występowania AE specjalnego zainteresowania.

Ocenę RIT względem PLC przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. Długookresową ocenę profilu bezpieczeństwa zaprezentowano wyłącznie dla RIT w dawce 50 mg dla 48 tyg. oraz 96 tyg. w osobnych tabelach. Nie było możliwości porównania RIT z grupą kontrolną dla 48 tyg. i 96 tyg. z uwagi na zmianę interwencji w grupie PLC na RIT po 24 tyg.

Na podstawie publikacji *Hordinsky 2023* przedstawiono profil bezpieczeństwa dla podgrupy młodzieży (chorzy w wieku 12-17 lat).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

## 7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

### 24 tygodnie

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* u chorych ogółem zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u około 75% chorych w grupie RIT oraz u około 71% w grupie PLC w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji. AE prowadzące do czasowego przerwania leczenia raportowano u 10% w grupie RIT oraz ok. 5% w grupie PLC, natomiast AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia u 1,5% chorych w obu grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wyłącznie w grupie PLC u 3 chorych.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami.

W podgrupie młodzieży częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji wynosiła ok. 83% w grupie RIT i 79% w grupie PLC. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. U 1 chorego w grupie RIT konieczne było przerwanie leczenia z uwagi na pokrzywkę. Nie stwierdzono różnic statystycznych między grupami.

### 48 tygodni

Dane długookresowe dla RIT (uwzględniające dane dla 24 tyg.) wskazują na niewielki wzrost występowania zdarzeń w dalszym okresie obserwacji u chorych ogółem (od 24. do 48. tyg.). Zdarzenia ogółem wystąpiły u 84,6% chorych, a ciężkie zdarzenia raportowano u 2 chorych. Całkowite przerwanie leczenia z uwagi na AE stwierdzono u ok. 3%, a tymczasowe przerwanie u ok. 15% chorych.

W podgrupie młodzieży częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych otrzymujących RIT nie zmieniła się względem krótszego okresu obserwacji.

### 96 tygodni

W długim okresie obserwacji wynoszącym 96 tygodni, odnotowano niewielki wzrost częstości występowania AE. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 96,3%, a ciężkie AE u 5,8% chorych. AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia raportowano u 10,5%, a tymczasowego przerwania leczenia u 33% chorych. W całym okresie trwania badania nie stwierdzono zgonów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 37.**  
**Profil bezpieczeństwa ogółem – 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Ogółem AE	Ogółem	98 (75,4)	130	93 (71,0)	131	1,25 (0,72; 2,17)	0,04 (-0,06; 0,15)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>			Młodzież (12-17 lat)	15 (83,3)	18	15 (78,9)	19	1,33 (0,25; 7,01)	0,04 (-0,21; 0,30)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		AE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	Ogółem	13 (10,0)	130	7 (5,3)	131	1,97 (0,76; 5,10)	0,05 (-0,02; 0,11)	NIE
		AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	Ogółem	2 (1,5)	130	2 (1,5)	131	1,01 (0,14; 7,26)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>		AE prowadzące do przerwania leczenia	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)*	18	0 (0,0)	19	7,81 (0,15; 394,22)	0,06 (-0,08; 0,19)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/ (King 2023)</i>		Ciężkie AE	Ogółem	0 (0,0)	130	3 (2,3)**	131	0,13 (0,01; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>			Młodzież (12-17 lat)	0 (0,0)	18	0 (0,0)	19	n/o	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		Zgony	Ogółem	0 (0,0)	130	0 (0,0)	131	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

\*całkowite przerwanie leczenia w związku z pokrzywką

\*\*po 1 przypadku zaburzeń dysocjacyjnych, poronienia spontanicznego oraz obfitego krwawienia miesięczkowego



**Tabela 38.**  
**Profil bezpieczeństwa ogółem – 48 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT	
				n (%)	N
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Ogółem AE	Ogółem	110 (84,6)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	15 (83,3)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		AE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	Ogółem	20 (15,4)*	130
		AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	Ogółem	4 (3,1)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)		AE prowadzące do przerwania leczenia	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)^	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Ciężkie AE	Ogółem	2 (1,5)**	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	0 (0,0)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Zgony	Ogółem	0 (0,0)	130

\*w tym u 2 (1,5%) chorych przerwanie leczenia wynikało z zakażenia COVID-19, a u 3 (2,3%) chorych z pozytywnego wyniku testu SARS-CoV-2

\*\*1 przypadek nowotworu piersi (związany z leczeniem) oraz 1 przypadek zatorowości płucnej; oba zdarzenia prowadziły do całkowitego przerwania leczenia – zdarzenia klasyfikowane jako zdarzenia specjalnego zainteresowania

^ całkowite przerwanie leczenia w związku z pokrzywką

**Tabela 39.**  
**Profil bezpieczeństwa ogółem – 96 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT	
				n (%)	N
ALLEGRO LT (Piliang 2024)	96 tyg.	Ogółem AE	Ogółem	184 (96,3)	191
ALLEGRO LT (Piliang 2024)		AE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	Ogółem	63 (33,0)	191
		AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	Ogółem	20 (10,5)	191
ALLEGRO LT (Piliang 2024)		AE o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem	18 (9,4)	191
ALLEGRO LT (Piliang 2024)		Ciężkie AE	Ogółem	11 (5,8)	191
ALLEGRO LT (Piliang 2024)		Zgony	Ogółem	0 (0,0)	191

## 7.2.2. TEAE

### 24 tygodnie

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* częstość występowania poszczególnych TEAE w grupie RIT była zbliżona do częstości zdarzeń w grupie PLC, zarówno w u chorych ogółem, jak i w podgrupie chorych w wieku 12-17 lat. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami u chorych ogółem było zapalenie nosogardzieli, ból głowy i biegunka w grupie RIT (odpowiednio 10,0%, 9,2%, 9,2%) oraz ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardzieli w grupie PLC (odpowiednio 8,4%, 7,6%, 6,1%).

W podgrupie młodzieży najczęściej raportowanym zdarzeniem w grupie RIT był ból głowy (16,7%), a w grupie PLC zakażenie górnych dróg oddechowych (15,8%). Pozostałe zdarzenia występowały u 1 lub 2 chorych w grupie. Nie stwierdzono różnic statystycznych między grupami.

### 48 tygodni

Podczas 48 tygodni okresu obserwacji, u chorych ogółem najczęściej raportowanymi zdarzeniami w grupie RIT, podobnie jak w czasie pierwszych 24 tygodni, były zapalenie nosogardzieli, ból głowy, biegunka i trądzik (odpowiednio 13,8%, 12,3%, 9,2%, 9,2%). Pozostałe zdarzenia wystąpiły z częstością mniejszą niż 9%.

W podgrupie młodzieży częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych odpowiadała profilowi bezpieczeństwa dla 24 tyg. Najczęściej występującym zdarzeniem w był ból głowy (16,7%).

W publikacji podano również informacje, iż w czasie trwania leczenia nie stwierdzono u żadnego chorego zmian liczby limfocytów B, istotnych klinicznie zmian poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, bilirubiny oraz fosfatazy alkalicznej. Nie raportowano również przypadków niewydolności wątroby spowodowanej RIT, a także poziomu kinazy kreatyninowej prowadzącej do przerwania terapii oraz rhabdmiolizy.

---

## 96 tygodni

W długim okresie obserwacji najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był dodatni wynik testu na SARS-CoV-2 (24,1% chorych). Ponadto w okresie 96 tygodniu u 19,4% chorych raportowano wystąpienie bólu głowy, a u 15,2% kaszel.

Pozostałe zdarzenia wystąpiły z częstością mniejszą niż 15%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 40.**  
**Częstość występowania TEAE – 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	13 (10,0)	130	8 (6,1)	131	1,71 (0,68; 4,27)	0,04 (-0,03; 0,10)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>			Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	0 (0,0)	19	8,28 (0,50; 137,89)	0,11 (-0,06; 0,28)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	8 (6,2)	130	10 (7,6)	131	0,79 (0,30; 2,08)	-0,01 (-0,08; 0,05)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>			Młodzież (12-17 lat)	0 (0,0)	18	3 (15,8)	19	0,13 (0,01; 1,31)	-0,16 (-0,34; 0,02)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		Zapalenie mieszków włosowych	Ogółem	4 (3,1)	130	3 (2,3)	131	1,35 (0,30; 6,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>		Zakażenie skóry	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18	0 (0,0)	19	7,81 (0,15; 394,22)	0,06 (-0,08; 0,19)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	0 (0,0)	130	2 (1,5)	131	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>		Grypa	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18	0 (0,0)	19	7,81 (0,15; 394,22)	0,06 (-0,08; 0,19)	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>	24 tyg.	Bezsennać	Młodzież (12-17 lat)	0 (0,0)	18	2 (10,5)	19	0,13 (0,01; 2,25)	-0,11 (-0,27; 0,06)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Ból głowy	Ogółem	12 (9,2)	130	11 (8,4)	131	1,11 (0,47; 2,61)	0,01 (-0,06; 0,08)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>			Młodzież (12-17 lat)	3 (16,7)	18	2 (10,5)	19	1,70 (0,25; 11,59)	0,06 (-0,16; 0,28)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		Zawroty głowy	Ogółem	3 (2,3)	130	1 (0,8)	131	3,07 (0,32; 29,91)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Biegunka	Ogółem	12 (9,2)	130	5 (3,8)	131	2,56 (0,88; 7,49)	0,05 (-0,01; 0,11)	NIE
		Nudności	Ogółem	3 (2,3)	130	7 (5,3)	131	0,42 (0,11; 1,65)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>			Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	0 (0,0)	19	8,28 (0,50; 137,89)	0,11 (-0,06; 0,28)	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Trądzik	Ogółem	8 (6,2)	130	6 (4,6)	131	1,37 (0,46; 4,05)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>			Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	1 (5,3)	19	2,25 (0,19; 27,22)	0,06 (-0,12; 0,23)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		Pokrzywka	Ogółem	6 (4,6)	130	3 (2,3)	131	2,06 (0,51; 8,44)	0,02 (-0,02; 0,07)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>			Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	0 (0,0)	19	8,28 (0,50; 137,89)	0,11 (-0,06; 0,28)	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Ból mięśni	Ogółem	1 (0,8)	130	1 (0,8)	131	1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>		Zwichnięcie więzadła	Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	0 (0,0)	19	8,28 (0,50; 137,89)	0,11 (-0,06; 0,28)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)</i>	24 tyg.	Zmęczenie	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18	0 (0,0)	19	7,81 (0,15; 394,22)	0,06 (-0,08; 0,19)	NIE

**Tabela 41.**  
**Częstość występowania TEAE – 48 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT	
				n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	18 (13,8)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	11 (8,5)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)		Zapalenie mieszków włosowych	Ogółem	8 (6,2)	130
		Zakażenie skóry	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Grypa	Ogółem	3 (2,3)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	1 (0,8)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)		Dodatni wynik testu na SARS-CoV-2	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Bezsennać	Ogółem	2 (1,5)	130
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Ból głowy	Ogółem	16 (12,3)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	3 (16,7)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Zawroty głowy	Ogółem	4 (3,1)	130
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Ból w jamie ustnej i gardle	Ogółem	6 (4,6)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Kaszel	Ogółem	3 (2,3)	130
		Niedrożność nosa		2 (1,5)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)		Zatkanie zatok	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT	
				n (%)	N
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Biegunka	Ogółem	12 (9,2)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Ból w nadbrzuszu	Ogółem	5 (3,8)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)		Ból brzucha	Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Nudności	Ogółem	3 (2,3)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Wymioty	Ogółem	2 (1,5)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)				Odruch wymiotny	1 (5,6)
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Zaparcia	Ogółem	1 (0,8)	130
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Trądzik	Ogółem	12 (9,2)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Pokrzywka	Ogółem	7 (5,4)	130
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Wysypka	Ogółem	7 (5,4)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Świąd	Ogółem	1 (0,8)	130
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)		Reakcja nadwrażliwości	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Ból mięśni	Ogółem	3 (2,3)	130
		Ból stawów	Ogółem	2 (1,5)	130
		Ból pleców	Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18
		Zwichnięcie więzadła		2 (11,1)	18

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT		
				n (%)	N	
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)		Ból kończyn		1 (5,6)	18	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
ALLEGRO 2b/3 (King 2023)	48 tyg.	Zmęczenie	Ogółem	6 (4,6)	130	
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)			Złe samopoczucie	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18
					Gorączka	1 (5,6)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych						
ALLEGRO 2b/3 (Hordinsky 2023)	48 tyg.	Obniżenie liczby neutrofilów (2. stopnia nasilenia)*	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18	
		Obniżenie liczby limfocytów (2. stopnia nasilenia)**		4 (22,2)	18	
		Poziom kinazy kreatyninowej >2,0 GGN		3 (17,6)	18	
		Poziom trójglicerydów >1,3 GGN		2 (11,1)	18	

\* <1500-1000/mm<sup>3</sup>

\*\* <800-500/mm<sup>3</sup>

**Tabela 42.**  
Częstość występowania TEAE – 96 tyg.\*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
ALLEGRO LT (Piliang 2024)	96 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	27 (14,1)	191
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	25 (13,1)	191
		Dodatni wynik testu na SARS-CoV-2	Ogółem	46 (24,1)	191
Zaburzenia układu nerwowego					
ALLEGRO LT (Piliang 2024)	96 tyg.	Ból głowy	Ogółem	37 (19,4)	191
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
ALLEGRO LT (Piliang 2024)	96 tyg.	Ból w jamie ustnej i gardle	Ogółem	26 (13,6)	191
		Kaszel	Ogółem	29 (15,2)	191
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
ALLEGRO LT (Piliang 2024)	96 tyg.	Trądzik	Ogółem	22 (11,5)	191
		Pokrzywka	Ogółem	16 (8,4)	191
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
	96 tyg.	Zmęczenie	Ogółem	17 (8,9)	191



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RIT	
				n (%)	N
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>		Gorączka	Ogółem	25 (13,1)	191

\*w ab. konf. *Piliang 2024* podano informacje, że przedstawiono dziesięć najczęstszych zdarzeń niepożądanych; inne zdarzenia niepożądane (≥5% chorych w dowolnej grupie leczenia) obejmowały COVID-19, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie dróg moczowych, biegunkę, nudności, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, ból pleców i bóle mięśni

### 7.2.3. AE specjalnego zainteresowania

W czasie trwania badania *ALLEGRO 2b/3* ocenie poddano również zdarzenia specjalnego zainteresowania, które obejmowały: zakażenia oportunistyczne, nowotwory, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdarzenia neurologiczne oraz audiologiczne.

W pierwszych 24 tygodniach trwania badania, stwierdzono występowania zdarzeń neurologicznych u 2,3% chorych w grupie RIT i 4 (3,1%) chorych w grupie PLC. Raportowano również 1 przypadek zdarzenia audiologicznego w grupie RIT.

W 48-tygodniowym okresie obserwacji zakażenie wirusem opryszczki raportowano u 3,8% chorych, natomiast ciężkich zakażeń oraz zakażeń oportunistycznych nie raportowano. Wystąpił po 1 przypadku zatorowości płucnej oraz nowotworu piersi, wymagających przerwania leczenia RIT. Nie raportowano poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W okresie obserwacji wynoszącym 96 tygodni wystąpienie płuca odnotowano u 4,2% chorych, zakażenie wirusem opryszczki u 2,6%, a ciężkich zakażeń w przypadku 2 chorych. Wystąpienie nowotworu raportowano u 3 chorych, a zdarzenia zakrzepowo-zatorowe u 1 chorego. U żadnego chorego nie odnotowano wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, NMSC oraz zakażeń oportunistycznych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 43.**

**Częstość występowania AE specjalnego zainteresowania – 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Zakażenia oportunistyczne ogółem	0 (0,0)	130	0 (0,0)	131	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Zdarzenia neurologiczne ogółem	3 (2,3)	130	4 (3,1)	131	0,75 (0,16; 3,42)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>									
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Zdarzenia audiologiczne ogółem	1 (0,8)	130	0 (0,0)	131	7,45 (0,15; 375,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>									
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	130	0 (0,0)	131	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

**Tabela 44.**  
**Częstość występowania AE specjalnego zainteresowania – 48 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIT	
			n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	48 tyg.	Zakażenie wirusem opryszczki**	5 (3,8)	130
		Ciężkie zakażenia	0 (0,0)	130
		Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)	130
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	48 tyg.	Nowotwór piersi*	1 (0,8)	130
<b>Zaburzenia serca</b>				
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	48 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	130
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	48 tyg.	Zatorowość płucna**	1 (0,8)	130

\*zdarzenia określane jako ciężkie

\*\*zdarzenia określane jako nieciężkie

**Tabela 45.**  
**Częstość występowania AE specjalnego zainteresowania – 96 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIT	
			n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	96 tyg.	Półpasiec	8 (4,2)	191
		Zakażenie wirusem opryszczki	5 (2,6)	191
		Ciężkie zakażenia	2 (1,0)	191
		Zakażenia oportunistyczne*	0 (0,0)	191

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIT	
			n (%)	N
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	96 tyg.	Nowotwory ogółem <sup>*^</sup>	3 (1,6)	191
		NMSC	0 (0,0)	191
<b>Zaburzenia serca</b>				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	96 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe <sup>*^^</sup>	0 (0,0)	191
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
<i>ALLEGRO LT (Piliang 2024)</i>	96 tyg.	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe <sup>*</sup>	1 (0,5)	191

\*zdarzenia niepożądane potwierdzone orzeczeniem

<sup>^</sup>z wykluczeniem NMSC

<sup>^^</sup>MACE zdefiniowano jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem

## 8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ritlecytynibu względem barycytynibu – porównanie pośrednie i zestawienie wyników

### 8.1. Ocena skuteczności – porównanie pośrednie RIT vs BAR

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla komparatorów, odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia: badanie *BRAVE-AA1* oraz badanie *BRAVE-AA2*. Oba badania są randomizowane, porównujące BAR z grupą kontrolną placebo. Na podstawie wspólnej referencji (PLC), możliwe było wykonania porównania pośredniego RIT względem BAR. Barycytynib oceniany był w obu zarejestrowanych dawkach 2 mg oraz 4 mg, przy czym zalecaną dawką standardową u chorych na AA jest dawka 4 mg<sup>8</sup>. Porównanie pośrednie dla RIT względem BAR przeprowadzono dla obydwu dawek BAR, przy czym wyniki względem dawki BAR 4 mg przedstawiono w głównej części analizy, podczas gdy wyniki dla dawki BAR 2 mg, stosowanej w grupach wysokiego ryzyka, traktowano jako analizę uzupełniającą i przedstawiono je w załączniku 13.10.

W celu oceny wykonalności porównania pośredniego, przeprowadzono ocenę homogeniczności badania dla RIT vs PLC (*ALLEGRO 2/3*) oraz badań dla BAR vs PLC (*BRAVE-AA1* oraz *BRAVE-AA2*). Wykazano wysoką homogeniczność porównywanych badań (szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 4).

Badania dla BAR są to badania o bliźniaczej metodyce, opublikowane w ramach 1 publikacji. W związku z tym, przeprowadzono metaanalizę wyników dla tych badań. Zostały one następnie wykorzystane na potrzeby porównania pośredniego.

Skuteczność RIT względem BAR oceniano dla kluczowych punktów końcowych o jednakowej definicji oraz okresie obserwacji. Zidentyfikowano następujące punkty końcowe, dla których porównanie to było możliwe:

---

<sup>8</sup> Dawka 2 mg dla BAR jest zalecana w przypadku chorych z grupy podwyższonego ryzyka, a także u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby.

- SALT  $\leq 20$  w czasie 24 tyg. (pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach);
- SALT  $\leq 10$  w czasie 24 tyg.;
- 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej.

Dane dla RIT pochodziły z publikacji *King 2023* [redacted] a dla BAR – z publikacji *King 2022*. Do oszacowania parametrów względnych, dla wszystkich badań, samodzielnie obliczono OR oraz RD z wykorzystaniem programu RevMan 5.3., a następnie dla oszacowanych parametrów przeprowadzono porównanie pośrednie. Istotność statystyczną określono na podstawie parametru RD.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 8.1.1. Dane wejściowe

#### Dane wejściowe dla RIT vs PLC

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla RIT vs PLC, które posłużą do przeprowadzenia porównania pośredniego względem barycytynibu.

**Tabela 46.**  
**Odpowiedź SALT dla porównania RIT 50 mg vs PLC w 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź SALT ≤20</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023, [redacted])</i>	24 tyg.	Ogółem	29 (23,4)	124	2 (1,5)	130	19,54 (4,55; 83,90)	0,22 (0,14; 0,30)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001 <sup>^</sup>
<b>Odpowiedź SALT ≤10</b>										
<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>	24 tyg.	Ogółem	17 (13,7)	124	2 (1,5)	130	10,17 (2,30; 45,00)	0,12 (0,06; 0,19)	9 (6; 17)	TAK p=0,0002 <sup>^</sup>
<i>ALLEGRO 2b/3 (EPAR 2023)</i>		Dorośli (≥18 lat)	15 (13,9)	108	2 (1,8)	111	8,79 (1,96; 39,44)	0,12 (0,05; 0,19)	9 (6; 20)	TAK

<sup>^</sup>p-wartość podana w publikacji

## Dane wejściowe dla BAR vs PLC

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla BAR w dawce 4 mg vs PLC na podstawie publikacji *King 2022* (badania *BRAVE-AA1* oraz *BRAVE-AA2*).

Wykresy *forrest-plot* dla przeprowadzonych metaanaliz danych dla BAR znajdują się w załączniku 13.9.

**Tabela 47.**  
**Odpowiedź SALT dla porównania BAR 4 mg vs PLC w 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR 4 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź SALT ≤20</b>									
<i>BRAVE-AA1 (King 2022)</i>	24 tyg.	75 (26,7)	281	9 (4,8)	189	7,28 (3,55; 14,96)	0,22 (0,16; 0,28)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001 <sup>^</sup>
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		66 (28,2)	234	2 (1,3)	156	30,25 (7,29; 125,60)	0,27 (0,21; 0,33)	4 (3; 5)	TAK p≤0,001 <sup>^</sup>
<i>Metaanaliza badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2</i>	24 tyg.	141 (27,4)	515	11 (3,2)	345	13,06 (3,14; 54,24)	0,24 (0,20; 0,29)	5 (4; 5)	TAK
<b>Odpowiedź SALT ≤10</b>									
<i>BRAVE-AA1 (King 2022)</i>	24 tyg.	51 (18,1)	281	5 (2,6)	189	8,16 (3,19; 20,86)	0,16 (0,10; 0,21)	7 (5; 10)	TAK p≤0,001 <sup>^</sup>
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		44 (18,8)	234	1 (0,6)	156	35,89 (4,89; 263,49)	0,18 (0,13; 0,23)	6 (5; 8)	TAK p≤0,001 <sup>^</sup>
<i>Metaanaliza badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2</i>	24 tyg.	95 (18,4)	515	6 (1,7)	345	12,77 (5,52; 29,51)	0,17 (0,13; 0,20)	6 (5; 8)	TAK
<b>50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej</b>									
<i>BRAVE-AA1 (King 2022)</i>	24 tyg.	110 (39,1)	281	15 (7,9)	189	7,46 (4,18; 13,32)	0,31 (0,24; 0,38)	4 (3; 5)	TAK
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		101 (43,2)	234	5 (3,2)	156	22,93 (9,07; 57,99)	0,40 (0,33; 0,47)	3 (3; 4)	TAK
<i>Metaanaliza badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2</i>	24 tyg.	211 (41,0)	515	20 (5,8)	345	11,15 (6,87; 18,08)	0,35 (0,30; 0,40)	3 (3; 4)	TAK

<sup>^</sup>p-wartość podana w publikacji

### 8.1.2. Odpowiedź SALT – RIT vs BAR 4 mg (porównanie pośrednie)

Wyniki porównania pośredniego RIT 50 mg względem BAR 4 mg wskazują na brak różnic znamienych statystycznie w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych w czasie 24 tygodni.

Należy podkreślić, że zbliżone wyniki odnotowano zarówno w przypadku wykorzystania w analizie wyników dla populacji chorych ogółem z badania *ALLEGRO 2b/3*, jak i wyników dla podgrupy dorosłych chorych, co daje podstawy do stwierdzenia, iż uwzględnienie w analizie porównawczej wyniku dla populacji chorych z badania *ALLEGRO 2b/3* ogółem nie wpływa negatywnie na wnioskowanie na temat skuteczności RIT w porównaniu do BAR.

Uzyskane wyniki świadczą o porównywalnej skuteczności RIT względem BAR w dawce 4 mg (dawka podstawowa).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**  
**Odpowiedź SALT w 24 tyg. – porównanie pośrednie: RIT vs BAR 4 mg**

Podgrupa (badanie <i>ALLEGRO 2b/3</i> )	<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		Metaanaliza badań <i>BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2</i>		Wynik porównania pośredniego	
	RIT 50 mg	PLC	BAR 4 mg	PLC	RD (95% CI)	IS
	RD (95% CI)		RD (95% CI)			
<b>Odpowiedź SALT<math>\leq</math>20</b>						
Ogółem	0,22 (0,14; 0,30)		0,24 (0,20; 0,29)		-0,02 (-0,11; 0,07)	NIE
Dorośli ( $\geq$ 18 lat)	0,21 (0,13; 0,30)		0,24 (0,20; 0,29)		-0,03 (-0,13; 0,07)	NIE
<b>Odpowiedź SALT<math>\leq</math>10</b>						
Ogółem	0,12 (0,06; 0,19)		0,17 (0,13; 0,20)		-0,05 (-0,12; 0,02)	NIE
Dorośli ( $\geq$ 18 lat)	0,12 (0,05; 0,19)		0,17 (0,13; 0,20)		-0,05 (-0,13; 0,03)	NIE
<b>50% redukcja SALT względem wartości początkowej</b>						
Ogółem	0,34 (0,24; 0,44)		0,35 (0,30; 0,40)		-0,01 (-0,12; 0,10)	NIE



## 8.2. Ocena skuteczności – zestawienie wyników RIT względem BAR w czasie 34/36 tyg.

Zgodnie z programem lekowym dotyczącym leczenia chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie definiuje się jako nieuzyskanie co najmniej SALT  $\leq 20$  lub 50% redukcji wyniku SALT.

W celu zaprezentowania długoterminowych danych dotyczących skuteczności RIT względem BAR w ramach dodatkowej analizy przedstawiono proste zestawienie wyników w czasie 34/36 tygodni leczenia. Okres randomizowany w badaniu *ALLEGRO 2b/3* wynosił 24 tygodnie, dlatego nie było możliwości wykonania porównania pośredniego RIT względem BAR dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni. Dane dla RIT pochodziły z publikacji *King 2023* [redacted] a dla BAR – z publikacji *King 2022*. W celu przejrzystego przedstawienia danych wykorzystano skumulowane wyniki z badań dla *BRAVE-AA1* oraz *BRAVE-AA2* (wyniki pochodzące z poszczególnych badań i odpowiednie obliczenia przedstawiono w załączniku 13.12).

Wyniki zestawienia oceny skuteczności RIT i BAR w dłuższym okresie obserwacji potwierdzają wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego w czasie 24 tyg. leczenia. [redacted]

[redacted] Natomiast wśród chorych po 36 tygodniach terapii BAR w dawce 4 mg odpowiedź SALT  $\leq 20$  raportowano u 34% chorych. [redacted] oraz w grupie chorych stosujących BAR 4 mg odnotowano również zbliżone odsetki chorych z odpowiedzią SALT  $\leq 10$ , które wyniosły odpowiednio [redacted] oraz 24,9% chorych. W celu zachowania przejrzystości analizy zdecydowano o przedstawieniu wyników dawki podstawowej BAR 4 mg oraz dawki BAR 2 mg, stosowanej w grupach wysokiego ryzyka, w jednej wspólnej tabeli.

[redacted] Warto zaznaczyć, że zarówno odpowiedź SALT  $\leq 20$ , jak i 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej stanowią punkty końcowe oceniane w ramach programu lekowego.

---

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 49.**  
**Odpowiedź SALT w 34/36 tyg. – zestawienie wyników RIT 50 mg względem BAR 4 mg i 2 mg**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RIT 50 mg		BAR 4 mg		BAR 2 mg	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Odpowiedź SALT ≤20</b>								
<i>ALLEGRO 2b/3</i> [redacted] <i>BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (King 2022)</i>	34/36 tyg.	Ogółem	[redacted]	[redacted]	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>ALLEGRO 2b/3</i> [redacted] <i>BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		Dorośli (≥18 lat)	[redacted]	[redacted]	175 (34,0)	515	67 (19,7)	340
<b>Odpowiedź SALT ≤10</b>								
<i>ALLEGRO 2b/3</i> [redacted] <i>BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (King 2022)</i>	34/36 tyg.	Ogółem	[redacted]	[redacted]	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>ALLEGRO 2b/3</i> [redacted] <i>BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		Dorośli (≥18 lat)	[redacted]	[redacted]	128 (24,9)	515	40 (11,8)	340
<b>50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej</b>								
<i>ALLEGRO 2b/3</i> [redacted] [redacted]	34/36 tyg.	Ogółem	[redacted]	[redacted]	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		Dorośli (≥18 lat)	b/d	b/d	240 (46,6)	515	100 (29,4)	340

### 8.3. Ocena bezpieczeństwa – zestawienie RIT względem BAR

Na podstawie przeprowadzonego dla komparatorów przeglądu systematycznego, odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia: badanie *BRAVE-AA1* oraz badanie *BRAVE-AA2*. Oba badania są to badania randomizowane, porównujące BAR z grupą kontrolną placebo.

Okres obserwacji dla oceny bezpieczeństwa RIT vs PLC wynosił 24 tygodnie. Natomiast w badaniach *BRAVE-AA1* oraz *BRAVE-AA2* okres obserwacji wynosił 36 tygodni dla porównania z placebo. Z uwagi na znaczną różnicę w ww. okresach obserwacji, uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego na ich podstawie byłoby niewiarygodne. Podjęto zatem próbę odnalezienia wyników dla zbliżonych okresów obserwacji (w etapach przedłużonych badań).

Ostatecznie do analizy włączono wyniki dla jak najbardziej zbieżnego okresu obserwacji: tj. 48 tygodni dla RIT oraz 52 tyg. dla BAR. Dane dotyczące bezpieczeństwa BAR opublikowane zostały dla 52-54 tyg. w publikacji *King 2023a*, w której badania *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2* oceniano łącznie (ang. *pooled*).

Barycytynib oceniany był w obu zarejestrowanych dawkach 2 mg oraz 4 mg (podstawową dawką BAR w leczeniu AA jest dawka 4 mg<sup>9</sup>). Dane dla ritlecytynibu przedstawiono wyłącznie dla dawki 50 mg. W obu badaniach analizowano chorych, którzy przez cały okres obserwacji otrzymywali tę samą dawkę leku przypisaną na początku badań. W celu zachowania przejrzystości analizy zdecydowano o przedstawieniu wyników dawki podstawowej BAR 4 mg oraz dawki BAR 2 mg, stosowanej w grupach wysokiego ryzyka, we wspólnych tabelach.

Zestawiono wyłącznie profil bezpieczeństwa ogółem oraz zbieżne dla obu interwencji zdarzenia specjalnego zainteresowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

<sup>9</sup> Dawka 2 mg dla BAR jest zalecana w przypadku chorych podwyższonego ryzyka, a także u chorych u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby.

---

### 8.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 84,6% chorych z grupy RIT 50 mg (48 tyg.) oraz u 75,8% i 69,2% chorych z grupy BAR 4 mg (54,3 tyg.) i BAR 2 mg (52 tyg.). Natomiast częstość występowania ciężkich AE była niższa w grupie RIT i wynosiła 1,5%, a dla komparatora wynosiła odpowiednio 4,8% (BAR 4 mg) i 2,6% (BAR 2 mg).

Raportowano zbliżone odsetki występowania AE prowadzących do całkowitego przerwania leczenia we wszystkich 3 grupach (3-4%). Czasowe przerwanie leczenia związane z AE dotyczyło ok. 15% chorych leczonych RIT oraz 7-11% chorych leczonych BAR.

Ogólny profil bezpieczeństwa RIT i BAR można uznać za zbliżony.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**

**Profil bezpieczeństwa ogółem – zestawienie dla RIT 48 tyg. vs BAR 52-54 tyg.**

Punkt końcowy	OBS	<i>ALLEGRO 2b/3 (King 2023)</i>		<i>BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (King 2023a)</i>			
		RIT 50 mg		BAR 4 mg		BAR 2 mg	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Ogółem AE	RIT: 48 tyg. BAR 2 mg: 52 tyg. BAR 4 mg: 54,3 tyg.	110 (84,6)	130	428 (75,8)	565	265 (69,2)	383
AE prowadzące do czasowego przerwania leczenia		20 (15,4)*	130	61 (10,8)	565	27 (7,0)	383
AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia		4 (3,1)	130	21 (3,7)	565	11 (2,9)	383
Ciężkie AE		2 (1,5)**	130	27 (4,8)	565	10 (2,6)	383
Zgony		0 (0,0)	130	0 (0,0)	565	0 (0,0)	383

\*w tym u 2 (1,5%) chorych przerwanie leczenia wynikało z zakażenia COVID-19, a u 3 (2,3%) chorych z pozytywnego wyniku testu SARS-CoV-2

\*\*1 przypadek nowotworu piersi (związany z leczeniem) oraz 1 przypadek zatorowości płucnej; oba zdarzenia prowadziły do całkowitego przerwania leczenia – zdarzenia klasyfikowane jako zdarzenia specjalnego zainteresowania

### 8.3.2. AE specjalnego zainteresowania

W ramach analizy zestawiono zbieżne AE specjalnego zainteresowania.

Najczęściej raportowanym AE specjalnego zainteresowania było zakażenie wirusem opryszczki, które wystąpiło u 3,8% chorych leczonych RIT w czasie 48 tyg. oraz u około 2% chorych leczonych BAR (niezależnie od dawki) w czasie 52-54 tyg.

W badaniu dla RIT w czasie 48 tyg. raportowano również wystąpienie zatorowości płucnej oraz nowotworu u pojedynczych chorych. Nie raportowano natomiast ciężkich zakażeń, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zakażeń oportunistycznych. Natomiast w badaniach dla BAR ciężkie zakażenia wystąpiły u około 1% chorych, a nowotwory u 1 chorego z grupy BAR 2 mg i u 2 chorych z grupy BAR 4 mg. Nie raportowano zatorowości płucnej oraz zakażeń oportunistycznych. W grupie chorych stosujących BAR w dawce 2 mg wystąpił 1 przypadek poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**

**Częstość występowania AE specjalnego zainteresowania – zestawienie dla RIT 48 tyg. vs BAR 52-54 tyg.**

Punkt końcowy	OBS	ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (King 2023a)			
		RIT 50 mg		BAR 4 mg		BAR 2 mg	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>							
Zakażenie wirusem opryszczki	RIT: 48 tyg.	5 (3,8)*	130	12 (2,1)	565	9 (2,3)	383
Zakażenia oportunistyczne	BAR 2 mg: 52 tyg. BAR 4 mg: 54,3 tyg.	0 (0,0)	130	0 (0,0)	565	0 (0,0)	383
Ciężkie zakażenia		0 (0,0)	130	6 (1,1)	565	2 (0,5)	383
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>							
Nowotwory	RIT: 48 tyg. BAR 2 mg: 52 tyg. BAR 4 mg: 54,3 tyg.	1 (0,8)**	130	2 (0,4)^	565	1 (0,3)^^^	383
<b>Zaburzenia serca</b>							
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	RIT: 48 tyg. BAR 2 mg: 52 tyg. BAR 4 mg: 54,3 tyg.	0 (0,0)	130	0 (0,0)	565	1 (0,3)^^^	383
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
Zatorowość płucna	RIT: 48 tyg. BAR 2 mg: 52 tyg. BAR 4 mg: 54,3 tyg.	1 (0,8)*	130	0 (0,0)	565	0 (0,0)	383

\*zdarzenia określane jako nieciężkie

\*\*nowotwór piersi, określane jako ciężki

^nowotwór inny niż nieczerniakowy rak skóry (po 1 przypadku nowotworu piersi i chłoniaka z komórek B)

^^nieczerniakowy rak skóry (rak płaskonabłonkowy)

^^^chory z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (palenie tytoniu, otyłość, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze oraz hipercholesterolemia w wywiadzie)

## 9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

### 9.1. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

#### 9.1.1. Ocena na podstawie dokumentu *EPAR*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EPAR* opublikowanego 20 lipca 2023 roku.

Według danych przedstawionych w dokumencie, zidentyfikowanym ważnym zagrożeniem związanym ze stosowaniem ritlecytyribu jest zakażenie wirusem opryszczki. Zagrożenie to jest opisane w ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w *ChPL Litfulo*® i jest przedmiotem obserwacji badania długoterminowego RIT.

Zidentyfikowano następujące potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem ritlecytyribu:

- ciężkie i oportunistyczne zakażenia;
- nowotwory;
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica tętnicza;
- toksyczność zarodkowo-płodowa występująca po narażeniu w macicy;
- poważane niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE);
- neurotoksyczność.

Informacje na temat wszystkich powyższych zagrożeń zostały zawarte w *ChPL Litfulo*® i są przedmiotem obserwacji badania długoterminowego RIT.

Jako obszary ryzyka, dla których brakuje wystarczających danych wymieniono: długookresowe bezpieczeństwo stosowania RIT, w tym długookresowe stosowanie leku w grupie młodzieży w odniesieniu do wzrostu i rozwoju kości, rozwoju w okresie dojrzewania i pokwitania. Rozpoczęte badania dotyczące długookresowego stosowania ritlecytyribu

---

dostarczą dodatkowych informacji poszerzających wiedzę na temat długookresowego bezpieczeństwa stosowania tego leku.

Populacją docelową dla ritlecytynibu są chorzy od 12 roku życia z AA o ciężkim nasileniu. Mechanizm działania RIT polega na kowalencyjnym, nieodwracalnym zahamowaniu aktywności 5 kinaz z rodziny TEC oraz kinazy JAK3, nie wpływając na kinazy JAK1 i JAK2, co prowadzi do węższego spektrum hamowania cytokin. Kinazy JAK3 oraz TEC uważa się za ważne mediatory w patofizjologii AA.

Jedynym lekiem centralnie zarejestrowanym w leczeniu AA o ciężkim nasileniu jest barycytynib (dane na maj 2022 r.). W leczeniu AA zalecane jest również stosowanie glikokortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna czy metotreksat, a także ustekinumabu. Skuteczność tych leków jest bardzo zróżnicowana. W związku z powyższym w dokumencie *EPAR 2023* wskazano na potrzebę dostępności do nowych metod terapeutycznych w leczeniu AA, takich jak ritlecytynib.

Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność RIT w zarejestrowanej dawce 50 mg. Dane na temat bezpieczeństwa leku oparte są na dużej próbie badanej chorych (1521 chorych) otrzymujących dawkę 50 mg lub wyższą, przy czym 1011 chorych otrzymywało lek przez co najmniej 48 tyg. W badaniu uczestniczyło ogółem 172 chorych w wieku 12-17 lat, w tym 133 chorych otrzymywało lek w dawce 50 mg lub wyższej przez co najmniej 48 tyg.

Zaobserwowano efekt zależny od dawki w odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie chorych, u których zastosowano dawkę RIT 200 mg przez pierwsze 4 tyg. leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe, a także porównywalną skuteczność tej dawki względem dawki 50 mg, jako dawkę rejestracyjną przyjęto dawkę 50 mg raz dziennie.

Populację chorych w badaniu głównym uznano za reprezentatywną i zgodną z populacją wnioskowaną oraz populacją kwalifikującą się do leczenia ogólnoustrojowego.

Pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty w badaniu oraz został potwierdzony wynikami dla drugorzędowych punktów końcowych. Skuteczność długoterminowa (do 48 tyg.) została udowodniona. Skuteczność RIT w dawce 50 mg raz dziennie, została potwierdzona również w populacji chorych w wieku 12-17 lat, a także z ciężką postacią choroby. Zalecenia

---



dotyczące przerwania leczenia w przypadku braku odpowiedzi zostały zawarte w ChPL. Profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny oraz możliwy do opanowania.

**W oparciu o dostępne dane uznano stosunek korzyści do ryzyka dla ritlecytyribu stosowanego w leczeniu AA o ciężkim nasileniu u chorych w wieku  $\geq 12$ . roku życia za korzystny.**

## 9.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Litfulo®;
- FDA 2023;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

### 9.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### **Ciężkie zakażenia**

U chorych otrzymujących ritlecytyrib zgłaszano ciężkie zakażenia. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenie COVID-19 (w tym zapalenie płuc) i posocznica. Nie wolno rozpoczynać leczenia ritlecytyribem u chorych z aktywnym ciężkim zakażeniem.

Ryzyka i korzyści z leczenia należy rozważyć u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali po obszarach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic, lub
- ze współistniejącymi chorobami, które mogą ich predysponować do zakażenia.

Chorych należy ściśle monitorować pod kątem objawów zakażenia w trakcie i po zakończeniu leczenia ritlecytytibem. Leczenie należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne. Chory, u którego rozwinię się nowe zakażenie podczas leczenia ritlecytytibem, powinien zostać poddany szybkim i kompleksowym badaniom diagnostycznym, które przeprowadza się u chorych z obniżoną odpornością. Ponadto u chorego należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe i ściśle go monitorować. Podawanie ritlecytytibu, jeśli je przerwano, można wznowić po ustąpieniu zakażenia. Ze względu na większą częstość występowania zakażeń u osób w podeszłym wieku i ogólnie u chorych z cukrzycą, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych populacji chorych, zwracając szczególną uwagę na występowanie zakażeń.

Przed rozpoczęciem leczenia ritlecytytibem chorzy powinni zostać przebadani w kierunku gruźlicy. Ritlecytytibu nie wolno podawać chorym z aktywną gruźlicą. U chorych z nowo rozpoznaną gruźlicą utajoną lub wcześniej nieleczoną gruźlicą utajoną leczenie przeciwgruźlicze należy wdrożyć przed rozpoczęciem leczenia ritlecytytibem. W przypadku chorych z ujemnym wynikiem testu na gruźlicę utajoną, ale należących do grupy wysokiego ryzyka, przed rozpoczęciem terapii ritlecytytibem w dalszym ciągu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. W tej grupie również w trakcie leczenia ritlecytytibem należy rozważyć badanie chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na gruźlicę.

Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusów, w tym wirusa opryszczki (np. półpasiec). Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, można rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia do czasu ustąpienia choroby. Przed rozpoczęciem leczenia ritlecytytibem należy przeprowadzić badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Chorzy z objawami zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z badań dotyczących ritlecytytibu. Podczas terapii ritlecytytibem zaleca się monitorowanie pod kątem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Jeśli istnieją dowody na reaktywację, należy skonsultować się z hepatologiem.

### **Nowotwory złośliwe (w tym nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry)**

U chorych leczonych ritlecytytibem zgłaszano nowotwory złośliwe, w tym nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (NMSC). Nie wiadomo, czy selektywne hamowanie kinazy JAK3 może być związane z działaniami niepożądanymi wynikającymi z hamowania kinaz janusowych (JAK), obejmujących głównie JAK1 i JAK2. W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek – tofacytytib (inny inhibitor JAK) – z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w wieku 50 lat i starszych,

z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w grupie leczonej tofacytytibem obserwowano większy odsetek nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka płuc, chłoniaka i NMSC, niż w grupie otrzymującej inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF). Dostępne są ograniczone dane kliniczne pozwalające ocenić potencjalny związek między ekspozycją na ritlecytytib a rozwojem nowotworów złośliwych. Obecnie trwają długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania. Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony NMSC lub rak szyjki macicy należy rozważyć ryzyka i korzyści związane z leczeniem ritlecytytibem. U chorych ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

### **Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zakrzepica żył głębokich (DVT) i zatorowość płucna (PE)**

U chorych leczonych ritlecytytibem zgłaszano przypadki żyłnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym MACE. Nie wiadomo, czy selektywne hamowanie kinazy JAK3 może być związane z działaniami niepożądanymi wynikającymi z hamowania JAK, obejmującymi głównie JAK1 i JAK2. W dużym randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek – tofacytytib (inny inhibitor JAK) – z udziałem chorych na RZS w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w grupie leczonej tofacytytibem obserwowano większy odsetek MACE, zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem, jak również zależny od dawki większy odsetek przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym DVT i PE, niż w grupie otrzymującej inhibitory TNF.

Prowadzone są obecnie długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania ritlecytytibu. U chorych ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej ritlecytytib należy stosować z ostrożnością. U chorych z podejrzeniem zdarzenia zakrzepowo-zatorowego zaleca się zaprzestanie stosowania ritlecytytibu i niezwłoczne przeprowadzenie ponownej oceny. Przed rozpoczęciem terapii u chorych należy rozważyć ryzyka i korzyści związane z leczeniem ritlecytytibem.

---

## Zdarzenia neurologiczne

W badaniach toksyczności przewlekłej u psów rasy beagle obserwowano dystrofię neuroaksonalną związaną ze stosowaniem ritlecytyribu. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionych objawów neurologicznych leczenie ritlecytyribem należy przerwać.

## Nieprawidłowości hematologiczne

Leczenie ritlecytyribem wiązało się ze zmniejszeniem liczby limfocytów i płytek krwi. Przed rozpoczęciem leczenia ritlecytyribem u chorego należy wykonać oznaczenie ALC i liczby płytek krwi. Leczenia ritlecytyribem nie należy rozpoczynać u chorych z ALC  $<0,5 \times 10^3 /\text{mm}^3$  lub liczbą płytek krwi  $<100 \times 10^3 /\text{mm}^3$ . Zależnie od nieprawidłowości w ALC i liczbie płytek krwi, po rozpoczęciu leczenia ritlecytyribem zaleca się przerwanie albo zaprzestanie stosowania tego produktu. Oznaczanie ALC i liczby płytek krwi zalecane jest po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ritlecytyribem, a następnie zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania z chorym.

## Szczepienia

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie u chorych leczonych ritlecytyribem. Należy unikać stosowania żywych, atenuowanych szczepionek w trakcie lub bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia ritlecytyribem. Zaleca się, aby przed wdrożeniem ritlecytyribu chorzy zostali poddani wszystkim obowiązkowym szczepieniom, w tym szczepieniom profilaktycznym przeciwko półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

## Chorzy w podeszłym wieku

Dane dotyczące chorych w wieku  $\geq 65$  lat są ograniczone. Wiek okazał się czynnikiem ryzyka obniżenia ALC u chorych w wieku  $\geq 65$  lat.

## Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

---

## **Kobiety w wieku rozrodczym**

Ritlecytynib nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Litfulo®.

## **Ciąża**

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ritlecytynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Ritlecytynib w dużych dawkach miał działanie teratogenne u szczurów i królików. Litfulo® jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

## **Karmienie piersią**

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie ritlecytynibu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Litfulo® jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

## **Płodność**

Nie oceniano wpływu ritlecytynibu na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów przy klinicznie istotnych ekspozycjach.

## **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Litfulo® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: biegunka (9,2%), trądzik (6,2%), zakażenia górnych dróg oddechowych (6,2%), pokrzywka (4,6%), wysypka (3,8%), zapalenie mieszków włosowych (3,1%) i zawroty głowy (2,3%).

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Litfulo®.

**Tabela 52.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lekiem Litfulo®**

	Ritlecyty nib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Półpasiec, zapalenie mieszków włosowych, zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik, pokrzywka, wysypka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Często
	Zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej >3 x GGN*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej >3 x GGN*	Niezbyt często

\*Obejmuje zmiany wykryte podczas monitorowania laboratoryjnego

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### **Zakażenia**

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, zakażenia zgłoszono ogółem u 31% chorych (80,35 na 100 pacjentolat) otrzymujących placebo i u 33% chorych (74,53 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecyty nibem w dawce 50 mg. W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, zakażenia zgłoszono ogółem u 51% chorych (89,32 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecyty nibem w dawce 50 mg lub większej.

Wśród wszystkich chorych leczonych ritlecyty nibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym oraz badaniu dotyczącym bielactwa nabytego, zakażenia zgłoszono ogółem u 45,4% chorych (50,02 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecyty nibem w dawce 50 mg lub większej. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo odsetek chorych, u których zgłoszono półpasiec (jako działanie niepożądane zaklasyfikowane do zakażeń), wyniósł 1,5% w grupie leczonej ritlecyty nibem w dawce 50 mg oraz 0 w grupie otrzymującej placebo. U żadnego z chorych, u których stwierdzono półpasiec, nie miał on ciężkiego nasilenia. U jednego chorego leczonego ritlecyty nibem w dawce 200/50 mg (200 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 50 mg raz na dobę) doszło do zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, które spełniało kryteria zakażenia oportunistycznego (półpasiec obejmujący wiele

dermatomów). W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, u 2,3% chorych (2,61 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej zgłoszono półpasiec. Wśród wszystkich chorych leczonych ritlecytynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym oraz badaniu dotyczącym bielactwa nabytego, zapadalność na półpasiec wyniosła 1,10 na 100 pacjentolat u chorych leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, nie zgłoszono ciężkich zakażeń ani w grupie chorych leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg, ani w grupie placebo. Odsetek i częstość ciężkich zakażeń u chorych leczonych ritlecytynibem w dawce 200/50 mg wyniosły 0,9% (2,66 na 100 pacjentolat). W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, ciężkie zakażenia zgłoszono u 0,8% chorych (0,86 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej. Wśród wszystkich chorych leczonych ritlecytynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym oraz dotyczącym bielactwa nabytego, odsetek i częstość ciężkich zakażeń u chorych leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej wyniosły 0,8% (0,59 na 100 pacjentolat).

### **Zakażenia oportunistyczne**

Półpasiec obejmujący wiele dermatomów, należący do zakażeń oportunistycznych, wystąpił u jednego chorego (0,50 na 100 pacjentolat) leczonego ritlecytynibem w dawce 200/50 mg w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u żadnego chorego w badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, oraz u 2 chorych (0,09 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa stosowania, w tym w badaniu długoterminowym i badaniu dotyczącym bielactwa nabytego. Przypadki półpaśca o charakterze oportunistycznym miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

### **Zmniejszenie liczby limfocytów**

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni i w badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, leczenie ritlecytynibem wiązało się ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Maksymalny wpływ na liczbę limfocytów zaobserwowano w okresie 4 tygodni, po czym ich liczba utrzymywała się na obniżonym, stabilnym poziomie podczas dalszego leczenia. Wśród wszystkich chorych leczonych ritlecytynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym i badaniu

dotyczącym bielactwa, potwierdzona  $ALC < 0,5 \times 10^3 /mm^3$  wystąpiła u 2 uczestników (< 0,1%) leczonych ritlecytytibem w dawce 50 mg.

### **Zmniejszenie liczby płytek krwi**

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, i w badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, leczenie ritlecytytibem wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi. Maksymalny wpływ na liczbę płytek krwi zaobserwowano w ciągu 4 tygodni, po czym ich liczba utrzymywała się na obniżonym, stabilnym poziomie podczas dalszego leczenia. Wśród wszystkich chorych leczonych ritlecytytibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym i badaniu dotyczącym bielactwa nabytego, 1 chory (< 0,1%) leczony ritlecytytibem w dawce 50 mg lub większej miał potwierdzoną liczbę płytek krwi  $< 100 \times 10^3 /mm^3$ .

### **Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK)**

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, zwiększenie aktywności CPK we krwi zgłoszono u 2 chorych (1,5%) leczonych ritlecytytibem w dawce 50 mg. W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, zwiększenie aktywności CPK we krwi zgłoszono u 3,8% chorych leczonych ritlecytytibem w dawce 50 mg lub większej. Zwiększenie aktywności CPK  $>5 \times GGN$  wystąpiło u 2 (0,9%) chorych otrzymujących placebo i u 5 (3,9%) leczonych ritlecytytibem w dawce 50 mg. W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, zwiększenie aktywności CPK  $> 5 \times GGN$  zgłoszono u 6,6% chorych leczonych ritlecytytibem w dawce 50 mg lub większej. Większość przypadków zwiększenia aktywności CPK była przemijająca i w żadnym nie doszło do przerwania leczenia.

### **Zwiększenie aktywności transaminaz**

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, przypadki zwiększenia aktywności AlAT i AspAT ( $>3 \times GGN$ ) zgłoszono odpowiednio u 3 chorych (0,9%) i 2 chorych (0,6%) leczonych ritlecytytibem w dawce 50 mg lub większej. Większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT i AspAT była przemijająca i u żadnego chorego nie doszło do przerwania leczenia.



### 9.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

Analiza dokumentu FDA 2023 wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem leku ritlecytynibu są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- ciężkie zakażenia (bakteryjne, grzybiczne, wirusowe lub oportunistyczne prowadzące do hospitalizacji lub zgonu), w tym gruźlicę;
- występowanie nowotworów złośliwych, w tym nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry;
- wyższe ryzyko MACE (definiowane jako zgon kardiologiczny, zawał mięśnia sercowego i udar);
- przypadki zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej.

Dodatkowo zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko:

- zgonów z jakiegokolwiek powodu, w tym nagłego zgonu kardiologicznego: stwierdzono zwiększony wskaźnik zgonów na podstawie innego leku z grupy inhibitorów JAK w populacji starszych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (wyniki dużego randomizowanego badania porejestacyjnego, w którym uczestniczyli chorzy z dodatkowym ryzykiem kardiologicznym, a częstość występowania zgonów porównywano z grupą otrzymującą inhibitor TNF-alfa). W związku z powyższym, należy ściśle rozważyć indywidualny stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem terapii RIT;
- reakcji nadwrażliwości – obserwowano występowanie ciężkich reakcji, w tym reakcji anafilaktycznych, pokrzywki oraz wysypki u chorych leczonych RIT w badaniach klinicznych. W sytuacjach wystąpienia reakcji nadwrażliwości zaleca się przerwanie terapii RIT oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia.

### 9.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ritlecytynibu. Informacje

zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO UMC należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia żołądka i jelit.

**Tabela 53.**

**Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych ritlecytytibem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
<b>Baza ADRReports (data zbierania danych: 03.03.2024 r.)</b>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7
Zaburzenia układu nerwowego	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6
Badania diagnostyczne	9
<b>Baza WHO UMC (data zbierania danych: 04.03.2024 r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	16
Zaburzenia psychiczne	16
Zaburzenia żołądka i jelit	12
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	29
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	59

## 10. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla RIT, nie odnaleziono badań RWE umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej ritlecytynibu w populacji docelowej;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RIT względem komparatora BAR. Na podstawie przeprowadzonych przeglądów systematycznych zidentyfikowano badania, które umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego obu interwencji w zakresie oceny skuteczności (wspólna referencja PLC) oraz zestawienie wyników z pojedynczych ramion RIT vs BAR w ramach oceny bezpieczeństwa;
- w badaniach dla BAR uczestniczyli wyłącznie chorzy dorośli, natomiast pełna populacja w badaniu *ALLEGRO 2b/3* obejmowała również młodzież (ok. 14-15% chorych). Różnice we włączonych do badań populacjach wynikają z odmiennej rejestracji obu leków, jednak biorąc pod uwagę fakt, że kluczowe wyniki w podgrupie młodzieży są zbliżone do wyników dla chorych ogółem, w związku z czym wyniki uzyskane w populacji chorych ogółem można ekstrapolować na populację młodzieży. Podejście to jest zgodne z zaprezentowanym w dokumencie *EPAR 2023*;
- porównanie pośrednie BAR i RIT możliwe było wyłącznie w odniesieniu do 2 punktów końcowych (SALT  $\leq 10$  i SALT  $\leq 20$ ), niemniej jednak były to kluczowe punkty końcowe w obu badaniach, które uznawane są za istotne klinicznie;
- chorzy uczestniczący w badaniu *ALLEGRO 2b/3* zostali włączeni do badania długookresowego *ALLEGRO LT* (RIT w dawce 50 mg). Chorych analizowano łącznie, niezależnie od uprzednio stosowanej dawki RIT w badaniu pierwotnym. Dane o tym jaki odsetek chorych stanowili chorzy otrzymujący RIT zgodnie z ChPL przez cały analizowany okres obserwacji nie zostały przedstawione.

## 11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia RIT względem BAR w leczeniu łysienia plackowatego o nasileniu ciężkim w populacji dorosłych chorych oraz w porównaniu z brakiem leczenia w populacji chorych od 12 r.ż. Porównania te są zgodne z przyjętymi komparatorami dla wnioskowanej interwencji.

Badanie *ALLEGRO 2b/3* stanowi główne badanie kliniczne dla ritlecytynibu. Jego wyniki posłużyły do przeprowadzenia wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji powyżej 12 r.ż. (porównanie z brakiem leczenia), a także w celu wykonania porównania pośredniego z barycytynibem poprzez wspólną referencję. W grupie PLC w badaniu *ALLEGRO 2b/3* nie stosowano żadnego aktywnego leczenia, w związku z czym należy uznać, że grupa ta reprezentuje komparator zdefiniowany jako brak leczenia farmakologicznego (przyjęty w analizie komparator dla chorych powyżej 12 r.ż.). W badaniu większość chorych stanowili dorośli, niemniej jednak, kluczowe wyniki zostały przedstawione również w podgrupie młodzieży, dla której uzyskane wyniki były zbliżone do wyników dla chorych ogółem. Zatem, zgodnie z *EPAR 2023*, wyniki uzyskane w populacji chorych ogółem można ekstrapolować na populację młodzieży.

### Ocena skuteczności RIT względem PLC

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* odpowiedź na leczenie oceniano m.in. za pomocą wskaźnika SALT, określającego powierzchnię skóry głowy pozbawioną włosów. Zakres SALT wynosi od 0 do 100 pkt, przy czym wyższy wynik wiąże się z większą utratą włosów. Wynik SALT  $\leq 20$  oznacza łagodne nasilenie objawów (maksymalnie 20% skóry głowy zajętej chorobą), a jego osiągnięcie oznacza zmianę istotną klinicznie.

W badaniu *ALLEGRO 2b/3* ocena kluczowych punktów końcowych (SALT  $\leq 20$  oraz SALT  $\leq 10$ ) wykazała istotną statystycznie przewagę RIT vs PLC: 23,4% vs. 1,5% oraz 13,7% vs 1,5%.

Wyniki dla populacji ogółem odzwierciedlają wyniki dla podgrupy młodzieży w wieku 12-17 lat ( [REDACTED] oraz SALT  $\leq 10$ : 12,5% vs 0,0%).

W dłuższym okresie obserwacji (48 tyg.) odsetki chorych leczonych RIT z odpowiedzią SALT  $\leq 20$  oraz SALT  $\leq 10$ , zwiększyły się odpowiednio do 43% i 31%. Dodatkowo wyniki te zostały wzmocnione wynikami długookresowymi (96 tyg.) – 46,1%-60,8% dla chorych

ogółem [REDACTED] (w zależności od przyjętej metody analizy danych). U większości chorych z odpowiedzią SALT  $\leq 20$  w 48 tyg. Odpowiedź utrzymała się do 96. tygodnia [REDACTED]. Potwierdza to długoterminową skuteczność RIT.

Skuteczność RIT względem PLC potwierdziły wyniki oceny raportowanej przez chorego (estymowany wskaźnik PGI-C). Różnica między grupami dla chorych ogółem była istotna statystycznie na korzyść RIT (24 tyg.). W podgrupie chorych w wieku 12-17 lat odpowiedź uzyskało blisko 60% chorych w grupie RIT w porównaniu do jedynie 16% w grupie PLC.

W dłuższym okresie obserwacji (48 tygodni) odpowiedź PGI-C występowała u większego odsetka chorych, w tym w grupie młodzieży, aż u 72% chorych. Wyniki te potwierdzają długoterminową skuteczność RIT.

Co więcej terapia ritlecytynibem istotnie statystycznie wpływała na poprawę wzrostu brwi oraz rzęs: estymowane odsetki w czasie 24 tygodni wyniosły odpowiednio ok. 29% vs ok. 5% w populacji ogółem, natomiast w 48-tygodniowym okresie obserwacji w grupie RIT poprawę obserwowano u 44% i 40% chorych.

Wyniki dla podgrupy młodzieży wykazały zbliżony efekt, świadcząc o skuteczności ritlecytynibu w zakresie poprawy wzrostu brwi i rzęs u chorych (do ok. 70% chorych w 48. tyg.).

### **Ocena skuteczności – porównanie pośrednie RIT względem BAR**

Porównanie RIT względem BAR dla populacji chorych dorosłych możliwe było poprzez przeprowadzenie porównania pośredniego wyników badania *ALLEGRO 2b/3* i badań *BRAVE-AA1* i *BRAVE-AA2*. Barycytynib oceniany był w obu zarejestrowanych dawkach 2 mg oraz 4 mg (podstawową dawką BAR w leczeniu AA jest dawka 4 mg<sup>10</sup>).

Porównanie pośrednie zostało wykonane po szczegółowej analizie homogeniczności badań dla obu porównywanych interwencji. Z uwagi na bliźniaczą metodykę badań dla BAR vs PLC, ich wyniki zostały zmetaanalizowane, a następnie wykorzystane na potrzeby porównania pośredniego. Porównanie przeprowadzono dla kluczowych punktów końcowych o zbieżnej definicji w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji.

<sup>10</sup> Dawka 2 mg dla BAR jest zalecana w przypadku chorych z grupy podwyższonego ryzyka, a także u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby.

Zgodnie z wykonanym porównaniem pośrednim uznać można porównywalną skuteczność RIT oraz BAR w dawce podstawowej wynoszącej 4 mg (nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych). Należy podkreślić, że zbliżone wyniki odnotowano zarówno w przypadku wykorzystania w analizie wyników dla populacji chorych ogółem z badania *ALLEGRO 2b/3*, jak i wyników dla podgrupy dorosłych chorych.

Porównanie RIT względem BAR w niższej dawce (tj. 2 mg) dostarczyło niejednoznacznych wyników, ponieważ ocena mniej restrykcyjnego punktu końcowego SALT  $\leq 20$  oraz 50% redukcji SALT względem wartości początkowej wskazywałaby na wyższą skuteczność RIT, natomiast analiza SALT  $\leq 10$  nie wykazała różnic istotnych statystycznie. Należy jednak podkreślić, że dawka 2 mg stosowana jest wśród chorych z grupy podwyższonego ryzyka i nie stanowi podstawy analizy.

#### **Zestawienie wyników RIT względem BAR w czasie 34/36 tyg.**

W celu zaprezentowania długoterminowych danych dotyczących skuteczności RIT względem BAR w ramach dodatkowej analizy przedstawiono proste zestawienie wyników w czasie 34/36 tygodni leczenia. Ze względu na konstrukcję badania *ALLEGRO 2b/3*, w którym okres randomizowany wynosił 24 tygodnie, nie było możliwości wykonania porównania pośredniego RIT względem BAR dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni. W związku z tym w ramach dodatkowej analizy przedstawiono proste zestawienie wyników RIT i BAR w czasie 34/36 tygodni leczenia.

Wyniki zestawienia oceny skuteczności RIT i BAR w okresie 34/36 tyg. potwierdzają wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego w czasie 24 tyg. leczenia.



#### **Ocena bezpieczeństwa**

Profil bezpieczeństwa ritlecytyribu w dawce 50 mg względem PLC został oceniony na podstawie badania *ALLEGRO 2b/3*. Ocenę RIT względem PLC przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. Długookresową ocenę profilu bezpieczeństwa zaprezentowano wyłącznie dla RIT w dawce 50 mg dla 48 tyg. oraz 96 tyg. Nie było możliwości

porównania RIT z grupą kontrolną dla 48 tyg. i 96 tyg. Z uwagi na zmianę interwencji w grupie PLC na RIT po 24 tyg.

W pełnej populacji chorych profil bezpieczeństwa RIT zbliżony był do grupy, w której chorzy nie otrzymywali aktywnego leczenia (grupa PLC). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 71-75% chorych w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Częstość występowania AE prowadzących do czasowego przerwania leczenia była w nieistotnie wyższa w grupie ritlecytyribu względem placebo (10% vs 5%). Całkowite przerwanie leczenia związane z wystąpieniem zdarzenia obejmowało jedynie po 1,5% chorych w obu porównywanych grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wyłącznie w grupie kontrolnej u 3 chorych. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami.

Analiza profilu bezpieczeństwa chorych w wieku 12-17 lat nie różniła się znacząco od wyniku dla chorych ogółem. W obu porównywanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych zawierała się w przedziale 79%-83%. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między RIT i PLC. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów.

Zbliżone wnioski można sformułować na podstawie występowania poszczególnych TEAE w 24-tygodniowym okresie obserwacji w badaniu *ALLEGRO 2b/3*. Zarówno u chorych ogółem, jak i w podgrupie chorych w wieku 12-17 lat.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami u chorych ogółem stosujących RIT było zapalenie nosogardzieli, ból głowy i biegunka (zdarzenia te występowały u maksymalnie 10% chorych). W pierwszych 24 tygodniach trwania badania, stwierdzono występowania zdarzeń neurologicznych u 2,3% chorych w grupie RIT i 4 (3,1%) chorych w grupie PLC.

W podgrupie młodzieży najczęściej raportowanym zdarzeniem w grupie RIT był ból głowy (16,7%), a w grupie PLC zakażenie górnych dróg oddechowych (15,8%). Pozostałe zdarzenia występowały u 1 lub 2 chorych w grupie. Nie stwierdzono różnic statystycznych między grupami.

Dane długookresowe dla RIT (uwzględniające dane dla 24 tyg.) wskazują na niewielki wzrost występowania zdarzeń w dalszym okresie obserwacji u chorych ogółem (84,6%), a także brak nowych zdarzeń w grupie młodzieży (od 24. Do 48. Tyg.). Częstość występowania ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia wciąż była niewielka.

W długim okresie obserwacji wynoszącym 96 tygodni, odnotowano niewielki wzrost częstości występowania zdarzeń ogółem (96,3%), ciężkich zdarzeń (5,8%) oraz zdarzeń prowadzących do całkowitego przerwania leczenia (10,5%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był dodatni wynik testu na SARS-CoV-2 (24,1% chorych).

Warto podkreślić, iż w całym okresie trwania badania nie stwierdzono zgonów.

### **Ocena bezpieczeństwa – zestawienie RIT względem BAR**

Porównanie bezpieczeństwa RIT względem BAR przeprowadzono w postaci zestawienia wyników. Jest to związane z brakiem danych dotyczących zdarzeń dla wspólnego okresu obserwacji. Podstawowe okresy zbierania danych na temat profilu bezpieczeństwa różniły się (24 tyg. Dla RIT i 36 tyg. Dla BAR).

W związku z tym do analizy włączono wyniki dla jak najbardziej zbliżonego okresu obserwacji: tj. 48 tygodni dla RIT oraz 52-54 tyg. Dla BAR.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u niewiele wyższego odsetka chorych leczonych ritlecytytibem – 84,6% (48 tyg.) w porównaniu z 69%-76% chorych leczonych barycytytibem. Jednak częstość występowania ciężkich AE była niższa w grupie RIT i wynosiła 1,5%, a dla komparatora wynosiła 4,8% (BAR 4 mg) i 2,6% (BAR 2 mg).

Raportowano zbliżone odsetki występowania AE prowadzących do całkowitego przerwania leczenia we wszystkich 3 grupach (3-4%). Czasowe przerwanie leczenia związane z AE dotyczyło ok. 15% chorych leczonych RIT oraz 7-11% chorych leczonych BAR.

Ogólny profil bezpieczeństwa RIT i BAR można uznać za zbliżony.

### **Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa**

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla RIT wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Litfulo®*, dokumentu *FDA 2023* oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków *ADRReports* i *WHO UMC*.

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Litfulo®* wskazano, że najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych RIT obejmowały: biegunkę (9,2%), trądzik (6,2%), zakażenia górnych dróg oddechowych (6,2%), pokrzywkę (4,6%), wysypkę (3,8%), zapalenie mieszków włosowych (3,1%) i zawroty głowy (2,3%).



Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Litfulo® należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, natomiast w bazie ADRReports były to badania diagnostyczne.

## Wnioski

Analiza skuteczności wskazuje na znamienne przewagę ritlecytinibu w zakresie kluczowych punktów końcowych względem placebo zarówno w populacji chorych ogółem, jak i w wyodrębnionych podgrupach dorosłych i młodzieży. Ponadto w populacji dorosłych chorych wykazano porównywalną skuteczność RIT względem BAR. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa ritlecytinibu jest korzystny oraz porównywalny z PLC i BAR. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania ritlecytinibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Ritlecytinib w pełni odpowiada na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych z ciężkim nasileniem AA. Przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, co w sytuacji ograniczonego dostępu do leczenia dedykowanego chorym na AA jest szczególnie wartościowe.

Łysienie plackowate, szczególnie jeśli dotyczy młodzież oraz kobiety, a jego przebieg jest ciężki, stanowi duże obciążenie psychiczne i znacząco upośledza jakość życia chorych. Uzyskanie przez chorych tak realnego efektu zdrowotnego jak odrost włosów bezpośrednio przekłada się na możliwość ponownego zaangażowania się w relacje społeczne i zawodowe a tym samym życie bez znaczących ograniczeń. Co więcej, redukcja objawów klinicznych choroby wpływa na zwiększenie dobrostanu psychicznego. W przypadku tak charakterystycznej jak AA jednostki chorobowej problem decyzyjny dotyczący objęcia finansowaniem produktu leczniczego Litfulo® nie polega wyłącznie na ocenie odrostu włosów, gdyż nie tylko ten aspekt stanowi istotę choroby. Zasadnym jest uwzględnienie sytuacji chorego w szerszym kontekście, w którym jego stan kliniczny warunkuje prawidłowe jego funkcjonowanie w społeczeństwie.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz biorąc pod uwagę innowacyjny mechanizm działania leku, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ritlecytinibu w praktyce klinicznej. Objęcie finansowaniem ritlecytinibu ze środków publicznych umożliwi lekarzom odejście od leków immunosupresyjnych na rzecz inhibitorów JAK, co jest odzwierciedleniem zmiany

---

paradygmatu leczenia opisanej w najnowszych wytycznych klinicznych. Dzięki temu możliwe będzie prowadzenie skutecznej i bezpiecznej terapii zgodnie z najlepszą wiedzą medyczną.

---

## 12. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności ritlecytyribu w zakresie kluczowych punktów końcowych względem placebo, zarówno w populacji chorych ogółem, jak i w populacji młodzieży. Ponadto na podstawie porównania pośredniego w populacji chorych ogółem wykazano porównywalną skuteczność RIT względem BAR. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala wnioskować, iż profil bezpieczeństwa ritlecytyribu jest korzystny oraz zbliżony do PLC. Warto podkreślić, że korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające ze stosowania ritlecytyribu. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród chorych z AA.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. Dla podgrupy młodzieży porównanie z komparatorem przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego RIT względem PLC. W populacji dorosłych chorych nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących RIT ze wskazanym w analizie komparatorem, tj. BAR. W związku z tym wyniki analizy dla populacji dorosłych chorych zostały oparte na porównaniu pośrednim metodą Buchera. Należy podkreślić, że w celu oceny wiarygodności porównania pośredniego, przeprowadzono ocenę homogeniczności badania dla RIT vs PLC (*ALLEGRO 2/3*) oraz badań dla BAR vs PLC (*BRAVE-AA1* oraz *BRAVE-AA2*), która wykazała wysoką homogeniczność porównywanych

badania. Ponadto ryzyko błędu systematycznego ogółem ocenianego na podstawie *RoB-2* dla badań *ALLEGRO 2b/3*, *BRAVE AA1* i *BRAVE AA2* określono jako umiarkowane.

Analiza jakości dostępnych dowodów naukowych pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności wewnętrznej analizy.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako umiarkowana. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań obserwacyjnych. Nie jest zatem możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, że ritlecytyrib został zarejestrowany stosunkowo niedawno (2023 r.). W ramach niniejszej analizy uwzględniono jednak badania przeprowadzone na dużej i zróżnicowanej populacji chorych, w podgrupach chorych w zależności od wieku oraz dokonano analizy wszystkich dostępnych danych klinicznych dla interwencji badanej w populacji docelowej, w tym doniesień konferencyjnych dotyczących długoterminowego badania *ALLEGRO LT*. Należy także podkreślić, że w badaniu *ALLEGRO 2b/3* uczestniczyli chorzy z ośrodków w Europie, w tym w Polsce. W związku z tym badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa opracowania wtórne spełniające kryteria interwencji i populacji. Celem przeglądu *Gupta 2022* było podsumowanie dostępnych informacji dotyczących innowacyjnych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego AA u dorosłych chorych. Autorzy przeglądu wskazują na niską skuteczność leków biologicznych (dupilumabu, aldesleukiny oraz sekukinumabu) i inhibitorów PDE-4 (apremilast) oraz obiecujące wyniki krótkoterminowe, które zostały zaprezentowane w badaniach inhibitorów JAK (zwłaszcza ritlecytyribu i barycytyribu). Profil bezpieczeństwa inhibitorów JAK był korzystny, a występujące zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Wnioski autorów włączonego opracowania wtórnego są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Natomiast w przeglądzie systematycznym z metaanalizą *Husein-EIAhmed 2024* analizowanym punktem końcowym była redukcja w skali SALT o 50%, jednak zgodnie z *EPAR 2023* punktem istotnym klinicznie jest osiągnięcie SALT  $\leq 20$ . Należy podkreślić, że metaanaliza cechuje się licznymi ograniczeniami. Do metaanalizy włączono badania różniące się czasem trwania leczenia, który wynosił od 24 do 52 tygodni. Należy zaznaczyć, że skuteczność wielu leków stosowanych w AA wzrasta stopniowo wraz z czasem trwania terapii. Ponadto charakterystyka chorych uczestniczących w badaniach nie jest

homogeniczna. Chorzy różnią się wiekiem, chorobami współistniejącymi oraz nasileniem AA wyrażonym za pomocą wskaźnika SALT. Parametry te mogą mieć znaczący wpływ na skuteczność leczenia. W ramach NMA nie przedstawiono także wyników oceny profilu bezpieczeństwa porównywanych terapii, który ma znaczący wpływ na wybór odpowiedniego leczenia. W związku z tym wnioski autorów przeglądu i metaanalizy należy traktować z ostrożnością. Co więcej, autorzy przeglądu nie odnieśli się we wnioskowaniu do RIT w zarejestrowanej dawce (50 mg) [Rudnicka 2024].

Łysienie plackowate to choroba, której istotą nie jest wyłącznie utrata włosów. Jest to choroba, która w znacznym stopniu upośledza jakość życia. Jest ona związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia lęku i depresji, chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Widoczne objawy choroby wpływają na podejmowanie decyzji życiowych, w tym decyzji dotyczących edukacji czy kariery. Zmiana wyglądu związana z utratą włosów prowadzi również do stygmatyzacji chorych, szczególnie problem ten dotyczy dzieci i młodzieży oraz kobiet. Bardzo ważna jest świadomość, że ryzyko wystąpienia próby samobójczej wśród chorych na AA jest prawie 6,5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Co więcej, w dużym przeglądzie systematycznym wykazano, że duże zaburzenia depresyjne występowały aż u 50% dzieci chorych na AA, a zaburzenia obsesyjno-kompulsywne u 30%. Wskazano również, że zdrowe dzieci postrzegają dzieci z AA jako ciężko chore lub umierające, co pogłębia ich izolację społeczną. Wśród dorosłych chorych na AA również wyższa niż w populacji ogólnej była częstość występowania lęku, depresji, ADHD, zaburzeń psychiatrycznych, a także hospitalizacji psychiatrycznych. Podkreślono także, że nawrót AA może stwarzać ryzyko rozwoju paranoi i cech obsesyjno-kompulsywnych

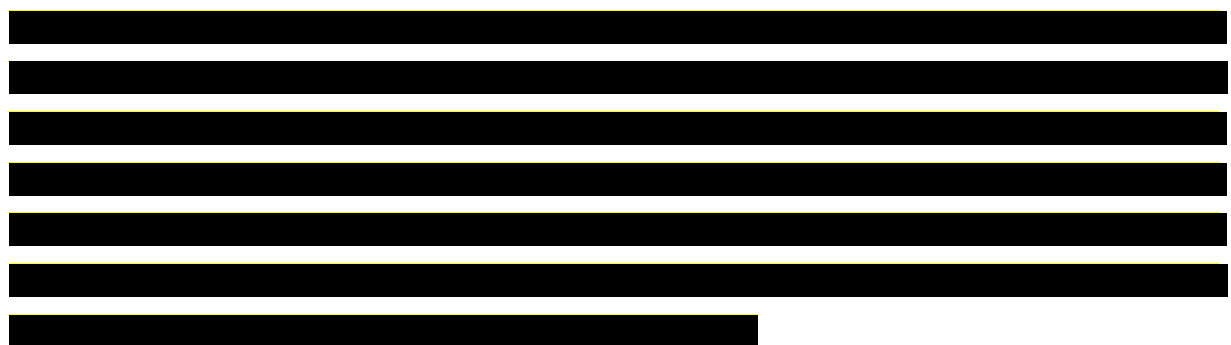
Wytyczne kliniczne wskazują jednoznacznie, że jako leczenie pierwszego wyboru w ciężkich postaciach łysienia plackowatego powinny być stosowane u chorych inhibitory JAK, które jako jedyne posiadają zarejestrowane wskazanie w leczeniu AA. Barycytynib jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych na AA. Natomiast ritlecytynib może być stosowany już od 12. roku życia, czyli w grupie chorych, która również jest w znacznym stopniu dotknięta AA i często jest bardziej obciążona skutkami choroby.

Najnowsze wytyczne europejskie z 2024 roku dopuszczają leczenie GKS o działaniu układowym wyłącznie w przypadku ostrego rzutu choroby (trwającego krócej niż 6 miesięcy). Co więcej podkreśla się, że GKS o działaniu układowym nie powinny stanowić terapii długoterminowej z uwagi na ryzyko działań niepożądanych w szczególności w populacji pediatrycznej [Stanowisko konsensusu europejskich ekspertów 2024]. W ramach

przeprowadzonej metaanalizy badań wpływu GKS układowych, stosowanych przez co najmniej 15 dni (analizowanych w różnych wskazaniach) stwierdzono zwiększone ryzyko wzrostu masy ciała, opóźnienia wzrostu oraz wystąpienia objawów zespołu Cushinga, a także zmiany zachowania u dzieci. Co więcej, stosowanie GKS przyczyniało się do wzrostu występowania zakażeń i obniżenia odporności [Aljebab 2017].

Cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna stanowią możliwą terapię, przede wszystkim w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów JAK lub braku dostępności do tego leczenia. Zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2024 roku cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna zostały wskazane odpowiednio jako druga, trzecia i czwarta linia leczenia chorych na AA. Wszystkie te leki stosowane są w leczeniu AA we wskazaniach pozarejestacyjnych. **Należy zaznaczyć, że odpowiedź na terapie stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym jest różna, a u chorych na AA o ciężkim nasileniu często nie występuje poprawa.** Nawet jeśli leczenie jest skuteczne, po jego przerwaniu może nastąpić nawrót [Cranwell 2019, Rossi 2019].

Należy podkreślić, że wskaźnik nawrotów w łysieniu plackowatym może wynosić nawet 85%, a każdy kolejny cykl leczenia może być mniej skuteczny. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych leczenie AA powinno trwać od 3 do 7 lat. Natomiast leczenia cyklosporyną nie należy stosować dłużej niż 12 miesięcy. Podobnie czas leczenia układowymi GKS powinien być ograniczony, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [Stanowisko europejskich ekspertów 2024].



W związku tym wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza wśród chorych na AA [EPAR 2023]. Z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu i ograniczenia związane ze stosowaniem obecnie dostępnych leków, konieczne jest zwiększanie dostępności efektywnych i bezpieczniejszych terapii.

---

Produkt leczniczy Litfulo® jako inhibitor JAK3 i rodziny kinaz TEC (czynników zaangażowanych w regulację odpowiedzi immunologicznej w AA), charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i potwierdzoną skutecznością [EPAR 2023]. Co więcej jest to jedyny lek zarejestrowany w populacji pediatrycznej (powyżej 12. roku życia). W związku z tym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

**Podsumowując, powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do zarejestrowanego, skutecznego i bezpiecznego leczenia AA zarówno w populacji młodzieży, jak i dorosłych chorych. Dlatego też biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, należy uznać za zasadne finansowanie ritlecytynibu w populacji docelowej.**

---

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla interwencji

Tabela 54.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("alopecia areata" OR "allopecia areata" OR "alopecia circumscripta" OR "area celsi" OR "areate alopecia")	6 129	7 445	801
#2	(ritlecytinib OR litfulo OR "pf 06651600" OR "pf 6651600" OR pf06651600 OR pf6651600)	37 544	160 <sup>^</sup>	78
#3	#1 AND #2	51	78	36 <sup>#</sup>
#4	[embase]/lim	n/d	40	n/d

<sup>#</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (36)

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 07.03.2024 r.



## 13.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla komparatora

**Tabela 55**
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("alopecia areata" OR "allopecia areata" OR "alopecia circumscripta" OR "area celsi" OR "areate alopecia")	6 136	7 449	810
#2	(baricitinib OR Olumiant OR INCB028050 OR INCB28050 OR "INCB 028050" OR "INCB 28050" OR LY3009104 OR "LY 3009104")	1 562	2 937 <sup>^</sup>	751
#3	#1 AND #2	136	175	37 <sup>#</sup>
#4	[embase]/lim	n/d	81	n/d

<sup>#</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (35), Cochrane Reviews (2)

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 12.03.2024 r.

### 13.3. Strategie wyszukiwania w bazach głównych – wyszukiwanie dla leków w ramieniu BSC

**Tabela 56.**
**Strategia wyszukiwania dla glikokortykosteroidów w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("alopecia areata" OR "alopecia areata" OR "alopecia circumscripta" OR "area celsi" OR "areate alopecia")	6 507	8 002	961
#2	(triamcinolone OR triamcinolon OR tramcinolone OR tramcinolon OR Cinonide OR "Tricort 40" OR Tricort40 OR Kenalog OR Azmacort OR Kenacort)	13 585	14 952 <sup>^</sup>	4 437
#3	(prednisone OR prednison OR prednisolone OR dehydrocortisone OR delta-Cortisone OR Rectodelt OR "Prednison Hexal" OR Sterapred OR Ultracorten OR Winpred OR "Apo-Prednisone" OR Cortan OR Cortancyl OR Panafcort OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Deltasone OR Encortone OR Encorton OR Enkortolon OR Kortancyl OR "Liquid Pred" OR Meticorten OR Orasone OR Panasol OR "Predni Tablinen" OR Prednidib OR Predniment OR "Prednison Acsis" OR "Acsis, Prednison" OR Pronisone OR Sone OR "Prednison Galen")	129 211	116 459 <sup>^</sup>	19 858
#4	(methylprednisolone OR methylprednisolon OR Metipred OR "6 Methylprednisolone" OR Urbason OR Medrol)	32 016	40 603 <sup>^</sup>	6 697
#5	(dexamethasone OR dexamethason OR dexamethazon OR dexamethazone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR "Decaject L.A." OR Hexadrol)	84 380	821 <sup>^</sup>	17 241
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	227 032	162 759	43 584
#7	#1 AND #6	299	309	109 <sup>#</sup>
#8	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	21 160 682	22 417 726 <sup>^^</sup>	n/d

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#9	#7 AND #8	168	200	n/d
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	97	n/d

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (103), w pozostałych bazach Cochrane Reviews (6)

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.

### Tabela 57.

**Strategia wyszukiwania dla cyklosporyny w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("alopecia areata" OR "allopecia areata" OR "alopecia circumscripta" OR "area celsi" OR "areate alopecia")	6 507	8 002	961
#2	(cyclosporine OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporin OR Neoral OR "CyA NOF" OR Sandimmune OR Sandimmun OR "CsA Neoral" OR CsANeoral OR "OL 27 400" OR "OL 27400" OR "adi 628" OR "adi628" OR "cgc 1072" OR "cgc1072")	63 662	83 436 <sup>^</sup>	8 522
#3	#1 AND #2	107	151	25 <sup>#</sup>
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	21 160 682	22 417 726 <sup>^^</sup>	n/d
#5	#3 AND #4	67	90	n/d
#6	#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	49	n/d

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (20), Cochrane Reviews (5)

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.

**Tabela 58.**
**Strategia wyszukiwania dla metotreksatu w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("alopecia areata" OR "allopecia areata" OR "alopecia circumscripta" OR "area celsi" OR "areate alopecia")	6 506	8 002	961
#2	(methotrexate OR mexate OR amethopterin OR methopterin OR abitextrate OR abitrexate OR adx2191 OR "adx 2191" OR amethopterin OR ametopterin OR antifolan OR biotrexate OR brimexate OR canceren OR cl14377 OR "cl 14377" OR emt25299 OR "emt 25299" OR emtexate OR emthexat OR emthexate OR emtrexate OR enthexate OR farmitrexat OR farmitrexate OR farmotrex OR folex OR ifamet OR imeth OR MTX OR jylamvo OR lantarel OR ledertrexate OR lumexon OR maxtrex OR metatrexan OR metex OR methoblastin OR methohexate OR methotrate OR methotrexate OR methotrexato OR methotrexate OR methotrexate OR methylaminopterin OR methylaminopterin OR metecil OR metoject OR metothrexate OR metotrexat OR metotrexate OR metotrexin OR metrex OR metrotex OR "mpi 2505" OR "mpi 5004" OR mpi2505 OR mpi5004 OR neotrexate OR nordimet OR novatrex OR "nsc 740" OR nsc740 OR otrexup OR "r 9985" OR r9985 OR rasuvo OR reditrex OR reumatrex OR rheumatrex OR texate OR texorate OR tremetex OR trexall OR trexeron OR "wr 19039" OR wr19039 OR xaken OR xatmep OR zexate OR zlatal)	65 374	94 591 <sup>^</sup>	14 951
#3	#1 AND #2	72	124	24 <sup>#</sup>
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	21 157 957	22 417 726 <sup>^^</sup>	n/d
#5	#3 AND #4	49	87	n/d
#6	#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	56	n/d

<sup>#</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (20), Cochrane Reviews (4)

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.

**Tabela 59.**
**Strategia wyszukiwania dla azatiopryny w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("alopecia areata" OR "allopecia areata" OR "alopecia circumscripta" OR "area celsi" OR "areate alopecia")	6 506	8 002	961
#2	(arathioprin OR arathioprine OR "aza-q" OR azafalk OR azafor OR azahexal OR azamedac OR azamun OR azamune OR azanin OR azapin OR azapress OR azaprine OR azarex OR azasan OR azathiodura OR azathiopine OR azathioprim OR azathioprin OR azathioprine OR azathiopurine OR azathropsin OR azatioprina OR azatox OR azatrim OR azopi OR azoran OR azothioprin OR azothioprine OR "bw 57 322" OR "bw 57322" OR "bw57-322" OR bw57322 OR colinsan OR immuran OR immurel OR immuthera OR imunen OR imuprin OR imuran OR imurane OR imurek OR imurel OR imuren OR jayempi OR methylnitroimidazolylmercaptapurine OR "nsc 39084" OR nsc39084 OR oraprine OR ozathuia OR thioazepine OR thioprine OR transimune OR zytrim)	25 799	37 371 <sup>^</sup>	3 948
#3	#1 AND #2	24	59	12 <sup>#</sup>
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	21 157 957	22 417 726 <sup>^^</sup>	n/d
#5	#3 AND #4	11	35	n/d
#6	#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	27	n/d

<sup>#</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (9), Cochrane Reviews (3)

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.

## 13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 60.

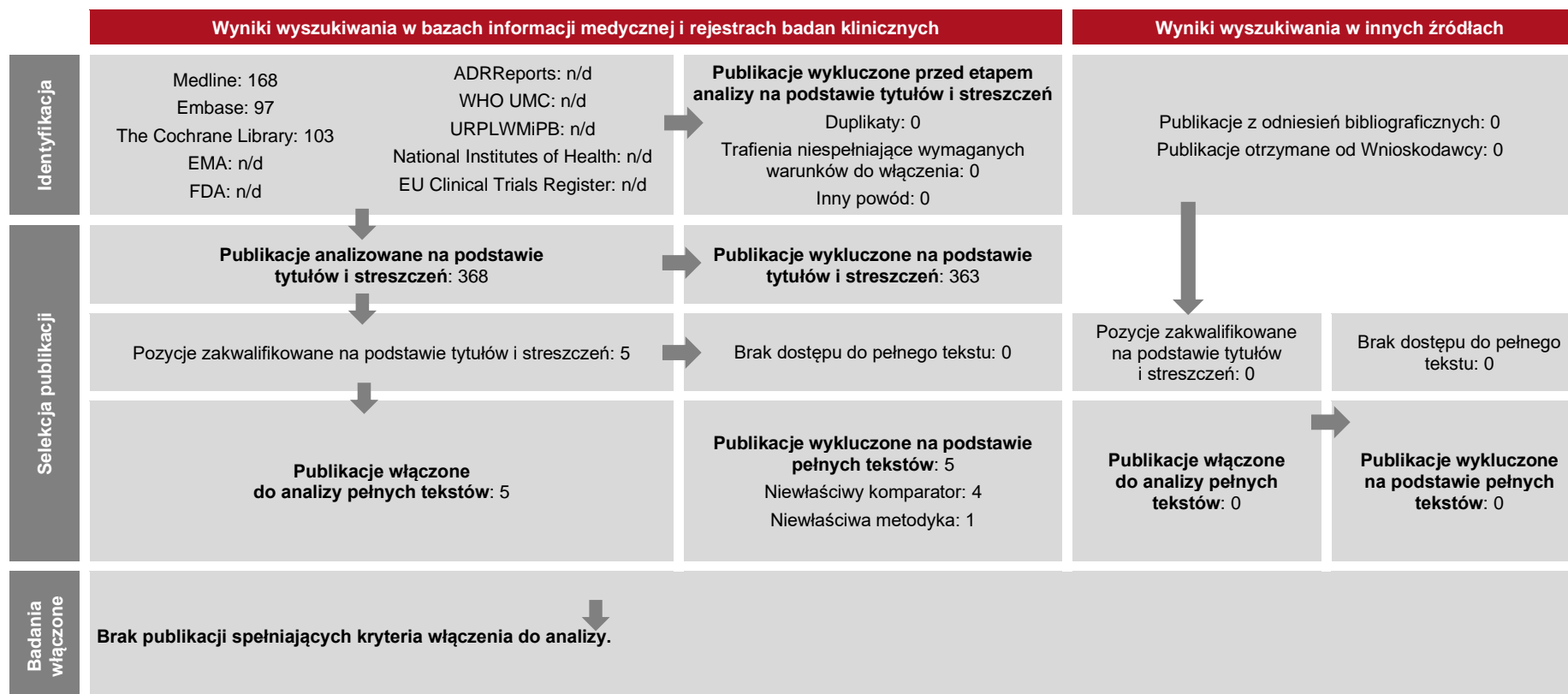
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	ritlecitinib	6
	Litfulo	7
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(ritlecitinib OR Litfulo)	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(ritlecitinib OR Litfulo)	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	ritlecitinib	7
	Litfulo	7
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(ritlecitinib OR Litfulo) AND alopecia	7
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(ritlecitinib OR Litfulo) AND alopecia	2
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	ritlecitinib	0
	Litfulo	0

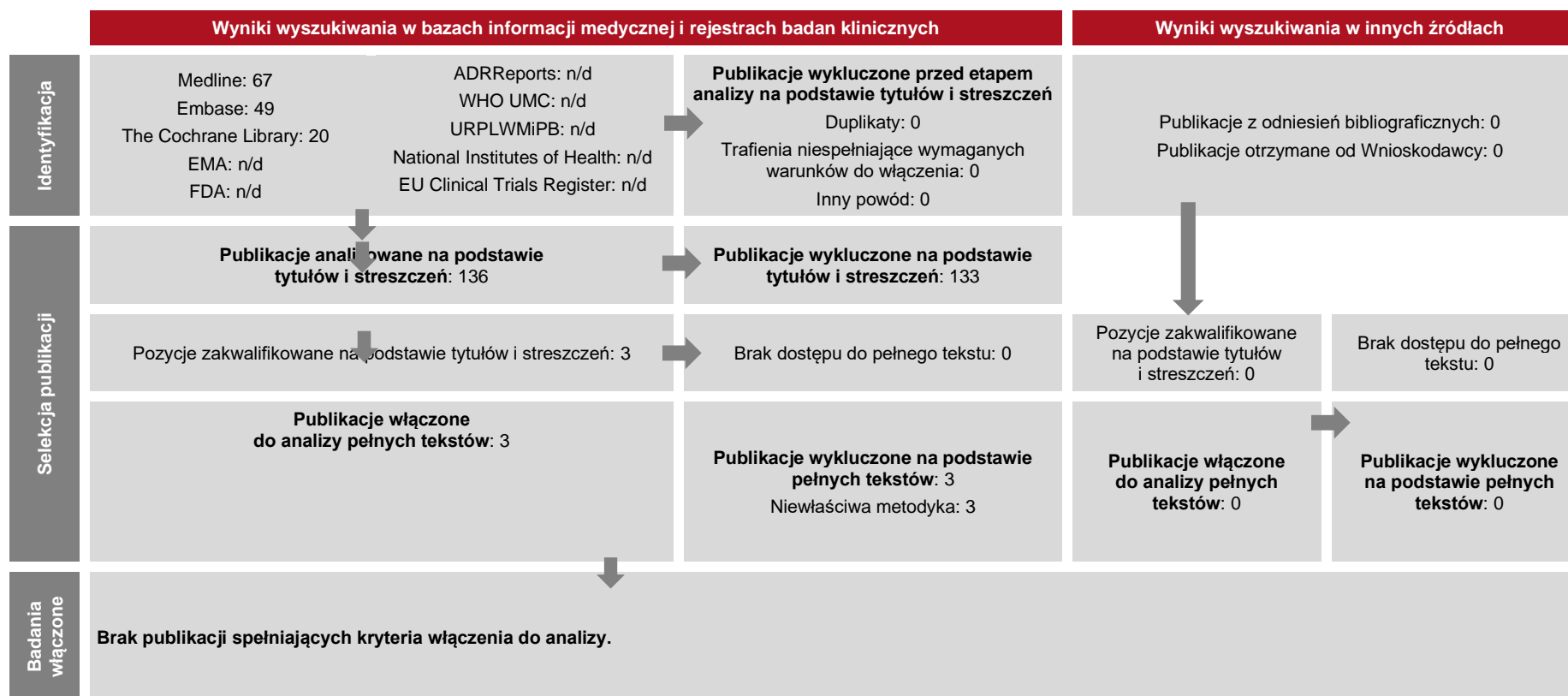
\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 05.03.2024 r.

## 13.5. Diagramy PRISMA – przeglądy systematyczne dla GKS, CYKLO, AZA i MTX

Rysunek 12.  
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla glikokortykosteroidów

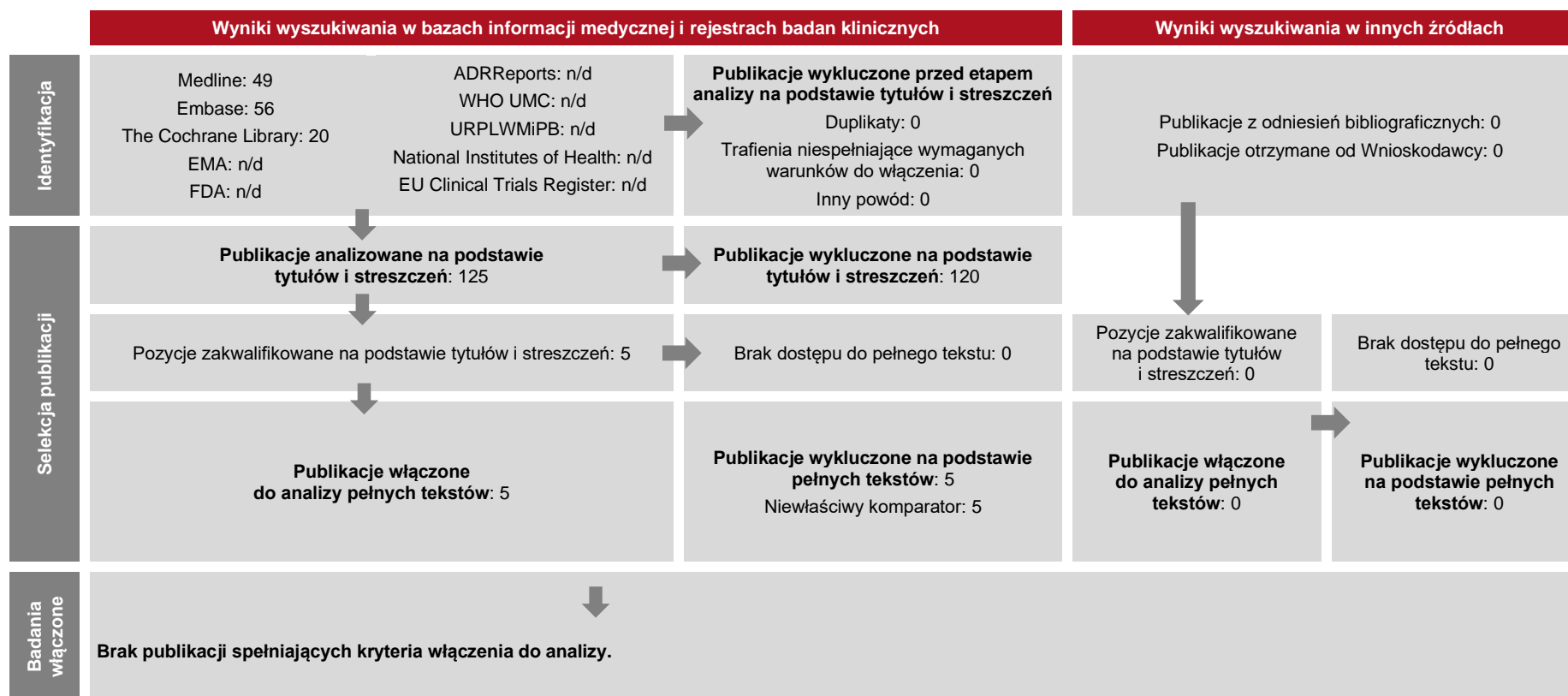


**Rysunek 13.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla cyklosporyny**

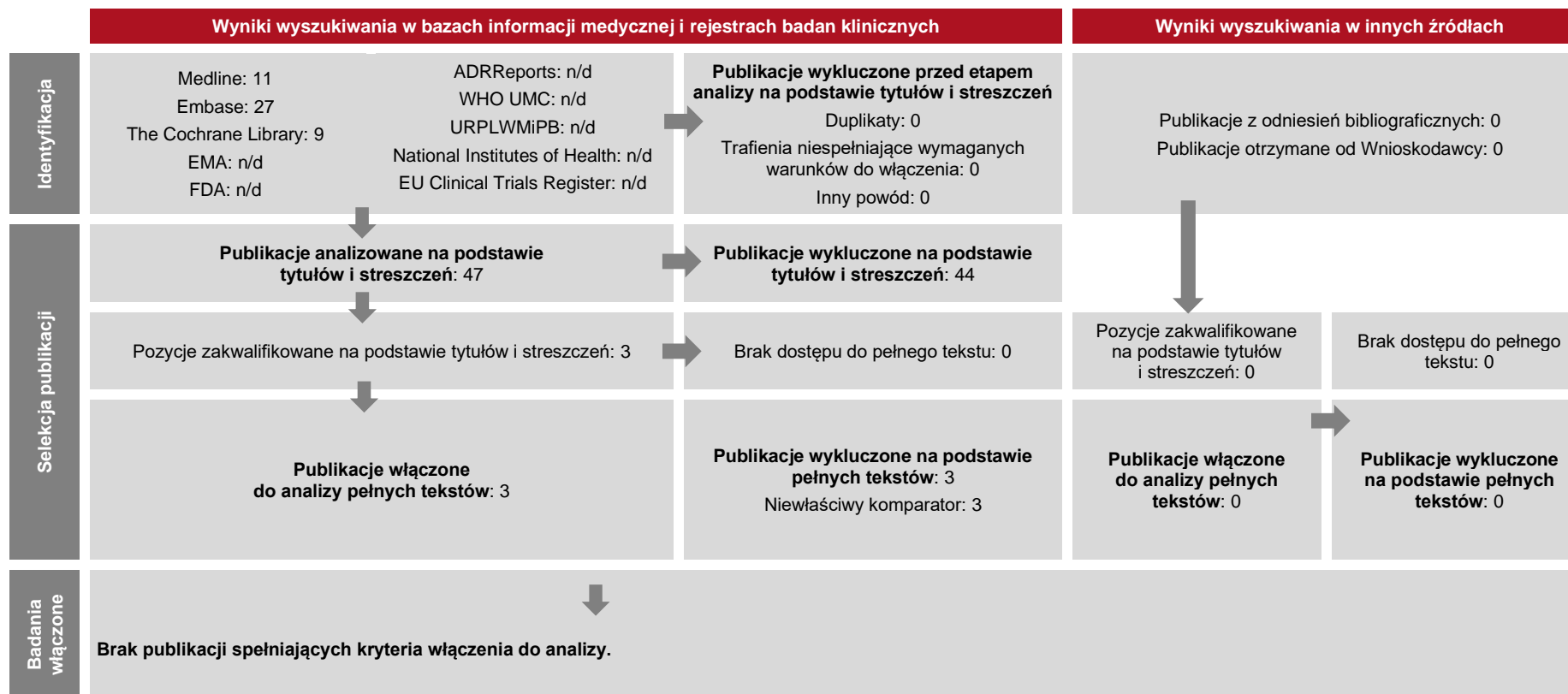




**Rysunek 14.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla metotreksatu**



**Rysunek 15.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla azatiopryny**



## 13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 61.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Gupta 2022	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań klinicznych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza PubMed; Data przeszukania bazy: 25.07.2022 r. Literatura szara: badania trwające (ClinicalTrials.gov)</p>	<p>Przegląd opracowywanych nowatorskich leków do stosowania w leczeniu przewlekłego AA u dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem randomizowanych badań klinicznych leków biologicznych oraz inhibitorów JAK i PDE-4.</p>	<p>Do przeglądu włączono 12 randomizowanych badań klinicznych, w tym m.in. 1 badanie dla ritlecytynibu – <i>ALLEGRO 2b/3</i> oraz 2 badania dla barycytynibu (BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2).</p> <p>Skuteczność ritlecytynibu była wyższa w porównaniu do placebo, jednak odpowiedź zawierała się w zależności od zastosowanej dawki. Dla zarejestrowanej dawki (50 mg na dobę), 23,4% (29 z 124 chorych) osiągnęło SALT ≤ 20 w tygodniu 24. w porównaniu do 1,5% (2 z 130 chorych) otrzymujących placebo.</p> <p>Pośród częstych zdarzeń niepożądanych w grupie RIT 200 mg→50 mg wymieniono zapalenie nosogardzieli (14,0%), infekcję górnych dróg oddechowych (12,3%), ból głowy (12,8%), trądzik (6,1%), biegunkę (7,3%) i nudności (7,8%), a ciężkie zdarzenia niepożądane nie wystąpiły u więcej niż u jednego pacjenta (w przeglądzie przedstawiono analizę profilu wyłączonego dla schematu dawkowania ze zwiększoną dawką indukcyjną, niezgodnego z ChPL).</p> <p>Autorzy przeglądu wskazują na niską skuteczność leków biologicznych (dupilumabu, aldesleukiny oraz sekukinumabu) i inhibitorów PDE-4 (apremilast) oraz obiecujące wyniki krótkotrwałe, które zostały zaprezentowane w badaniach inhibitorów JAK (zwłaszcza ritlecytynibu i barycytynibu). Leczenie inhibitorami JAK było dobrze tolerowane, a pojawiające się zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.</p> <p>W przeglądzie zwrócono także uwagę na trwającą ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tych leków</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>i związane z tym pytanie, czy dostępne terapie mogą poprawić długoterminowe rokowanie w AA.</p> <p>Oceniono, że perspektywa zmiany przebiegu choroby może uzasadniać zastosowanie nowszych leków (w tym ritlecytynibu), zwłaszcza u młodych chorych, u których występuje wyższe ryzyko pogorszenia choroby.</p>
<p><i>Husein-ElAhmed 2024</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przeгляд o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Bazy Medline (PubMed) i EMBASE Data przeszukania: 06.2023 r. Literatura szara: badania trwające (ClinicalTrials.gov)</p>	<p>Porównanie skuteczności nowatorskich terapii w leczeniu AA, w tym inhibitorów JAK i leków biologicznych wraz z metaanalizą.</p>	<p>Do przeglądu włączono 10 publikacji dla 11 randomizowanych badań klinicznych, w tym 2 badania dla ritlecytynibu (<i>ALLEGRO 2a</i> i <i>ALLEGRO 2b/3</i>) i 2 badania dla barycytynibu (<i>BRAVE-AA1</i> i <i>BRAVE-AA2</i>).</p> <p>W analizie oceniano średnią zmianę w skali SALT oraz redukcję w skali SALT o 50% (SALT50).</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy, w której analizowano łącznie 9 terapii aktywnych (16 schematów dawkowań) i placebo, utworzono ranking prawdopodobieństwa występowania odpowiedzi. Najwyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi średniej zmiany SALT przypisano BAR w dawce 4 mg, następnie RIT w dawce 200 mg→50 mg. RIT w dawce 50mg znajdował się na 5. miejscu z 17 ocenianych. Warto dodać, że do metaanalizy włączano badania różniące się okresem obserwacji.</p> <p>W sformułowanych przez autorów publikacji wnioskach nie odniesiono się do zarejestrowanej we wskazaniu dawki RIT 50 mg. Zwrócono uwagę, że stosowanie RIT w dawce 200 mg→50 mg wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem osiągnięcia SALT50.</p> <p>Zwrócono uwagę na brak istotnej statystycznie różnicy w osiągnięciu SALT50 lub poprawy w skali SALT między większością ocenianych interwencji (w tym RIT) a PLC, jednak zgodnie z <i>EPAR 2023</i> punktem istotnym klinicznie jest osiągnięcie SALT ≤20, więc wnioski autorów przeglądu i metaanalizy należy traktować z ostrożnością.</p> <p>Jednocześnie, zgodnie z wnioskami autorów, największe znaczenie stosowanie inhibitorów szlaków JAK 1 i JAK 3 (w tym ritlecytynibu), a dodatkowa inhibicja szlaku JAK 2 wydaje się nie mieć pozytywnego wpływu na uzyskiwane wyniki.</p>

## 13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

**Tabela 62.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2**

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Gupta 2022	Husein-EIAhmed 2024
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	NIE	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	NIE	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		<i>Gupta 2022</i>	<i>Husein-EIAhmed 2024</i>
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	n/d	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

## 13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 13.8.1. ALLEGRO 2B/3

**ALLEGRO 2B/3 (King 2023, Hordinsky 2023, EPAR 2023, ab. konf. Guttman-Yassky 2022, ab. konf. Sinclair 2022)**

**ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b, ab. konf. Piliang 2024, ██████████)**

#### METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy IIB/III

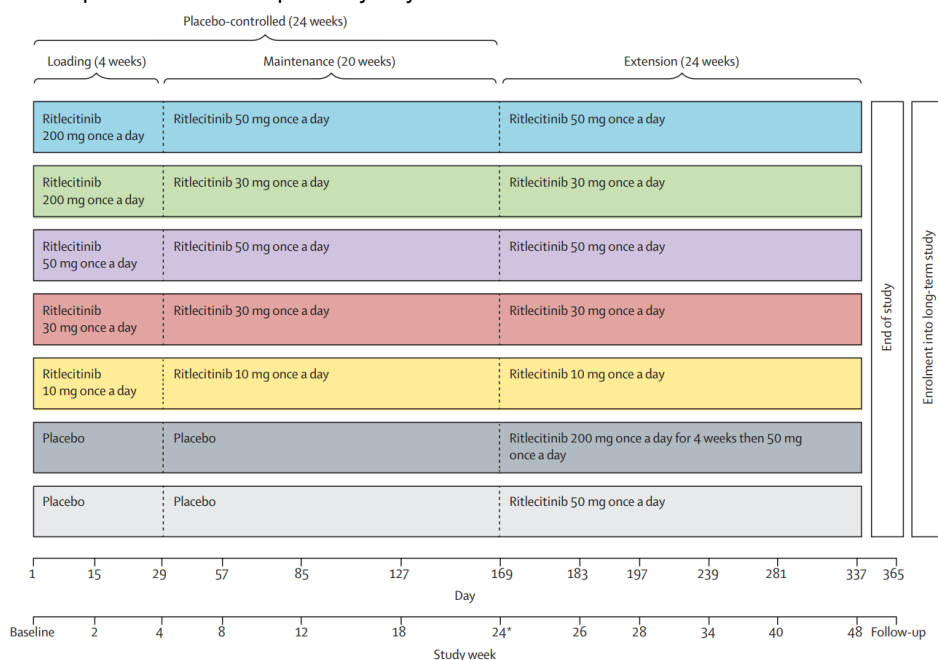
Badanie przeprowadzono od 3 grudnia 2018 r. do 24 czerwca 2021 r.

Badanie składało się z 3 etapów:

- 2 etapy RCT kontrolowane PLC: 4-tygodniowy etap nasycania dawki (indukcji), następnie 20 tygodni etapu podtrzymania;
- etap przedłużenia badania: 24 tyg.

Po zakończeniu leczenia, chorzy poddani byli przedłużonej obserwacji, a następnie mieli możliwość włączenia do badania długookresowego, fazy III (ALLEGRO LT).

Schemat badania przedstawiono na poniższym rysunku:



**Przedmiotem niniejszej analizy jest RIT o dawkowaniu zgodnym z ChPL, tj. 50mg raz dziennie p.o. (grupa RIT 50 mg) oraz grupa PLC. W poniższej charakterystyce nie przedstawiono danych dla pozostałych grup.**

Identyfikator badania: NCT03732807;

**Opis metody randomizacji:** tak, chorzy zostali zrandomizowali w stosunku 2:2:2:2:1:1:1 do grup RIT 200 mg → 50 mg, RIT 200 mg → 30 mg, RIT 50 mg, RIT 30 mg, RIT 10 mg, PLC → RIT 200 mg → 50 mg oraz PLC → RIT 50 mg. Stratyfikację przeprowadzono metodą interaktywnego systemu odpowiedzi według następujących czynników: podtypu łysienia (docelowo około 40% chorych z podtypem łysienia całkowitego lub uogólnionego, definiowanego jako SALT=100, w celu oceny podgrup), wieku chorych (12-17 lat lub ≥18 lat – docelowo około 15% chorych pediatrycznych). W ośrodkach, w których włączano zarówno młodzież, jak i dorosłych użyto 4 czynników stratyfikujących: wiek <18 r.ż. i AA całkowite oraz uogólnione, wiek <18 r.ż. i inne podtypy AA, wiek ≥18 r.ż. i AA całkowite oraz uogólnione, wiek ≥18 r.ż. i inne podtypy AA. Adekwatnie w ośrodkach, w których włączano wyłącznie dorosłych użyto 2 ww. czynników stratyfikujących.

**ALLEGRO 2B/3 (King 2023, Hordinsky 2023, EPAR 2023, ab. konf. Guttman-Yassky 2022, ab. konf. Sinclair 2022)  
ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b, ab. konf. Piliang 2024,**

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** sponsor, badacze, oraz chorzy zostawali zaślepieni na przydział leczenia.

Aby zachować zaślepienie wszyscy chorzy otrzymali taką samą liczbę tabletek dziennie, niezależnie od ich przydziału do leczenia;

**Opis utraty chorych z badania:** randomizacji poddano 718 chorych, a leczenie otrzymało ostatecznie 715 chorych. Spośród 715 chorych, którzy rozpoczęli leczenie utracono łącznie 104 (14,5%) chorych:

- grupa RIT 50mg: utracono łącznie 17 (13,1%) ze 130 włączonych chorych, w tym 4 (3,1%) chorych w wyniku zdarzeń niepożądanych, 6 (4,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (2,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,5%) chorych w wyniku decyzji badacza oraz 2 (1,5%) chorych z innych powodów;
- grupa PLC→RIT 200mg →50mg: utracono łącznie 5 (7,7%) z 65 chorych, w tym po 2 (3,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,5%) chorego z powodu braku skuteczności;
- grupa PLC →RIT 50mg: utracono łącznie 9 (13,6%) z 66 chorych, w tym po 3 (4,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i z powodu zdarzeń niepożądanych oraz po 1 chorym (1,5%) z powodu braku skuteczności, w wyniku decyzji badacza oraz z powodu ciąży;

Dla daty odciążenia danych wynoszącej 96 tyg. ze 191 chorych badanie kontynuowało 111 (58,1%) chorych, badanie zakończyło 9 (4,7%) chorych, a utracono z badania 71 (37,2%) chorych, w tym: 19 (9,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (9,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 14 (7,3%) z powodu braku skuteczności leczenia, 7 (3,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 6 (3,1%) z powodu nie spełniania już kryteriów włączenia do badania, 5 (2,6) z innych powodów, 2 (1,0%) z powodu decyzji badacza<sup>11</sup>;

**Skala Jadad:** 5/5;

**RoB2:** umiarkowane ryzyko

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analizę skuteczności przeprowadzono w pełnej populacji (ang. *full analysis set*), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, niezależnie czy otrzymali badany lek. Dane dla grup PLC zostały zebrane i analizowane łącznie dla pierwszych 24 tyg. badania. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *safety analysis set*).

**Klasyfikacja AOTMiT:**

- IIA (*ALLEGRO 2b/3*);
- n/d (*ALLEGRO LT* – badanie jednoramienne);

**Sponsor:** Pfizer;

**Liczba ośrodków:** 118 (Argentyna, Australia, Kanada, Chile, Chiny, Kolumbia, Czechy, Niemcy, Węgry, Japonia, Korea, Meksyk, Polska, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);

**Okres obserwacji:**

48 tyg. (po zakończeniu leczenia nastąpił etap przedłużonej obserwacji chorych, a następnie chorych włączano do badania długookresowego):

- 4 tyg. (etap indukcji);
- 20 tyg. (etap podtrzymania od 4.-24. tyg.);
- 24 tyg. (etap przedłużenia od 24. do 48. tyg.);

*ALLEGRO LT:* 96 tyg.

**Analiza statystyczna:**

poziom istotności statystycznej:  $p=0,05$

Analiza profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona jako analiza opisowa.

Analiza punktów końcowych w podgrupie młodzieży została przeprowadzona jako analiza opisowa (publikacja *Hordinsky 2023*).

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 6.6.

<sup>11</sup>kryteria kontynuacji leczenia młodzieży (w wieku 12-17 lat) w *ALLEGRO LT* wymagały  $\geq 50\%$  poprawy wyniku w skali SALT do 3. mies. w przypadku chorych, którzy przeszli z *ALLEGRO 2b/3* i wyniku SALT  $\leq 20$  do 6. mies. w *ALLEGRO LT*



**ALLEGRO 2B/3 (King 2023, Hordinsky 2023, EPAR 2023, ab. konf. Guttman-Yassky 2022, ab. konf. Sinclair 2022)**  
**ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b, ab. konf. Piliang 2024,**

**Podójście do testowania hipotezy: superiority.**

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- dorośli w wieku  $\geq 18$  lat;
- młodzież w wieku od 12 do  $< 18$  lat;
- rozpoznanie łysienia plackowatego (AA) z co najmniej 50% utratą włosów na skórze głowy (wynik w skali SALT  $\geq 50$ ) – włączając AA całkowite oraz uogólnione;
- brak dowodów na odrastanie włosów w czasie 6 miesięcy okresu przesiewowego oraz wizyty początkowej;
- obecny epizod utraty włosów trwający nie dłużej niż 10 lat;
- wyrażenie zgody na udział w badaniu.

**Kryteria wykluczenia:**

- inne przyczyny łysienia;
- istotna klinicznie depresja;
- ostre lub postępujące stany związane ze słuchem;
- stosowanie inhibitorów JAK w wywiadzie;
- rozszany półpasiec, rozsziana lub miejscowo nawracająca opryszczka lub opryszczka skórna w wywiadzie;
- brak udokumentowanej historii zaszczepienia lub brak przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (chorzy w wieku 12- $< 18$  r.ż.);
- stany chorobowe mogące wpływać na skuteczność lub profil bezpieczeństwa leku<sup>12</sup>.

**Dane demograficzne<sup>^</sup>**

**Chorzy ogółem**

Parametr		RIT 50mg	PLC (dane z 2 grup: PLC1, PLC2) <sup>^^</sup>
Liczba chorych		130	131
Mężczyźni, n (%)		59 (45,4)	45 (34,4) <sup>#</sup>
Wiek, średnia (SD) [lata]		32,4 (13,4)	34,0 (15,0)
Grupa wiekowa, n (%)	12-17lat	18 (13,8)	19 (14,5)
	$\geq 18$ lat	112 (86,2)	112 (85,5)
Rasa, n (%)	Biała	79 (60,8)	94 (71,8)
	Czarna/Afroamerykanie	5 (3,8)	4 (3,1)
	Azjatycka	43 (33,1)	31 (23,7)
	Inna*	1 (0,8)	2 (1,5)
	b/d	2 (1,5)	0 (0,0)
AA całkowite lub uogólnione <sup>**</sup> , n (%)	Ogółem	60 (46,2)	60 (45,8)
	Całkowite	30 (23,1)	24 (18,3)
	Uogólnione	24 (18,5)	34 (26,0)
	Nie określono	6 (4,6)	2 (1,5)
	50- $< 70$	27 (20,8)	14 (10,7)
	75- $< 100$	43 (33,1)	57 (43,5)

<sup>12</sup> szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w suplemencie do badania

<b>ALLEGRO 2B/3 (King 2023, Hordinsky 2023, EPAR 2023, ab. konf. Guttman-Yassky 2022, ab. konf. Sinclair 2022)</b> <b>ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b, ab. konf. Piliang 2024, ██████████)</b>			
Wynik SALT na początku badania, n (%)	100	60 (46,2)	60 (45,8)
Wynik SALT na początku badania, średnia (SD)	Chorzy ogółem	90,3 (14,7)	93,0 (11,5)
	Chorzy z AA innymi niż całkowite lub uogólnione**	82,0 (15,9)	87,0 (12,9)
Nieprawidłowy wynik w skali oceny brwi (EBA)***, n (%)		106 (81,5)	107 (81,7)
Nieprawidłowy wynik w skali oceny rzęs (ELA)***, n (%)		95 (73,1)	97 (74,0)
Czas trwania choroby od momentu rozpoznania, średnia (SD) [lata]		8,7 (8,7)	11,0 (11,8)
Czas trwania obecnego epizodu AA, średnia (SD) [lata]		3,2 (2,7)	3,2 (2,7)
Wcześniejsze leczenie na AA, n (%)		100 (76,9)	95 (72,5)
Wcześniejsze leczenie na AA, n (%)	GKS miejscowe	62 (47,7)	46 (35,1)
	GKS doogniskowe	36 (27,7)	45 (34,4)
	GKS układowe	43 (33,1)	42 (32,1)
	Doustne leki immunosupresyjne	20 (15,4)	19 (14,5)
Parametr		RIT 50mg	
Liczba chorych		191	
Mężczyźni, n (%)		84 (44,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		33,2 (14,4)	
Grupa wiekowa, n (%)	12-17lat	27 (14,1)	
	≥18 lat	164 (85,9)	
Rasa biała, n (%)		123 (64,4)	
AA całkowite lub uogólnione, n (%)##		86 (45,0)	
Wynik SALT, średnia (SD)		90,8 (14,1)	
Czas trwania choroby od momentu rozpoznania, średnia (SD) [lata]		9,8 (10,5)	
Czas trwania obecnego epizodu AA, średnia (SD) [lata]		3,3 (2,8)	
Parametr		Chorzy AT/AU	
Liczba chorych		86	
Mężczyźni, n (%)		48 (55,8)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		29,0 (b/d)	
Grupa wiekowa, n (%)	12-17 lat	12 (14,0)	
	≥18 lat	74 (86,0)	

ALLEGRO 2B/3 (King 2023, Hordinsky 2023, EPAR 2023, ab. konf. Guttman-Yassky 2022, ab. konf. Sinclair 2022) ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b, ab. konf. Piliang 2024, ██████████)				
Rasa biała, n (%)		56 (65,1)		
AA, n (%)###	Całkowite	37 (43,0)		
	Uogólnione	41 (47,7)		
	Nie określono	8 (9,3)		
Wynik SALT, mediana (zakres)####		100,0 (b/d)		
Czas trwania obecnego epizodu AA, mediana (zakres) [lata]		3,0 (0,0; 10,0)		
Czas trwania choroby od momentu rozpoznania, mediana (zakres) [lata]		6,3 (0,6; 44,7)		
Chorzy w wieku 12-17 lat (podgrupa młodzieży)				
Parametr		RIT 50 mg	PLC → RIT 200 mg → 50 mg^^^	PLC → RIT 50 mg^^^^
Liczba chorych		18	10	9
Mężczyźni, n (%)****		12 (66,7)	4 (40,0)	3 (33,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]		15,3 (1,4)	14,6 (1,1)	13,8 (1,6)
Rasa, n (%)	Biała	12 (66,7)	9 (90,0)	8 (88,9)
	Czarna/Afroamerykanie	3 (16,7)	1 (10,0)	1 (11,1)
	Azjatycka	3 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wielorasowość	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		63,6 (17,8)	56,9 (12,5)	51,2 (12,5)
Wysokość ciała, średnia (SD) [cm]		167,4 (12,0)	161,5 (8,2)	156,1 (15,5)
AA całkowite lub uogólnione**, n (%)	Ogółem	8 (44,4)	5 (50,0)	4 (44,4)
	Całkowite	7 (38,9)	1 (10,0)	3 (33,3)
	Uogólnione	1 (5,6)	4 (40,0)	1 (11,1)
	Nie określono	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wynik SALT na początku badania, średnia (SD)	Chorzy w podgrupie młodzieży ogółem	92,3 (13,9)	92,8 (13,2)	90,6 (12,3)
	Chorzy w podgrupie młodzieży z AA innymi niż całkowite lub uogólnione**	86,2 (16,3)	85,7 (16,2)	84,0 (11,9)
Nieprawidłowy wynik w skali oceny brwi (EBA)***, n (%)		12 (66,7)	9 (90,0)	7 (77,8)
Nieprawidłowy wynik w skali oceny rzęs (ELA)***, n (%)		11 (61,1)	8 (80,0)	6 (66,7)
Czas trwania choroby od momentu rozpoznania, średnia (SD) [lata]		5,8 (4,5)	5,6 (4,9)	6,7 (5,2)
Czas trwania obecnego epizodu AA, średnia (SD) [lata]		2,3 (2,0)	2,5 (1,6)	2,3 (2,3)

<b>ALLEGRO 2B/3 (King 2023, Hordinsky 2023, EPAR 2023, ab. konf. Guttman-Yassky 2022, ab. konf. Sinclair 2022) ALLEGRO LT (ab. konf. King 2023b, ab. konf. Piliang 2024,</b>			
Wcześniejsze leczenie na AA, n (%)	13 (72,2)	7 (70,0)	6 (66,7)
INTERWENCJA			
<p><b>Leczenie zostało podawane przez cały okres trwania badania (48 tyg.). Przedmiotem analizy jest RIT dawkowany zgodnie z ChPL (RIT 50 mg), dlatego poniżej nie przedstawiono dawkowania dla pozostałych badanych grup.</b></p> <p><b>Interwencja badana:</b></p> <p><u>Etap indukcji (4 tyg.):</u> RIT w dawce 50 mg raz dziennie p.o.</p> <p><u>Etap podtrzymania (20 tyg.):</u> RIT w dawce 50 mg raz dziennie p.o.</p> <p><u>Etap przedłużenia (24 tyg.):</u> RIT w dawce 50 mg raz dziennie p.o.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b></p> <p><u>Etap indukcji i etap podtrzymania:</u> PLC raz dziennie p.o. (grupa PLC1 i PLC2)</p> <p><u>Etap przedłużenia:</u> RIT w dawce 50mg raz dziennie p.o. (grupa PLC1) – grupa włączona do analizy. RIT w dawce 200mg raz dziennie p.o. przez 4 tyg., a następnie w dawce 50mg raz dziennie p.o. (grupa PLC2) – grupa nie włączona do analizy;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <p>W czasie trwania badania zabronione było stosowanie leków podawanych miejscowo lub układowo, które mogły wpływać na nasilenie objawów choroby, tj. inhibitorów JAK, leków immunosupresyjnych, w tym kortykosteroidów i fototerapii. Zabronione było również stosowanie leków o potencjalnym ryzyku interakcji z RIT lub w przypadku których istniało potencjalne ryzyko dotyczące bezpieczeństwa stosowania (np. substancje niszczące limfocyty, żywe szczepionki atenuowane, umiarkowane lub silne induktory CYP3A, specyficznie wrażliwe lub umiarkowanie wrażliwe substraty CYP3A).</p> <p>Dozwolone było stosowanie innych miejscowo zarejestrowanych leków we wskazaniu innym niż AA, w odpowiednich dawkach. Zalecano chorym nierozpoczynania nowych lub zmiany dawkowania dozwolonych leków (w tym witamin oraz suplementów diety) w czasie 7 dni lub 5 okresów półtrwania przez dniem 1 rozpoczęcia badania oraz w trakcie trwania badania, do momentu gdy nie uznano to za konieczne.</p> <p>W protokole do badania nie przewidziano leczenia ratunkowego.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź w skali SALT dla RIT vs PLC (24 tyg.), dla RIT i PLC→RIT (48 tyg.) oraz dla RIT (96 tyg.);</li> <li>• odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.);</li> <li>• odpowiedź wg kwestionariusza AAPPO dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.);</li> <li>• wynik w skali EBA dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.);</li> <li>• wynik w skali ELA dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.);</li> <li>• odpowiedź wg kwestionariusza P-Sat dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.);</li> <li>• profil bezpieczeństwa dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT (48 tyg.).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe oceniane w grupach RIT o dawkowaniu niezgodnym z ChPL;</li> <li>• profil bezpieczeństwa dla grupy kontrolnej (48 tyg.).</li> </ul>			

^dane demograficzne przedstawiono wyłącznie dla grup stanowiących przedmiot niniejszej analizy RIT 50 mg vs PLC, tj. grup RIT o dawkowaniu niezgodnym z ChPL: RIT w dawce 200/50 mg, 200/30 mg, 30 mg, 10 mg

^^przedstawiono dane łącznie dla 2 grup pierwotnie zrandomizowanych do otrzymywania PLC przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania (ang. *pooled*)

^^ przedstawiono dane osobno dla grupy pierwotnie zrandomizowanej do otrzymywania PLC przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania, następnie otrzymującej RIT 200 mg raz dziennie przez 4 tygodnie. Po tym okresie chorzy otrzymywali RIT w dawce 50 mg

^^^ przedstawiono dane osobno dla grupy pierwotnie zrandomizowanej do otrzymywania PLC przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania, następnie leczonej RIT 50 mg raz dziennie

\*w tym zgłaszana przez chorego rasa Indian amerykańskich, rdzennych Kanadyjczyków, rdzennych Hawajczyków, rdzennych mieszkańców innych wysp pacyficznych lub wielorasowość

\*\*u chorych z AA całkowitym lub uogólnionym wynik początkowy SALT wynosił 100

\*\*\*skala EBA oraz ELA składają się z 3-punktowych skali oceniających stopień gęstości brwi oraz rzęs

\*\*\*\*obliczono na podstawie odsetka płci żeńskiej

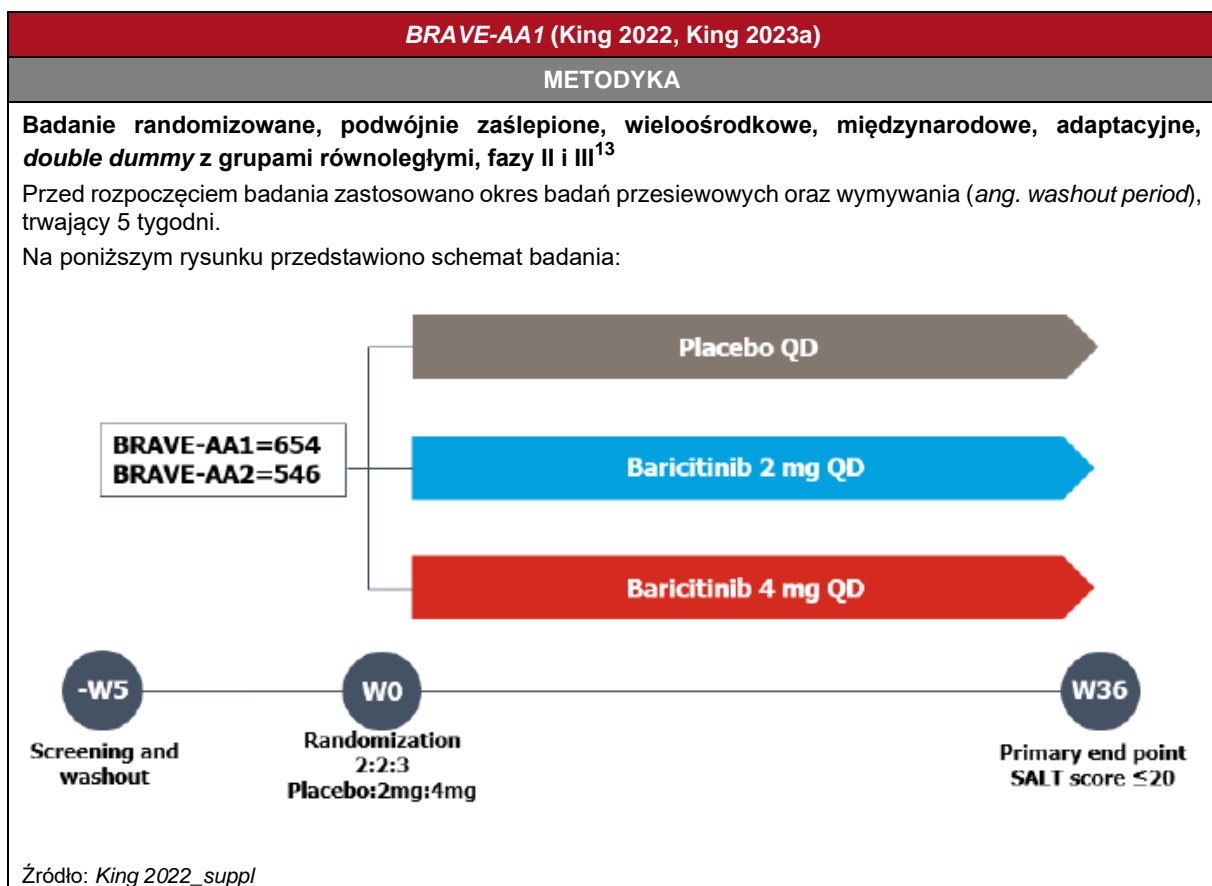
#w publikacji podano odsetek 43%, wynika to prawdopodobnie z błędu publikacji

##chorzy w kategorii AA całkowite lub uogólnione mieli wynik SALT wynoszący 100% na początku badania

###klasyfikacja do podkategorii AT i AU była oparta na danych dot. AA w wywiadzie; uczestnicy z wyjściowym wynikiem SALT 100, którzy nie zostali sklasyfikowani jako AT lub AU na podstawie danych dot. AA w wywiadzie, są uważani za „Nieokreślonych”

####chorzy w kategorii AT/AU mieli wynik SALT równy 100 na początku badania (niezależnie od kategorii AA w wywiadzie)

### 13.8.2. BRAVE-AA1



<sup>13</sup> w publikacji King 2023 zostały uwzględnione jedynie wyniki fazy 3 badania BRAVE-AA1. Przedmiotem zainteresowania fazy 2 badania BRAVE-AA1 było zidentyfikowanie dwóch, spośród trzech dawek BAR, które następnie były podawane chorym w fazie 3 badania BRAVE-AA1 oraz chorym w badaniu BRAVE-AA2.

**BRave-AA1 (King 2022, King 2023a)**

Po zakończeniu etapu podwójnie zaślepionego chorych włączano do długookresowego przedłużenia badań, w ramach którego chorzy otrzymywali BAR.

**Identyfikator badania:** NCT03570749;

**Opis metody randomizacji:** tak, chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:2:2 do grup BAR 4 mg, BAR 2 mg i PLC przez 36 tygodni. Randomizację przeprowadzono z użyciem losowego sekwencjonowania, wygenerowanego komputerowo przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych. Chorych stratyfikowano według regionu geograficznego (Ameryka Północna, Azja, reszta świata) i czasu trwania obecnego epizodu choroby (<4 lat i ≥4 lat);

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** tak, w celu utrzymania zaślepienia chorym podawano *double dummy* placebo. Zgodnie z informacją podaną w protokole badania sekwencja randomizacji była podwójnie zaślepiena, a butelki z tabletkami były takie same, identyfikowane jedynie przypisanymi numerami;

**Opis utraty chorych z badania:** randomizacji poddano 654 chorych. Utracono 56 (8,6%) chorych:

- BAR 2 mg: utracono łącznie 16 (8,7%) ze 184 włączonych chorych, w tym: 5 (2,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 6 (3,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, po 2 (1,1%) chorych w wyniku zdarzeń niepożądanych i z innych powodów oraz 1 (0,5%) chory w związku z odstępstwem od protokołu;
- BAR 4 mg: utracono łącznie 19 (6,8%) z 281 włączonych chorych, w tym 9 (1,8%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, po 3 (1,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i zdarzeń niepożądanych, 2 (0,7%) chorych w związku z brakiem skuteczności i po 1 (0,4%) chorym z powodu ciąży oraz niepowodzenia procesu selekcji;
- PLC: utracono łącznie 21 (11%) chorych z 189 włączonych chorych, w tym 12 (6,3%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 6 (3,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i po 1 (0,5%) chorym z powodu braku skuteczności oraz innego powodu;

**Skala Jadad:** 5/5;

**RoB2:** umiarkowane ryzyko

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali przypisany schemat leczenia. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę BAR lub PLC i którzy nie przerwali leczenia z powodu utraty z okresu obserwacji podczas pierwszej wizyty po jego rozpoczęciu;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Eli Lilly na podstawie licencji udzielonej przez Incyte;

**Liczba ośrodków:** 169 w *BRave-AA1* (Japonia, Korea, Meksyk, Stany Zjednoczone) i *BRave-AA2* (Argentyna, Australia, Brazylia, Chiny, Izrael, Japonia, Korea, Tajwan, Stany Zjednoczone);

**Okres obserwacji:** 36 tygodni. W ciągu 5 tygodni przed randomizacją i rozpoczęciem leczenia zastosowano okres wymywania;

Długookresowe przedłużenie badania: mediana czasu trwania leczenia wynosiła 52 tyg. dla BAR 2 mg i 54,3 tyg. dla BAR 4 mg (publikacja *King 2023a*);

**Analiza statystyczna:**

Poziom istotności statystycznej:  $p=0,05$

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 6.6.

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- mężczyźni w wieku od 18 do 60 lat i kobiety w wieku od 18 do 70 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu;
- AA o nasileniu ciężkim lub bardzo ciężkim, tj.: SALT wynoszące  $\geq 50$  (zakres od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak wypadania włosów na skórze głowy, a 100 całkowite wypadanie włosów na skórze głowy);
- aktualny epizod AA trwający ponad 6. miesięcy, ale krótszy niż 8 lat bez samoistnej poprawy (tj. obniżenie wyniku SALT o  $\leq 10$  punktów) w ciągu ostatnich 6. miesięcy. Chorych z epizodami trwającymi  $\geq 8$  lat włączano do badania wyłącznie w przypadku zaobserwowania epizodów odrostu

**BRave-AA1 (King 2022, King 2023a)**

włosów (samoistnego lub podczas leczenia) na dotkniętych obszarach skóry głowy w ciągu ostatnich 8 lat;

- wyrażenie zgody na niestosowanie następujących metod leczenia łysienia plackowatego podczas badania:
  - terapie ogólnoustrojowe (np. metotreksat, cyklosporyna, kortykosteroidy, inhibitory JAK, apremilast, pochodne fumaranu dimetylu, hydroksychlorochina, mykofenolan mofetylu, IFNy, azatiopryna) i leki biologiczne (np. przeciwciała monoklonalne);
  - śródskórne wstrzyknięcia kortykosteroidów;
  - terapie miejscowe, w tym środki drażniące i immunoterapie (np. difenylocyklopropenon);
  - fototerapia;
  - wstrzyknięcie osocza bogatopłytkowego;
  - inhibitory reduktazy HMG CoA lub statyny (np. simwastatyna, simwastatyna + ezetymib);
  - krioterapia;

w przypadku stosowania bimatoprostu, we wskazaniach okulistycznych (rzęsy) leczenie może być kontynuowane, jeśli chory przyjmował stabilną dawkę leku na 8 tygodni przed randomizacją. Leczenie finasterydem (lub innymi inhibitorami 5 alfa reduktazy) lub doustnym lub miejscowym minoksydylem może być kontynuowane, jeśli chory przyjmował stabilną dawkę leku przez 12 miesięcy i przewiduje się, że będzie ją przyjmował do 36. tygodnia obserwacji;

**Kryteria wykluczenia:**

- AA rozlane (ang. *diffuse*) lub inne rodzaje łysienia;
- leczenie następującymi lekami:
  - miejscowe glikokortykosteroidy na skórę głowy lub brwi w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją;
  - glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo lub do zmian chorobowych (w tym wstrzyknięcia dostawowe) w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;
  - miejscowe lub doustne inhibitory JAK w ciągu odpowiednio 4 lub 8 tygodni przed randomizacją.
- niewystarczająca odpowiedź na leczenie po co najmniej 12 tygodniach leczenia u chorych stosujących doustne inhibitory JAK<sup>14</sup>.

**Dane demograficzne**

Parametr		BAR 2 mg	BAR 4 mg	PLC
Liczba chorych		184	281	189
Mężczyźni*, n (%)		75 (40,8)	116 (41,3)	79 (41,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,0 (12,8)	36,3 (13,3)	37,4 (12,9)
Rasa lub pochodzenie etniczne**, n/N (%)	Biała	93/183 (50,8)	123/280 (43,9)	83/188 (44,1)
	Azjatycka	76/183 (41,5)	114/280 (40,7)	78/188 (41,5)
	Czarna	7/183 (3,8)	28/280 (10,0)	17/188 (9,0)
	Inne	7/183 (3,8)	15/280 (5,4)	10/188 (5,3)
Region geograficzny***, n (%)	Ameryka Północna	102 (55,4)	153 (54,4)	103 (54,5)
	Azja	70 (38,0)	107 (38,1)	70 (37,0)
	Reszta świata	12 (6,5)	21 (7,5)	16 (8,5)
Czas od pierwszego ujawnienia AA, średnia (SD) [lata]		12,1 (9,8)	11,8 (11,1)	12,6 (11,2)
Czas trwania epizodu AA, średnia (SD) [lata]		3,9 (4,7)	3,5 (3,4)	3,5 (3,7)
Czas trwania epizodu AA < 4 lat, n (%)		127 (69,0)	189 (67,3)	134 (70,9)
Czas trwania epizodu AA ≥ 4 lat, n (%)		57 (31,0)	92 (32,7)	55 (29,1)

<sup>14</sup> szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w protokole do badania

<b>BRave-AA1 (King 2022, King 2023a)</b>			
AA uogólnione, n (%)	83 (45,1)	127 (45,2)	74 (39,2)
Podłoże atopowe****, n (%)	67 (36,4)	97 (34,5)	73 (38,6)
Wynik SALT, średnia (SD)	86,8 (18,0)	85,3 (18,2)	84,7 (17,8)
AA o nasileniu bardzo ciężkim (SALT 95-100), n/N (%)	107/184 (58,2)	148/281 (52,7)	97/189 (51,3)
Wynik 2 lub 3 w pomiarze utraty brwi przez klinicystę^, n/N (%)	136/184 (73,9)	188/278 (67,6)	124/187 (66,3)
Wynik 2 lub 3 w pomiarze utraty rzęs przez klinicystę^, n/N (%)	111/184 (60,3)	167/278 (60,1)	96/187 (51,3)
Wynik 2 lub 3 w ocenie utraty brwi przez chorego^, n/N (%)	141/184 (76,6)	184/279 (65,9)	130/188 (69,1)
Wynik 2 lub 3 w ocenie utraty rzęs przez chorego^, n/N (%)	112/184 (60,9)	161/279 (57,7)	100/188 (53,2)
Wynik 3 lub 4 w ocenie utraty włosów skóry głowy przez chorego^^, n/N (%)	175/184 (95,1)	275/280 (98,2)	181/189 (95,8)
Wynik w szpitalnej skali lęku i depresji – całkowity wynik lęku (HADS-A)^^^, średnia (SD)	6,2 (3,7)	6,1 (3,8)	6,7 (3,9)
Wynik szpitalnej skali lęku i depresji – całkowity wynik lęku (HADS-D)^^^, średnia (SD)	4,2 (3,7)	4,0 (3,4)	4,0 (3,2)
<b>Dane demograficzne – dane zbiorcze BRave-AA1 i BRave-AA2 (przedłużenie badania ang. extended dataset) – na podstawie King 2023a</b>			
Parametr	BAR 2 mg		BAR 4 mg
Liczba chorych	383		565
Mężczyźni*, n (%)	142 (37,1)		215 (38,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,4 (13,0)		37,0 (13,0)
Rasa lub pochodzenie etniczne**, n/N (%)	Biała	203 (53,3)/N=381	285 (50,5)/N=564
	Azjatycka	146 (38,3)/N=381	210 (37,2)/N=564
	Czarna lub afroamerykańska	22 (5,8)/N=381	49 (8,7)/N=564
	Inne	10 (2,6)/N=381	20 (3,5)/N=564
Region geograficzny#, n (%)	Azja	133 (34,7)	198 (35,0)
	Ameryka Północna	178 (46,5)	257 (45,5)
	Reszta świata	72 (18,8)	110 (19,5)
Czas od pierwszego ujawnienia AA, średnia (SD) [lata]	12,5 (10,9)		11,7 (10,9)
Czas trwania epizodu AA, średnia (SD) [lata]	4,1 (5,3)		3,7 (3,3)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	25,9 (5,3)		26,2 (5,3)
Wynik SALT, średnia (SD)	86,1 (18,2)		85,1 (18,0)
Podłoże atopowe, n (%)	147 (38,4)		198 (35,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Leczenie było podawane przez cały okres trwania badania (36 tyg.). Przedmiotem analizy jest barycyty nib dawkowany zgodnie z ChPL (2 mg lub 4 mg).</b>			
<b>Interwencja badana: barycyty nib 2 mg lub 4 mg raz dziennie p.o.</b>			



### BRAVE-AA1 (King 2022, King 2023a)

**Interwencja kontrolna:** placebo raz dziennie p.o.

**Leczenie wspomagające:**

Podczas trwania badania zabronione było stosowanie leków, które mogły wpływać na nasilenie objawów choroby, w tym m.in. układowe lub doogniskowe glikokortykosteroidy, inne układowe leki immunosupresyjne, terapie miejscowe, fototerapia, osocze bogatopłytkowe lub statyny.

Kortykosteroidy podawane miejscowo dozwolone były z wyłączeniem podania na skórę głowy, brwi lub rzęs. Dozwolone było stosowanie finasterydu (lub innego inhibitora 5alfa-reduktazy) oraz podawanego doustnie lub miejscowo minoksydylu, jeżeli chory przyjmował dany lek przez 12 miesięcy przed randomizacją oraz przewidywano, że będzie stosował stałą dawkę przez 36 tygodni trwania badania.

Dozwolone było stosowanie roztworu okulistycznego bimatoprostu na powiekę, jeżeli chory przyjmował ten lek przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją.

### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- odpowiedź SALT $\leq$ 20 i SALT  $\leq$ 10 dla barycytynibu vs placebo (24 tyg.);
- profil bezpieczeństwa dla barycytynibu (52 tyg.).

**Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe dla których nie można było przeprowadzić porównania pośredniego (ocena skuteczności) lub zestawienia (profil bezpieczeństwa) z wynikami dla RIT.

\*obliczono na podstawie odsetka płci żeńskiej

\*\*badacz przekazał informacje na temat rasy lub grupy etnicznej zgodnie ze zgłoszeniem chorego. Kategoria „inne” obejmuje Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych Hawajczyków lub innych mieszkańców wysp Pacyfiku, a także wielorasowość lub wieloetniczność.

\*\*\*regiony geograficzne obejmują Amerykę Północną (Stany Zjednoczone), Azję (Japonia, Korea Południowa) i resztę świata (Meksyk)

\*\*\*\*zdefiniowane jako atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek lub astma alergiczna w historii medycznej lub aktualnie

#Regiony geograficzne obejmują Amerykę Północną (Stany Zjednoczone), Azję (Chiny, Tajwan, Japonia, Korea Południowa) i resztę świata (Argentyna, Australia, Brazylia, Izrael i Meksyk)

^wyniki zgłaszane przez klinicystę lub wyniki zgłaszane przez chorego równe 2 wskazują na znaczne przerwy w brwiach lub rzęsach, a wyniki wynoszące 3 wskazują na brak zauważalnych brwi i rzęs

^^wynik 3 wskazuje na utratę włosów między 50% a 94%, a wynik 4 – na utratę od 95% do 100%

^^^możliwy zakres wyniku od 0 do 21 – wyższe wyniki wskazują na większy lęk lub depresję

### 13.8.3. BRAVE-AA2

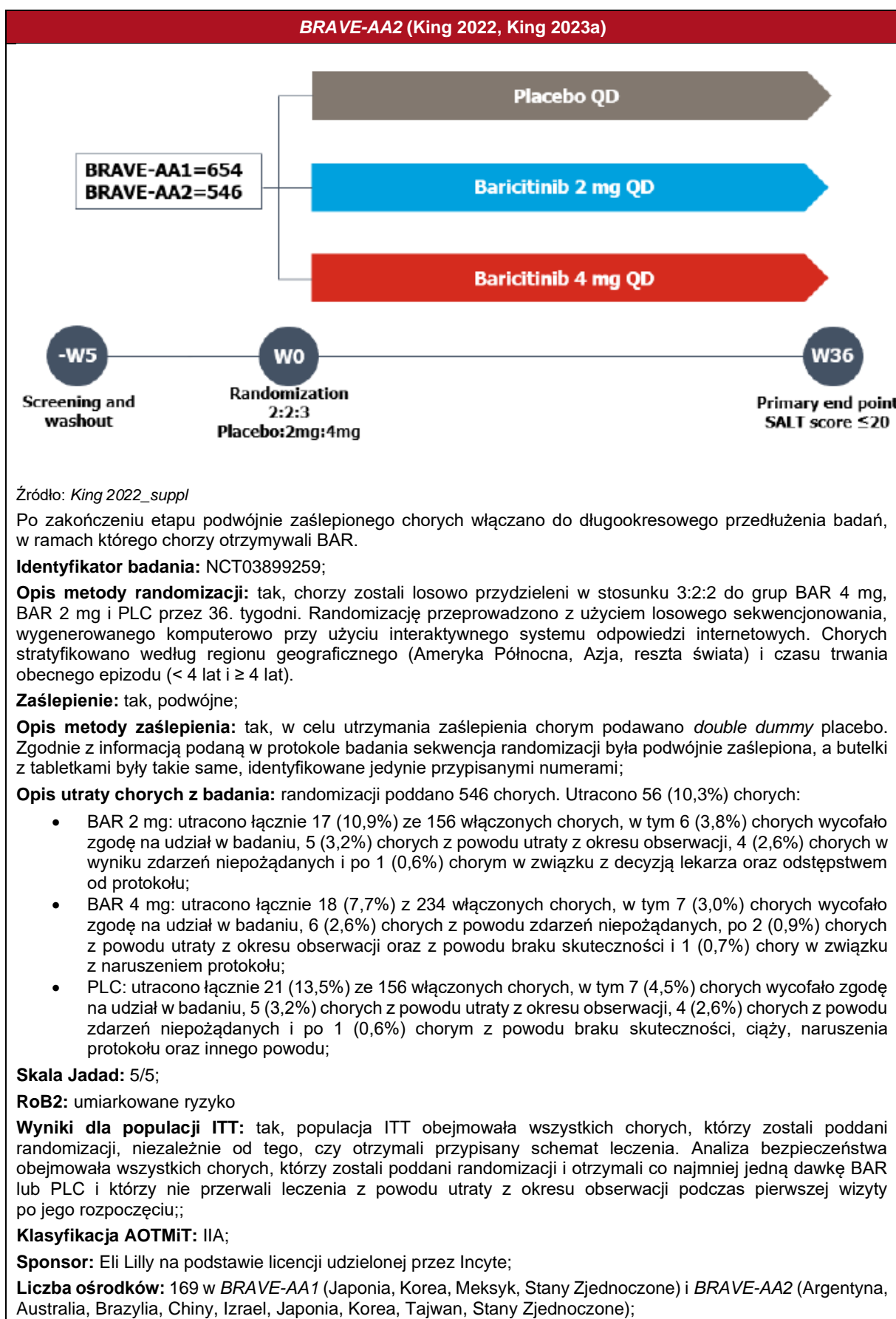
### BRAVE-AA2 (King 2022, King 2023a)

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, *double dummy* z grupami równoległymi, fazy III.**

Przed rozpoczęciem badania zastosowano okres badań przesiewowych oraz wymywania (ang. *washout period*), trwający 5. tygodni.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat badania:



**BRAVE-AA2 (King 2022, King 2023a)**

**Okres obserwacji:** 36 tygodni. W ciągu 5 tygodni przed randomizacją i rozpoczęciem leczenia zastosowano okres wymywania;

Długookresowe przedłużenie badania: mediana czasu trwania leczenia wynosiła 52 tyg. dla BAR 2 mg i 54,3 tyg. dla BAR 4 mg (publikacja King 2023a);

**Analiza statystyczna:**

Poziom istotności statystycznej:  $p=0,05$

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 6.6.

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- mężczyźni w wieku od 18 do 60 lat i kobiety w wieku od 18 do 70 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu;
- AA o nasileniu ciężkim lub bardzo ciężkim, tj.: SALT wynoszące  $\geq 50$  (zakres od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak wypadania włosów na skórze głowy, a 100 całkowite wypadanie włosów na skórze głowy);
- aktualny epizod AA trwający ponad 6. miesięcy, ale krótszy niż 8. lat bez samoistnej poprawy (tj. obniżenie wyniku SALT o  $\leq 10$  punktów) w ciągu ostatnich 6. miesięcy. Chorych z epizodami trwającymi  $\geq 8$  lat włączano do badania wyłącznie w przypadku zaobserwowania epizodów odrostu włosów (samoistnego lub podczas leczenia) na dotkniętych obszarach skóry głowy w ciągu ostatnich 8 lat;
- wyrażenie zgody na niestosowanie następujących metod leczenia łysienia plackowatego podczas badania:
  - terapie ogólnoustrojowe (np. metotreksat, cyklosporyna, kortykosteroidy, inhibitory JAK, apremilast, pochodne fumaranu dimetylu, hydroksychlorochina, mykofenolan mofetylu, IFN $\gamma$ , azatiopryna) i leki biologiczne (np. przeciwciała monoklonalne);
  - śródskórne wstrzyknięcia kortykosteroidów;
  - terapie miejscowe, w tym środki drażniące i immunoterapie (np. difenylocyklopropenon);
  - fototerapia;
  - wstrzyknięcie osocza bogatopłytkowego;
  - inhibitory reduktazy HMG CoA lub statyny (np. simwastatyna, simwastatyna + ezetymib);
  - krioterapia;

w przypadku stosowania bimatoprostu, we wskazaniach okulistycznych (rzęsy) leczenie może być kontynuowane, jeśli chory przyjmował stabilną dawkę leku na 8 tygodni przed randomizacją. Leczenie finasterydem (lub innymi inhibitorami 5 alfa reduktazy) lub doustnym lub miejscowym minoksydylem może być kontynuowane, jeśli chory przyjmował stabilną dawkę leku przez 12 miesięcy i przewiduje się, że będzie ją przyjmował do 36. tygodnia obserwacji;

**Kryteria wykluczenia:**

- AA rozlane (ang. *diffuse*) lub inne rodzaje łysienia;
- leczenie następującymi lekami:
  - miejscowe glikokortykosteroidy na skórę głowy lub brwi w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją;
  - glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo lub do zmian chorobowych (w tym wstrzyknięcia dostawowe) w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;
  - miejscowe lub doustne inhibitory JAK w ciągu odpowiednio 4 lub 8 tygodni przed randomizacją.
- niewystarczająca odpowiedź na leczenie po co najmniej 12 tygodniach leczenia u chorych stosujących doustne inhibitory JAK<sup>15</sup>

**Dane demograficzne**

Parametr	BAR 2 mg	BAR 4 mg	PLC
Liczba chorych	156	234	156

<sup>15</sup> szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w protokole do badania

<b>BRAVE-AA2 (King 2022, King 2023a)</b>				
Mężczyźni, n (%)		53 (34,0)	90 (38,5)	58 (37,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		39,0 (13,0)	38,0 (12,7)	37,1 (12,4)
Rasa lub pochodzenie etniczne*, n/N (%)	Biała	92/156 (59,0)	144/234 (61,5)	85/156 (54,5)
	Azjatycka	49/156 (31,4)	67/234 (28,6)	51/156 (32,7)
	Czarna	12/156 (7,7)	18/234 (7,7)	16/156 (10,3)
	Inne	3/156 (1,9)	5/234 (2,1)	4/156 (2,6)
Region geograficzny**, n (%)	Północna Ameryka	54 (34,6)	82 (35,0)	54 (34,6)
	Azja	42 (26,9)	63 (26,9)	42 (26,9)
	Reszta świata	60 (38,5)	89 (38,0)	60 (38,5)
Czas od pierwszego ujawnienia AA, średnia (SD) [lata]		13,1 (11,8)	11,9 (11,1)	11,8 (10,2)
Czas trwania obecnego epizodu AA, średnia (SD) [lata]		4,4 (6,1)	3,9 (3,4)	4,7 (5,5)
Czas trwania epizodu AA < 4 lat, n (%)		103 (66,0)	140 (59,8)	94 (60,3)
Czas trwania epizodu AA ≥ 4 lat, n (%)		53 (34,0)	94 (40,2)	62 (39,7)
AA uogólnione, n (%)		70 (44,9)	111 (47,4)	66 (42,3)
Podłoże atopowe***, n (%)		63 (40,4)	87 (37,2)	67 (42,9)
Wynik SALT, średnia (SD)		85,0 (17,8)	85,6 (18,1)	84,8 (18,1)
AA o nasileniu bardzo ciężkim (SALT 95-100), n/N (%)		86/156 (55,1)	119/234 (50,9)	81/155 (52,3)
Wynik 2 lub 3 w pomiarze utraty brwi przez klinicystę^, n/N (%)		104/156 (66,7)	161/233 (69,1)	112/153 (73,2)
Wynik 2 lub 3 w pomiarze utraty rzęs przez klinicystę^, n/N (%)		89/156 (57,1)	140/233 (60,1)	90/153 (58,8)
Wynik 2 lub 3 w ocenie utraty brwi przez chorego^, n/N (%)		108/156 (69,2)	165/234 (70,5)	107/154 (69,5)
Wynik 2 lub 3 w ocenie utraty rzęs przez chorego^, n/N (%)		90/156 (57,7)	133/234 (56,8)	89/154 (57,8)
Wynik 3 lub 4 w ocenie utraty włosów skóry głowy przez chorego^^, n/N (%)		149/156 (95,5)	215/234 (91,9)	151/156 (96,8)
Wynik w szpitalnej skali lęku i depresji – całkowity wynik lęku (HADS-A)^^^, średnia (SD)		6,2 (3,9)	6,4 (3,6)	5,9 (4,0)
Wynik szpitalnej skali lęku i depresji – całkowity wynik lęku (HADS-D)^^^, średnia (SD)		3,8 (3,3)	3,8 (3,5)	3,7 (3,5)
<b>Dane demograficzne – dane zbiorcze BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (przedłużenie badania ang. extended dataset) – na podstawie King 2023a</b>				
		<b>BAR 2 mg</b>	<b>BAR 4 mg</b>	
Liczba chorych		383	565	
Mężczyźni*, n (%)		142 (37,1)	215 (38,1)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,4 (13,0)	37,0 (13,0)	
	Biała	203 (53,3)/N=381	285 (50,5)/N=564	
	Azjatycka	146 (38,3)/N=381	210 (37,2)/N=564	

<b>BRAVE-AA2 (King 2022, King 2023a)</b>			
Rasa lub pochodzenie etniczne**, n/N (%)	Czarna lub afroamerykańska	22 (5,8)/N=381	49 (8,7)/N=564
	Inne	10 (2,6)/N=381	20 (3,5)/N=564
Region geograficzny#, n (%)	Azja	133 (34,7)	198 (35,0)
	Ameryka Północna	178 (46,5)	257 (45,5)
	Reszta świata	72 (18,8)	110 (19,5)
Czas od pierwszego ujawnienia AA, średnia (SD) [lata]		12,5 (10,9)	11,7 (10,9)
Czas trwania epizodu AA, średnia (SD) [lata]		4,1 (5,3)	3,7 (3,3)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		25,9 (5,3)	26,2 (5,3)
Wynik SALT, średnia (SD)		86,1 (18,2)	85,1 (18,0)
Podłoże atopowe, n (%)		147 (38,4)	198 (35,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Leczenie było podawane przez cały okres trwania badania (36 tyg.). Przedmiotem analizy jest barycetynib dawkowany zgodnie z ChPL (2 mg lub 4 mg).</b></p> <p><b>Interwencja badana:</b> barycetynib 2 mg lub 4 mg raz dziennie p.o.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo raz dziennie p.o.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <p>Podczas trwania badania zabronione było stosowanie leków, które mogły wpływać na nasilenie objawów choroby, w tym m.in. układowe lub doogniskowe glikokortykosteroidy, inne układowe leki immunosupresyjne, terapie miejscowe, fototerapia, osocze bogatopłytkowe lub statyny.</p> <p>Kortykosteroidy podawane miejscowo dozwolone były z wyłączeniem podania na skórę głowy, brwi lub rzęs. Dozwolone było stosowanie finasterydu (lub innego inhibitora 5alfa-reduktazy) oraz podawanego doustnie lub miejscowo minoksydylu, jeżeli chory przyjmował dany lek przez 12 miesięcy przed randomizacją oraz przewidywano, że będzie stosował stałą dawkę przez 36 tygodni trwania badania.</p> <p>Dozwolone było stosowanie roztworu okulistycznego bimatoprostu na powiekę, jeżeli chory przyjmował ten lek przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź SALT≤20 i SALT ≤10 dla barycetynibu vs placebo (24 tyg.);</li> <li>• profil bezpieczeństwa dla barycetynibu (52 tyg.).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</b></p> <p>punkty końcowe dla których nie można było przeprowadzić porównania pośredniego (ocena skuteczności) lub zestawienia (profil bezpieczeństwa) z wynikami dla RIT.</p>			

\* obliczono na podstawie odsetka płci żeńskiej

\*\*badacz przekazał informacje na temat rasy lub grupy etnicznej zgodnie ze zgłoszeniem chorego. Kategoria „inne” obejmuje Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych Hawajczyków lub innych mieszkańców wysp Pacyfiku, a także wielorasowość lub wieloetniczność

\*\*\*regiony geograficzne obejmują Amerykę Północną (Stany Zjednoczone), Azję (Chiny, Japonia, Korea Południowa i Tajwan) i resztę świata (Argentyna, Australia, Brazylia i Izrael)

\*\*\*\*zdefiniowane jako atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek lub astma alergiczna w historii medycznej lub aktualnie

#Regiony geograficzne obejmują Amerykę Północną (Stany Zjednoczone), Azję (Chiny, Tajwan, Japonia, Korea Południowa) i resztę świata (Argentyna, Australia, Brazylia, Izrael i Meksyk)

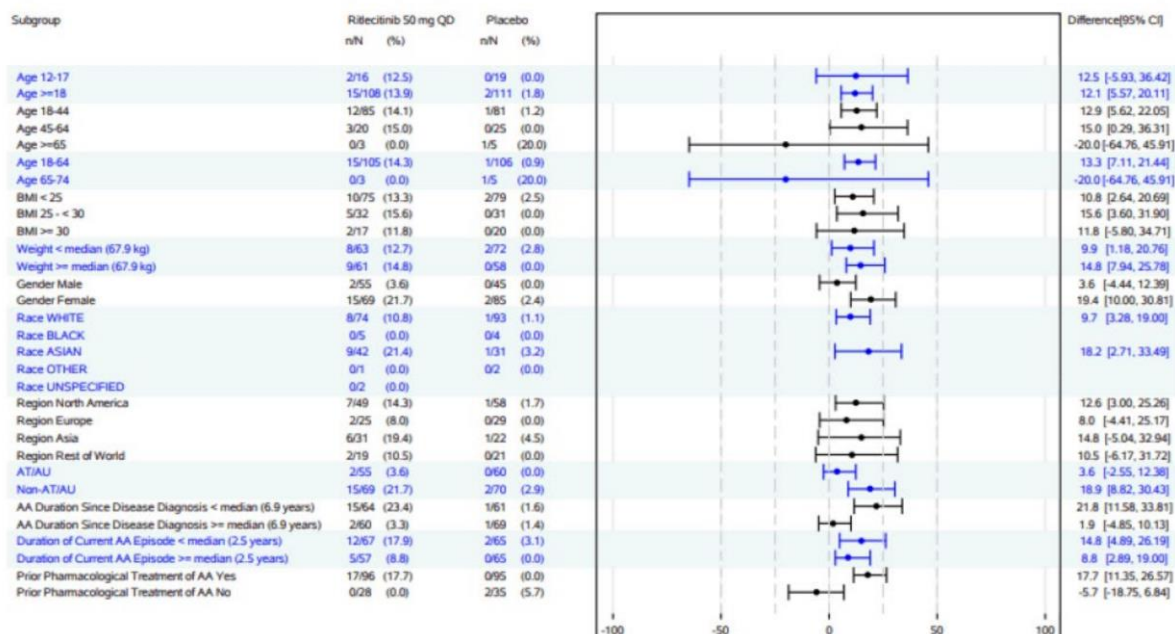
^wyniki zgłaszane przez klinicystę lub wyniki zgłaszane przez chorego równe 2 wskazują na znaczne przerwy w brwiach lub rzęsach, a wyniki wynoszące 3 wskazują na brak zauważalnych brwi i rzęs

^^wynik 3 wskazuje na utratę włosów między 50% a 94%, a wynik 4 – na utratę od 95% do 100%

^^^możliwy zakres wyniku od 0 do 21 (wyższe wyniki wskazują na większy łęk lub depresję)

## 13.9. Analiza podgrup: ocena SALT $\leq$ 10 dla porównania RIT vs PLC w czasie 24 tyg. z badania ALLEGRO 2b/3

Rysunek 16  
Ocena SALT $\leq$ 10 w czasie 24 tyg. – porównanie RIT vs PLC z badania ALLEGRO 2b/3



Źródło: EPAR 2023

## 13.10. Ocena skuteczności – porównanie pośrednie RIT vs BAR 2 mg

### Dane wejściowe dla BAR 2 mg vs PLC

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dla BAR 2 mg vs PLC na podstawie publikacji King 2022 (badania BRAVE-AA1 oraz BRAVE-AA2).

Wykresy *forrest-plot* dla przeprowadzonych metaanaliz danych dla BAR znajdują się w załączniku 13.9.

**Tabela 63.**  
**Odpowiedź SALT dla porównania BAR 2 mg vs PLC w 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR 2 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź SALT ≤20</b>									
<i>BRAVE-AA1 (King 2022)</i>	24 tyg.	21 (11,4)	184	9 (4,8)	189	2,58 (1,15; 5,79)	0,07 (0,01; 0,12)	15 (9; 100)	TAK p=0,01 <sup>^</sup>
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		17 (10,9)	156	2 (1,3)	156	9,42 (2,14; 41,49)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (7; 25)	TAK p≤0,001 <sup>^</sup>
<i>Metaanaliza badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2</i>	24 tyg.	38 (11,2)	340	11 (3,2)	345	4,24 (1,21; 14,90)	0,08 (0,04; 0,12)	13 (9; 25)	TAK
<b>Odpowiedź SALT ≤10</b>									
<i>BRAVE-AA1 (King 2022)</i>	24 tyg.	14 (7,6)	184	5 (2,6)	189	3,03 (1,07; 8,59)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (12; 100)	TAK p=0,03 <sup>^</sup>
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		12 (7,7)	156	1 (0,6)	156	12,92 (1,66; 100,59)	0,07 (0,03; 0,11)	15 (10; 34)	TAK p≤0,01 <sup>^</sup>
<i>Metaanaliza badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2</i>	24 tyg.	26 (7,6)	340	6 (1,7)	345	4,70 (1,90; 11,58)	0,06 (0,03; 0,09)	17 (12; 34)	TAK
<b>50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej</b>									
<i>BRAVE-AA1 (King 2022)</i>	24 tyg.	41 (22,3)	184	15 (7,9)	189	3,33 (1,77; 6,25)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		30 (19,2)	156	5 (3,2)	156	7,19 (2,71; 19,08)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	TAK
<i>Metaanaliza badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2</i>	24 tyg.	71 (20,9)	340	20 (5,8)	345	4,33 (2,56; 7,31)	0,15 (0,10; 0,20)	7 (5; 10)	TAK

<sup>^</sup>p-wartość podana w publikacji

### 13.10.1. Odpowiedź SALT – RIT vs BAR 2 mg (porównanie pośrednie)

Analizę przeprowadzono również względem niższej dawki barycetynybu (2 mg).

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego RIT 50 mg vs BAR 2 mg w ocenie odpowiedzi SALT ≤10 w czasie 24 tyg. wykazano brak różnicy istotnej statystycznie między grupami.

Różnicę istotną statystycznie stwierdzono na korzyść RIT względem BAR 2 mg w ocenie SALT ≤20 oraz 50% redukcja SALT względem wartości początkowej w czasie 24 tyg. obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

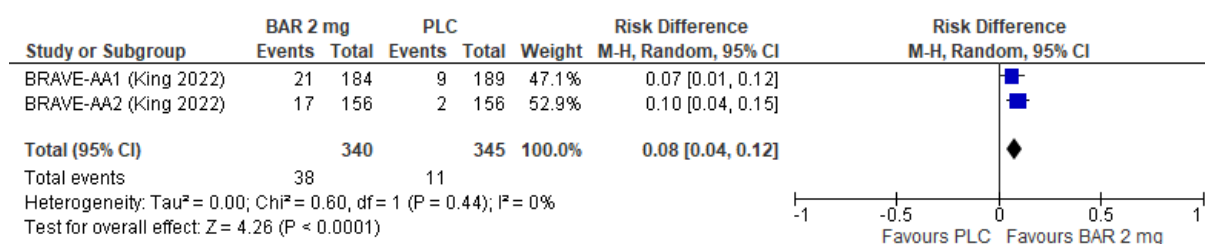
**Tabela 64.**

**Odpowiedź SALT w 24 tyg. – porównanie pośrednie : RIT vs BAR 2 mg**

Podgrupa (badanie ALLEGRO 2b/3)	ALLEGRO 2b/3 (King 2023)		Metaanaliza badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2		Wynik porównania pośredniego		
	RIT 50 mg	PLC	BAR 2 mg	PLC	RD (95% CI)	NNT	IS
	RD (95% CI)		RD (95% CI)				
<b>Odpowiedź SALT ≤ 20</b>							
Ogółem	0,22 (0,14; 0,30)		0,08 (0,04; 0,12)		0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 20)	TAK
Dorośli (≥18 lat)	0,21 (0,13; 0,30)		0,08 (0,04; 0,12)		0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	TAK
<b>Odpowiedź SALT ≤ 10</b>							
Ogółem	0,12 (0,06; 0,19)		0,06 (0,03; 0,09)		0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
Dorośli (≥18 lat)	0,12 (0,05; 0,19)		0,06 (0,03; 0,09)		0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
<b>50% redukcja SALT względem wartości początkowej</b>							
Ogółem	0,34 (0,24; 0,44)		0,15 (0,10; 0,20)		0,19 (0,08; 0,30)	6 (4; 13)	TAK

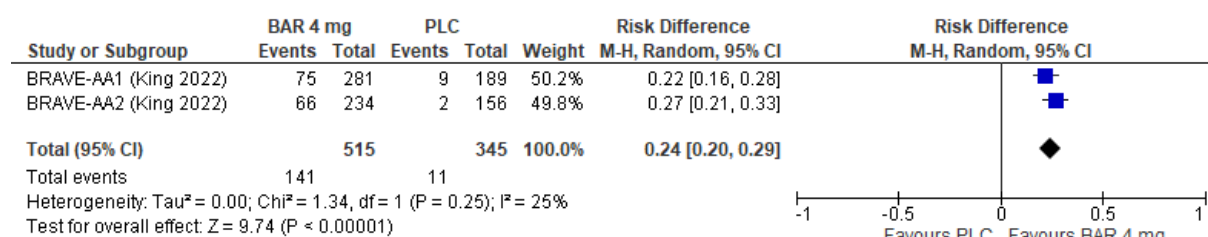
## 13.11. Wykresy *forrest-plot* (metaanaliza badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2)

### SALT ≤ 20 BAR 2 mg vs PLC

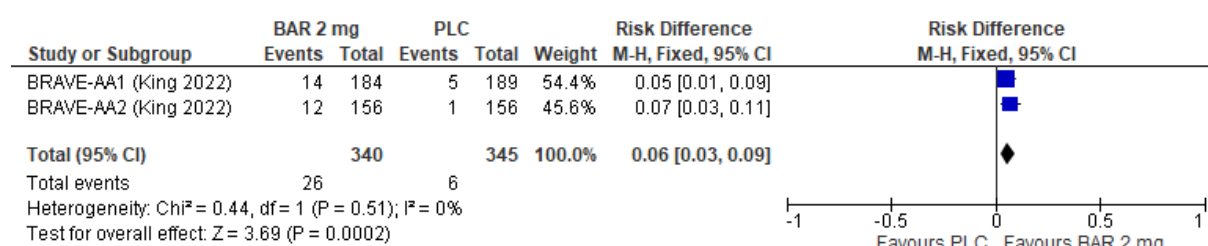




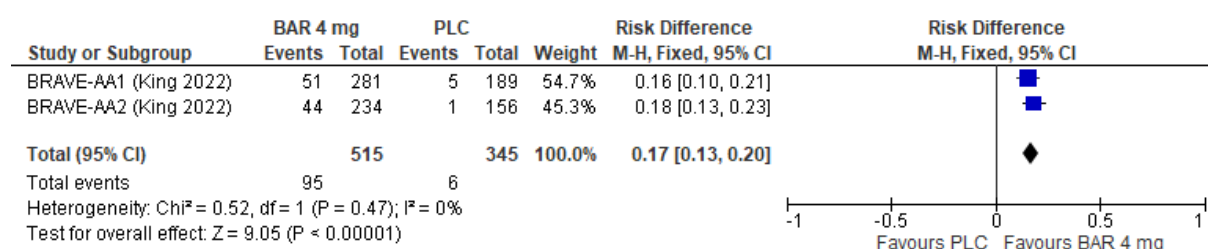
### SALT ≤20 BAR 4 mg vs PLC



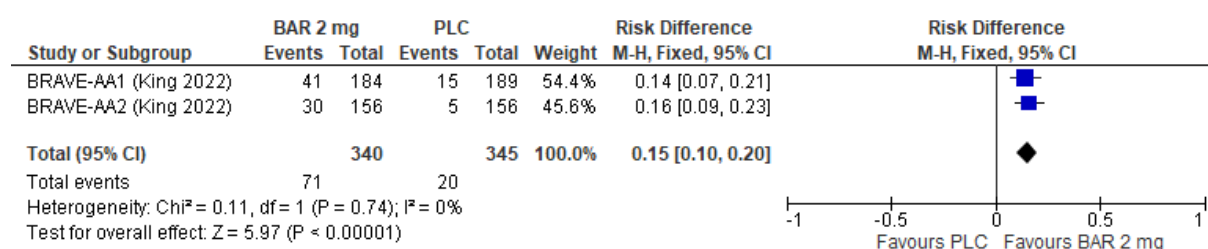
### SALT ≤10 BAR 2 mg vs PLC



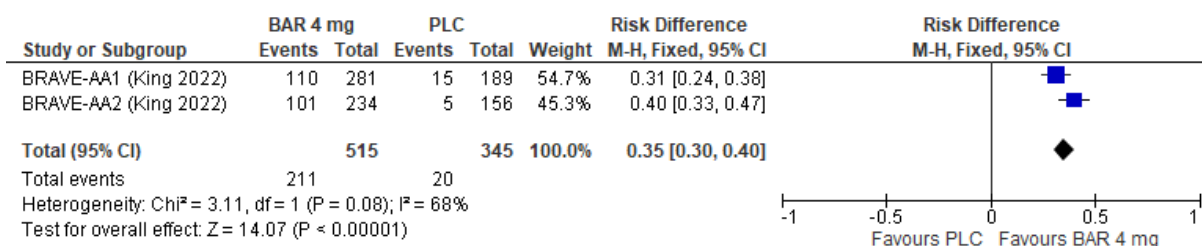
### SALT ≤10 BAR 4 mg vs PLC



### Zmiana wyniku SALT o 50% BAR 2 mg vs PLC



### Zmiana wyniku SALT o 50% BAR 4 mg vs PLC



## 13.12. Wyniki badań BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 w 36 tyg.

Tabela 65.

Odpowiedź SALT dla BAR 4 mg w 36 tyg.

Badanie (publikacja)	OBS	BAR 4 mg	
		n (%)	N
<b>Odpowiedź SALT ≤20</b>			
<i>BRAVE-AA1</i> (King 2022)	36 tyg.	99 (35,2)	281
<i>BRAVE-AA2</i> (King 2022)		76 (32,5)	234
<i>Wynik ogółem</i>	36 tyg.	175 (34,0)	515
<b>Odpowiedź SALT ≤10</b>			
<i>BRAVE-AA1</i> (King 2022)	36 tyg.	73 (26,0)	281
<i>BRAVE-AA2</i> (King 2022)		55 (23,5)	234
<i>Wynik ogółem</i>	36 tyg.	128 (24,9)	515
<b>50% redukcja SALT względem wartości początkowej</b>			
<i>BRAVE-AA1</i> (King 2022)	36 tyg.	130 (46,3)	281
<i>BRAVE-AA2</i> (King 2022)		110 (47,0)	234
<i>Wynik ogółem</i>	36 tyg.	240 (46,6)	515

Tabela 66.

Odpowiedź SALT dla BAR 2 mg w 36 tyg.

Badanie (publikacja)	OBS	BAR 2 mg	
		n (%)	N
<b>Odpowiedź SALT ≤20</b>			
<i>BRAVE-AA1</i> (King 2022)	36 tyg.	40 (21,7)	184

Badanie (publikacja)	OBS	BAR 2 mg	
		n (%)	N
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		27 (17,3)	156
<i>Wynik ogółem</i>	36 tyg.	67 (19,7)	340
<b>Odpowiedź SALT ≤10</b>			
<i>BRAVE-AA1 (King 2022)</i>	36 tyg.	23 (12,5)	184
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		17 (10,9)	156
<i>Wynik ogółem</i>	36 tyg.	40 (11,8)	340
<b>50% redukcja SALT względem wartości początkowej</b>			
<i>BRAVE-AA1 (King 2022)</i>	36 tyg.	56 (30,4)	184
<i>BRAVE-AA2 (King 2022)</i>		44 (28,2)	156
<i>Wynik ogółem</i>	36 tyg.	100 (29,4)	340

### 13.13. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla interwencji

Tabela 67.

Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Andrus 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja o charakterze popularnonaukowym.	Andrus E. Ritlecitinib Performed Well in Adolescent Cohort Analysis of ALLEGRO Trial. <i>Dermatology times</i> , 2023, 44(8), 34-34
Blume-Peytavi 2023	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny, w którym dawkowanie RIT było niezgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®	Blume-Peytavi U., Gubelin Harcha W., Yang Q. i in. Response to ritlecitinib treatment based on salt improvement scores in patients with alopecia areata (AA): Post hoc analysis of the allegro phase 2b/3 study. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> , 2023; 143(5):S102
Gupta 2023	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie RIT było niezgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®.	Gupta AK., Wang T., Bamimore MA. i in. The relative efficacy of monotherapy with Janus kinase inhibitors, dupilumab and apremilast in adults with alopecia areata: Network meta-analyses of clinical trials. <i>J Cosmet Dermatol.</i> 2023;22(9):2553-2559
Guttman-Yassky 2019	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny, w którym dawkowanie RIT było niezgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®	Guttman-Yassky E., Page K., Pavel A. i in. JAK1 kinase inhibitors both demonstrate significant hair-growth compared to placebo and improvement of hair-associated keratins in patients with moderate-to-severe Alopecia Areata.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Experimental Dermatology. 2018; 27 (Suppl. 2) :3–58
Hauber 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny oraz poster, przedstawiający aspekty ekonomiczne dla wnioskowanej interwencji	Hauber B., Whichello C., Mauer J. i in. Using Patient Preference to Inform Ritlecitinib Dose Selection for Alopecia Areata Treatment. Value in Health, 2022; 25(12):S402
Hordinsky 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji Hordinsky 2023	Hordinsky M., Hebert AA., Gooderham M. i in. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022;87(3):AB51
Hordinsky 2022a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji Hordinsky 2023	Hordinsky M., Hebert A., Gooderham M. i in. Efficacy and safety of ritlecitinib, an oral JAK3/TEC inhibitor, in adolescents with alopecia areata: Results from the allegro phase 2B/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial up to week 48. Pediatr. Dermatol. 2022;39(5):780
King 2021	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie RIT było niezgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®	King B., Guttman-Yassky E., Peeva E. i in. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. J Am Acad Dermatol. 2021;85(2):379-387
King 2022	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie RIT było niezgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®	King B., Guttman-Yassky E., Peeva E. i in. Safety and Efficacy of Ritlecitinib and Brepocitinib in Alopecia Areata: Results from the Crossover Open-Label Extension of the ALLEGRO Phase 2a Trial. JID Innov. 2022;2(6):100156
King 2022a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji King 2023	King B., Szepietowski J., Farrant P. Safety of the oral JAK3/TEC inhibitor ritlecitinib (PF-06651600) in patients with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology, 2022; 87(3):AB106
King 2023a	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawiera podsumowanie graficzne wyników badania King 2023a. Brak dodatkowych wyników względem publikacji głównej.	King B., Zhang X., Harcha WG. i in. A plain language summary on ritlecitinib treatment for adults and adolescents with alopecia areata. Immunotherapy. 2023;15(14):1093-1103
King 2023c	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny, w którym dawkowanie RIT było niezgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®	King B., Mirmirani P., Lo Sicco K. i in. Individual SALT score trajectories of de novo patients with alopecia areata (AA) treated with ritlecitinib in the ongoing phase 3, long-term, open-label ALLEGRO-LT study. Journal of Investigative Dermatology. 2023; 143(9):PB15
King 2024	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji King 2023	King B., Soung J., Tziotzios C. i in. Integrated Safety Analysis of Ritlecitinib, an Oral JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor, for the Treatment of Alopecia Areata from the ALLEGRO Clinical

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Trial Program. Am J Clin Dermatol. 2024;25(2):299-314.
Mauer 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, przedstawiający aspekty ekonomiczne dla wnioskowanej interwencji	Mauer J., Whichello C., Hauber B. Patient-Centered Benefit-Risk Assessment of a Novel Therapy for Alopecia Areata. Value in Health. 2022; 25(12): S406
Mesinkovska 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji King 2023	Mesinkovska N., Shapiro J., King B. Efficacy of the oral JAK3/TEC inhibitor ritlecitinib (PF-06651600) in patients with alopecia areata over 48 weeks: Results from the ALLEGRO Phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology, 2022; 87(3):AB54
Mesinkovska 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji King 2023.	Mesinkovska N., Shapiro J., King B. i in. Efficacy of the oral JAK3/TEC inhibitor ritlecitinib (PF-06651600) in patients with alopecia areata over 48 weeks: Results from the ALLEGRO Phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology, 2023; 87(3):AB54
Papierzewska 2023	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym analizowano bezpieczeństwo RIT, jednakże włączone publikacje dotyczyły dawki niezgodnej z ChPL Litfulo®	Papierzewska M., Waśkiel-Burnat A., Rudnicka L. Safety of Janus Kinase inhibitors in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review. Clin Drug Investig. 2023;43(5):325-334
Peeva 2021	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny, w którym dawkowanie RIT było niezgodne z ChPL Litfulo®	Peeva E., Banerjee A., Guttman-Yassky E. i in. Safety and efficacy of oral JAK inhibitors PF-06651600 and PF-06700841 in a withdrawal/retreatment study in patients with alopecia areata. Australasian Journal of Dermatology, 2021; 62 (Suppl. 1), 21–142
Peeva 2022	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie RIT było niezgodne z ChPL Litfulo®	Peeva E., Guttman-Yassky E., Banerjee A. i in. Maintenance, withdrawal, and re-treatment with ritlecitinib and brepocitinib in patients with alopecia areata in a single-blind extension of a phase 2a randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):390-393
Piliang 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono zbiorczo dla wszystkich dawek, również dla dawek niezgodnych z dawką w ChPL Litfulo®	Piliang M., Lynde C., King B. i in. 42005 Sustained scalp, eyebrow, and eyelash hair regrowth with ritlecitinib through Week 48 in patients with alopecia areata: post hoc analysis of the ALLEGRO phase 2b/3 study. J. Am. Acad. Dermatol. 2023; 89(3 Supplement):AB91
Rencz 2016	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której nie przedstawiono wyników dla wnioskowanej interwencji	Rencz F., Gulácsi L., Péntek M. i in. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016;175(3):561-71
Sechi 2023	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym analizowano bezpieczeństwo RIT, jednakże włączone publikacje dotyczyły dawki niezgodnej z ChPL Litfulo®	Sechi A., Song J., Dell'Antonia M. i in. Adverse events in patients treated with Jak-inhibitors for alopecia areata: A systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; PMID: 37013725.
Senna 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono zbiorczo dla wszystkich	Senna M., Forman S., Bordone L. i in. 42004 Scalp, eyebrow, and eyelash hair regrowth with continued ritlecitinib treatment

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dawek, również dla dawek niezgodnych z dawką w <i>ChPL Litfulo</i> ®	among patients with alopecia areata without target efficacy response at Week 24: post hoc analysis of the ALLEGRO phase 2b/3 study. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 2023;89(3 Supplement):AB221
Soung 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono zbiorczo dla wszystkich dawek, również dla dawek niezgodnych z dawką w <i>ChPL Litfulo</i> ®	Soung J., King B., Tziotzios C. i in. 43117 Integrated safety analysis of ritlecitinib in adolescent patients with alopecia areata from the randomized, placebo-controlled ALLEGRO phase 2b/3 and ongoing open-label phase 3 ALLEGRO-LT studies. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 2023; 89(3 Supplement):AB182
Thaçi 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych. Analiza <i>post hoc</i> .	Thaçi D., Tziotzios C., Ito T. i in. Hair Loss Profiles and Ritlecitinib Efficacy in Patients with Alopecia Areata: Post Hoc Analysis of the ALLEGRO Phase 2b/3 Study. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2023; 13(11):2621-2634
Winnette 2022	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie RIT było niezgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®	Winnette R., Banerjee A., Sikirica V. i in. Characterizing the relationships between patient-reported outcomes and clinician assessments of alopecia areata in a phase 2a randomized trial of ritlecitinib and breprocitinib. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2022;36(4):602-609
Yan 2022	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie RIT było niezgodne z <i>ChPL Litfulo</i> ®	Yan D., Fan H., Chen M. i in. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. <i>Front Pharmacol.</i> 2022;13:950450

### 13.14. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla komparatora

Tabela 68

Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatora wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Bewley 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji, dla którego niemożliwe jest zestawienie danych z RIT	Bewley A., Kwon O., Zlotogorski A. i in. Efficacy of baricitinib in adults with alopecia areata: patients' perspectives on hair regrowth from two phase III randomized controlled trials (BRAVE-AA1 and BRAVEAA2). <i>British Journal of Dermatology.</i> 2022 187 Supplement 1 (70-71)
Bi 2023	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. Do analizy włączano badania RCT, na podstawie których	Bi L., Wang C., Du Y. i in. Effectiveness and safety of baricitinib in patients with moderate-to-severe refractory alopecia areata in real world: An open-label,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		można było przeprowadzić porównanie pośrednie.	single-center study. J Cosmet Dermatol. 2023; PMID: 38116864.
Corbella-Bagot 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja prezentuje krótki przegląd badań BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 po zatwierdzeniu przez FDA. Publikacja wtórna.	Corbella-Bagot L., Luque-Luna M., Morgado-Carrasco D. RF - Recent Approval of Baricitinib for Alopecia Areata: Safety and Efficacy Data. Actas Dermosifiliogr. 2023;114(8):718-719
Craiglow 2023	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono za pomocą punktów końcowych nieuwzględnionych w PICOS, a więc takich, które nie były zbieżne z pozostałymi badaniami, co umożliwiłoby zestawienie danych z RIT	Craiglow B., Lee YW., Vaňo-Galván S. i in. 41915 Improvements in health-related quality of life and psychological symptoms in patients with severe alopecia areata achieving scalp hair regrowth: results from two randomized controlled trials. Journal of the American Academy of Dermatology. 2023 89(3) Supplement (AB55)
De Greef 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	De Greef A., Thirion R., Ghislain PD. i in. Real-Life Effectiveness and Tolerance of Baricitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata with 1-Year Follow-Up Data. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(11):2869-2877.
Ezemma 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego przeprowadzono retrospektywny przegląd wśród 5 chorych. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.	Ezemma O., Devjani S., Kelley KJ. i in. Efficacy and adverse effects of oral JAK inhibitor use in pediatric patients with alopecia areata: A retrospective chart review. Pediatric Dermatology. 2023 40 Supplement 1 (28-29)
Farrant 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	Farrant P., Egeberg A., Ito T. i in. Efficacy of baricitinib in patients with different degrees of severe alopecia areata: 52-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. British Journal of Dermatology. 2023 188 Supplement 4 (iv43-iv44)
Gkini 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego przeprowadzono obserwację wśród 5 chorych. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.	Gkini MA., Tagka P., Rigatos T. i in. 43696 Early real-world experience with baricitinib in the treatment of severe alopecia areata. Journal of the American Academy of Dermatology. 2023 89(3) Supplement (AB152)
Gkini 2023a	Niewłaściwa interwencja	Badanie RWE, w którym dawkowanie BAR było niezgodne z ChPL Olumiant®	Gkini MA., Tagka P., Rigatos T. i in. Efficacy and safety of baricitinib in the management of severe alopecia areata over a 6-month period: A real-world experience. British Journal of Dermatology. 2023 188 Supplement 4 (iv80)
King 2021	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji, dla którego niemożliwe jest zestawienie danych z RIT. Ponadto, dla okresu obserwacji, będącego przedmiotem zainteresowania wyniki zostały przedstawione jedynie na wykresach, co uniemożliwia precyzyjne określenie osiągniętych wartości	King B., Ko J., Forman S. i in. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. J Am Acad Dermatol. 2021;85(4):847-853

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
King 2021a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji, dla którego niemożliwe jest zestawienie danych z RIT	King B., Kwon O., Mesinkovska N. i in. LB785 Efficacy and safety of baricitinib in adults with Alopecia Areata: Phase 3 results from a randomized controlled trial (BRAVE-AA1). <i>Journal of Investigative Dermatology</i> . 2021 141(9) (B18)
King 2021b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji King 2021	King B., Ko J., Forman S. i in. Efficacy and safety of baricitinib in the treatment of patients with severe or very severe alopecia areata: Phase II portion of BRAVE-AA1 randomized controlled trial. <i>Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology</i> . 2021 14(5) SUPPL 1 (S10)
King 2022a	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza bezpieczeństwa, brak możliwości zestawienia danych z interwencją	King B., Mostaghimi A., Shimomura Y. i in. 33966 Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from 2 randomized clinical. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2022 87(3) Supplement (AB176)
King 2022b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego wyniki przedstawiono za pomocą punktów końcowych nieuwzględnionych w PICOS, a więc takich, które nie były zbieżne z pozostałymi badaniami, co umożliwiłoby zestawienie danych z RIT	King B., Ohyama M., Mostaghimi A. 32237 Clinician and patient evaluation of improvement for eyebrow and eyelashes hair loss during baricitinib phase 3 trials BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2022 87(3) Supplement (AB33)
King 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	King B., Shapiro J., Ohyama M. i in. When to expect scalp hair regrowth during treatment of severe alopecia areata with baricitinib: insights from trajectories analyses of patients enrolled in two phase III trials. <i>Br J Dermatol</i> . 2023 Nov;189(6):666-673
King 2023b	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	King B., Ko J., Senna M. i in. 42146 Concurrent improvement in scalp hair and eyebrow or eyelash regrowth in patients with severe alopecia areata treated with baricitinib. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2023 89(3) Supplement (AB29)
King 2023c	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa BAR	King B., Ko J., Piraccini BM. i in. 43018 Safety Analysis of Baricitinib in Adult Patients with Severe Alopecia Areata From 2 Randomized Clinical Trials over a Median of 1.6 years and up to 3.6 Years of Exposure. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2023 89(3) Supplement (AB220)
King 2023d	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa BAR	King B., Ohyama M., Senna M. i in. 43046 Outcomes of Down-Titration in Patients with Severe Scalp Alopecia Areata Treated with Baricitinib 4 Mg: Week 104 Data from BRAVE-AA2. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2023 89(3) Supplement (AB69)
Ko 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego wyniki przedstawiono	Ko J., Roberts J., Hordinsky M. i in. 27604 Response to baricitinib in the treatment of patients with early and late onset



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	alopecia areata in the phase 2 portion of BRAVE-AA1 randomized controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021 85(3) Supplement (AB155)
Kwon 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki dla ramienia interwencji i grupy kontrolnej nie zostały ze sobą zestawione	Kwon O., Senna MM., Sinclair R. i in. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). Am J Clin Dermatol. 2023;24(3):443-451
Mayo 2023	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza skuteczności, brak możliwości zestawienia danych z interwencją.	Mayo T., Taylor S., Ito T. i in. 44096 Efficacy in Subgroups related to Disease Characteristics in Patients with Alopecia Areata from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. Journal of the American Academy of Dermatology. 2023 89(3) Supplement (AB42)
Mayo 2023a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji Mayo 2023	Mayo T., Taylor S., Ito T. i in. Efficacy in subgroups related to disease characteristics in patients with alopecia areata from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 Australasian Journal of Dermatology. 2023 64 Supplement 1 (52)
Mesinkovska 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	Mesinkovska NA., Ito T., Senna M. 34007 Efficacy and safety of baricitinib in adult patients with severe alopecia areata with or without an atopic background from 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022 87(3) Supplement (AB50)
Numata 2024	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. Do analizy włączano badania RCT, na podstawie których można było przeprowadzić porównanie pośrednie.	Numata T., Irisawa R., Mori M. i in. Baricitinib Therapy for Moderate to Severe Alopecia Areata: A Retrospective Review of 95 Japanese Patients. Acta Derm Venereol. 2024;104:adv18348.
Piraccini 2023	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono za pomocą punktów końcowych nieuwzględnionych w PICOS, a więc takich, które nie były zbieżne z pozostałymi badaniami, co umożliwiłoby zestawienie danych z RIT	Piraccini BM., Ohshima M., Craiglow B. i in. Scalp hair regrowth is associated with improvements in health-related quality of life and psychological symptoms in patients with severe alopecia areata: results from two randomized controlled trials. J Dermatolog Treat. 2023;34(1):2227299.
Ray 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, którego przedmiotem zainteresowania był przegląd literatury	Ray M., Neary M., Vu BK. i in. Efficacy of current treatments under study in patients with alopecia areata. British Journal of Dermatology. 2022 187 Supplement 1 (98-99)
Senna 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji, dla którego niemożliwe jest zestawienie danych z RIT	Senna MM., McMichael AJ., Mayo TT. i in. 26143 Time to scalp hair, eyebrow, and eyelash improvement in patients with alopecia areata treated with baricitinib in the phase 2 portion of the phase 2/3 BRAVE-AA1 study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021 85(3) Supplement (AB85)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Senna 2022	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego wyniki przedstawiono za pomocą punktów końcowych nieuwzględnionych w PICOS, a więc takich, które nie były zbieżne z pozostałymi badaniami, co umożliwiłoby zestawienie danych z RIT	Senna M.M., Kwon O., Piraccini B.M. i in. 33774 Baricitinib results in eyebrow and eyelash growth in patients with alopecia areata who do not achieve 20% or less scalp hair loss. Journal of the American Academy of Dermatology (2022) 87:3 Supplement (AB144)
Senna 2023	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono za pomocą punktów końcowych nieuwzględnionych w PICOS, a więc takich, które nie były zbieżne z pozostałymi badaniami, co umożliwiłoby zestawienie danych z RIT	Senna MM., Kwon O., Piraccini BM. i in. Clinical Benefits of Baricitinib Therapy According to Scalp Hair Regrowth in Patients with Severe Alopecia Areata. Dermatol Ther (Heidelb). 2023; 13(12):3209-3220
Senna 2024	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BAR	Senna M., Mostaghimi A., Ohyama M. i in. Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38(3):583-593
Shapiro 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	Shapiro J., Ko J., Egeberg A. i in. 41247 Baseline distribution of eyebrow and eyelash loss by severity of scalp hair loss in phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. Journal of the American Academy of Dermatology. 2023 89(3) Supplement (AB127)
Taylor 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono bardziej aktualnych wyników względem publikacji Taylor 2023	Taylor S.C, Korman N.J, Tsai T.-F. 33766 Efficacy of baricitinib in patients with various degrees of alopecia areata severity: Results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022 87(3) Supplement (AB52). doi: 10.1016/j.jaad.2022.06.243
Taylor 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	Taylor S., Korman NJ., Tsai TF. i in. Efficacy of Baricitinib in Patients with Various Degrees of Alopecia Areata Severity: Post-Hoc Analysis from BRAVE AA1 and BRAVE AA2. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(12):3181-3191
Taylor 2023a	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono zbiorczo dla wszystkich dawek, również dla dawki niezgodnej z dawką w CHPL Olumiant®, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	Taylor PC., Bieber T., Alten R. i in. Baricitinib Safety for Events of Special Interest in Populations at Risk: Analysis from Randomised Trial Data Across Rheumatologic and Dermatologic Indications. Adv Ther. 2023; 40(4):1867-1883
Taylor 2023b	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono w podgrupach, brak możliwości zestawienia danych z wynikami dla RIT	Taylor S.C., Korman NJ., Tsai TF. i in. ALOPECIA Efficacy of baricitinib in patients with various degrees of alopecia areata severity: Results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2023 16:4 Supplement 1 (S8-S9)

## 13.15. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – wyszukiwanie dla GKS, CYKLO, AZA, MTX

Tabela 69.

Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla GKS, CYKLO, AZA, MTX

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Glikokortykosteroidy</b>			
Bin Saif 2012	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto brak zbieżnych punktów końcowych z badania dla RIT.	Bin Saif GA., Al-Khawajah MM., Al-Otaibi HM. i in. Efficacy and safety of oral mega pulse methylprednisolone for severe therapy resistant Alopecia areata. Saudi Med J. 2012; 33(3):284-91
Kar 2005	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono dla okresu leczenia wynoszącego 12 tygodni, natomiast w badaniu ALLEGRO 2b/3 wyniki dostępne są dla okresu 24 tygodni. Ponadto brak zbieżnych punktów końcowych z badaniem dla RIT, brak definicji odpowiedzi na leczenie, niewłaściwa populacja ( $\leq 40\%$ powierzchni skóry głowy zajętej chorobą), brak przedstawionej wyjściowej charakterystyki chorych.	Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2005;52(2):287-90.
Kurosawa 2006	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto brak zbieżnych punktów końcowych z badania dla RIT. Badanie z randomizacją pozorną, w zależności od lat leczenia.	Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, i in. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. Dermatology. 2006 ;212(4):361-365.
Mahajan 2022	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Badanie w populacji pediatrycznej, przy czym średnia wieku chorych ok. 10 lat. W badaniu dla RIT w podgrupie młodzieży uczestniczyli chorzy w wieku 12-17 lat. Ponadto początkowa charakterystyka chorych różni się względem badania ALLEGRO 2b/3. Średni wyjściowy wynik SALT wynosił 77,4, natomiast w badaniu ALLEGRO 2b/3 90-93.	Mahajan R, Daroach M, Handa S. i in. Randomized controlled trial to compare the effectiveness and safety of low dose dexamethasone oral mini-pulse versus diphenylcyclopropenone contact sensitisation in severe pediatric alopecia areata. Dermatol Ther. 2022; 35(11):e15810.
Olsen 1992	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto brak zbieżnych punktów końcowych z badania dla RIT. Okres obserwacji wynoszący tylko 6 tygodni.	Olsen EA., Carson S.C., Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol. 1992; 128(11):1467-73

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Cyklosporyna</b>			
Lai 2019	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 12 tygodni, natomiast w badaniu <i>ALLEGRO 2b/3</i> wyniki dla okresu 24 tygodni. Okres 12 tygodni jest zbyt krótkim czasem, aby móc ocenić skuteczność leczenia. Ponadto dawka cyklosporyny wyższa niż zalecana w wytycznych PTD 2023 (4mg/kg/dobę), wyjściowa charakterystyka chorych różni się względem badania <i>ALLEGRO 2b/3</i> . Średni wyjściowy wynik SALT wynosił 80, natomiast w badaniu <i>ALLEGRO 2b/3</i> 90-93.	Lai VVY., Chen G., Gin D. i in. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2019; 81(3):694-701.
Lai 2021	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 12 tygodni, natomiast w badaniu <i>ALLEGRO 2b/3</i> wyniki dla okresu 24 tygodni. Ponadto brak zbieżnych punktów końcowych z badania dla RIT.	Lai VVY., Chen G., Sinclair R. Impact of cyclosporin treatment on health-related quality of life of patients with alopecia areata. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2021; 32(2):250-257.
Rongioletti 1992	Niewłaściwa metodyka	Brak określonego w publikacji okresu obserwacji oraz okresu leczenia. Ponadto brak zbieżnych punktów końcowych z badania dla RIT. Cyklosporyna stosowana w postaci żelu, a nie p.o. (niezgodnie z wytycznymi PTD 2023).	Rongioletti F., Guarrera M., Tosti A. i in. Topical cyclosporin A fails to improve alopecia areata - A double blind study. <i>J. DERMATOL. TREAT.</i> 1992;3(1):13-14
<b>Metotreksat</b>			
Asilian 2021	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto bardziej obciążona populacja chorych z wyjściowym wynikiem SALT 100 oraz brakiem odpowiedzi na leczenie układowe przez 6 miesięcy.	Asilian A., Fatemi F., Ganjei Z. i in., Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. <i>Iran J Pharm Res.</i> 2021 Winter;20(1):267-273
Hamdino 2022	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto niewłaściwa populacja < 50% powierzchni skóry głowy zajętej chorobą, brak przedstawionej wyjściowej charakterystyki chorych. Wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 12 tygodni, natomiast w badaniu <i>ALLEGRO 2b/3</i> wyniki dla okresu 24 tygodni.	Hamdino M., El-Barbary R.A., Darwish H.M. Intralesional methotrexate versus triamcinolone acetonide for localized alopecia areata treatment: A randomized clinical trial. <i>J Cosmet Dermatol.</i> 2022 Feb;21(2):707-715
Joly 2023	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto bardziej obciążona populacja chorych z wyjściowym wynikiem SALT 100 (AT i AU). Badanie <i>cross-over</i> , brak wyników po 6 mies. (MTX vs PLC) oraz wyniki przedstawiono dopiero po 12 mies. (po zmianie leczenia).	Joly P., Lafon A., Houivet E. i in., Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Dermatol.</i> 2023 Apr 1;159(4):403-410
Kothari 2024	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego.	Kothari S., Kalgaonkar V.V., R S.K., i in. Comparative

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		Ponadto niewłaściwa populacja < 50% powierzchni skóry głowy zajętej chorobą oraz brak przedstawionej wyjściowej charakterystyki chorych.	evaluation of efficacy and safety of topical metotrexate with trtinoiu versus betamethasone with tretinoin in patients of alopecia areata: a prospective randomized double-blind study, Asian J Pharm Clin Res, Vol 17, Issue 10, 2024, 101-105
Toma 2022	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto niewłaściwa populacja, tj. chorzy z AA o łagodnym nasileniu, wykluczeni chorzy z AT i AU. Brak przedstawionej wyjściowej charakterystyki chorych.	Toma D.M., Atallah R.B., Eldahshan R.M. Comparative study between topical methotrexate 1% gel and minoxidil 5% gel in the treatment of localized alopecia areata. Dermatol Ther. 2022 Sep;35(9):e15696
<b>Azatiopryna</b>			
Gupta 2019	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto chorzy uczestniczący w badaniu cechowali się łagodnym nasileniem choroby (wyjściowy wynik SALT ok. 20).	Gupta P., Verma K.K., Khandpur S., Bhari N. Weekly Azathioprine Pulse versus Betamethasone Oral Mini-Pulse in the Treatment of Moderate-to-Severe Alopecia Areata. Indian J Dermatol. 2019 Jul-Aug;64(4):292-298
Mahgoob 2022	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto wyjściowa charakterystyka chorych różni się względem badania ALLEGRO 2b/3. W badaniu uczestniczyli chorzy, u których czas trwania AA wynosił 13-19 miesięcy, natomiast w badaniu ALLEGRO 2b/3 czas trwania choroby wynosił 9-11 lat. Średni wyjściowy wynik SALT wynosił 84-73, natomiast w badaniu ALLEGRO 2b/3 90-93. Brak punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania. W badaniu podana została jedynie zmiana wyniku SALT, wynik dla którego w badaniu ALLEGRO 2b/3 nie ma przedstawionej miary rozrzutu.	Mahgoob R.A.S., Elgamel E.E., Elshahat O.M., Almetwaly S.A. Comparative study between the efficacies of azathioprine and mesalazine in the treatment of severe alopecia areata. J Cosmet Dermatol. 2022 Aug;21(8):3444-3450
Paracha 2024	Niewłaściwy komparator	Brak ramienia PLC umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego. Ponadto wyjściowa charakterystyka chorych różni się względem badania ALLEGRO 2b/3. W badaniu uczestniczył wyższy odsetek chorych w wieku 12-17 lat (42-35%) niż w badaniu ALLEGRO 2b/3 (ok.14%). Brak punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania. W badaniu podana została jedynie zmiana wyniku SALT, wynik dla którego w badaniu ALLEGRO 2b/3 nie ma podanej miary rozrzutu.	Paracha M., Wasim M., Noor S.M. i in., Comparison of efficacy and safety of tofacitinib and azathioprine in patients with alopecia areata and variants: a double-blind, randomized controlled trial. Arch Dermatol Res. 2024 Jul 5;316(7):458

## 13.16. Skale oceny jakości badań

**Tabela 70.**  
**Kryteria Cook**

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

**Tabela 71.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 72.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 73.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 74.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)***

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	Badanie 1	Badanie 2
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i> ) był losowy?		
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?		
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?		
<b>Ocena RoB</b>			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?		
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?		



Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	Badanie 1	Badanie 2
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?		
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?		
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE lub BRAK INFORMACJI</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?		
<b>Ocena RoB</b>			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?		
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?		
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?		
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?		
2.6	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź NIE, PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI lub jeśli w 2.4 albo 2.5 TAK, PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?		
<b>Ocena RoB</b>			
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?		
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?		
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	Badanie 1	Badanie 2
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?		
Ocena RoB			
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?		
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?		
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?		
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?		
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?		
Ocena RoB			
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepiionych danych końcowych?		
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?		
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?		
Ocena RoB			
<b>Ogólna ocena RoB<sup>^</sup></b>			

\*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana.

**Tabela 75.**

**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją



**Tabela 77.**  
**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych**

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

### 13.18. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 78.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdziały 3 i 4.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 6.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 7 i 8.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak rozdział 3 i 4 (6.2 i <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> )
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 4.4, 13.1 i 13.2.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> , <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> , 13.13 i 13.14.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	

**Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 13.8.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 13.8.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 13.8.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 13.8.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 13.8.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 13.8.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 13.8.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 13.8.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 7 i 8.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 9.2.

## 14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – wyszukiwanie dla interwencji .....	21
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – wyszukiwanie dla komparatora .....	28
<b>Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – wyszukiwanie dla leków w ramieniu BSC .....</b>	<b>33</b>
Tabela 4 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	39
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	41
Tabela 6. Zgodność populacji z badania klinicznego <i>ALLEGRO 2b/3</i> z populacją wnioskowaną .....	46
Tabela 7. Metodyka badań .....	50
Tabela 8. Charakterystyka chorych .....	51
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>ALLEGRO 2b/3</i> (King 2023), <i>BRAVE-AA1</i> i <i>BRAVE-AA2</i> (King 2022) wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)</i> .....	55
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	63
<b>Tabela 11. Odpowiedź SALT w 24 tyg. – chorzy ogółem .....</b>	<b>72</b>
<b>Tabela 12. Odpowiedź SALT w 24 tyg. – analiza podgrup .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 13. Odpowiedź SALT w 24 tyg. w podgrupie chorych po wcześniejszym leczeniu systemowym w populacji chorych ogółem .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabela 14. Odpowiedź SALT – estymowany wskaźnik odpowiedzi .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabela 15. Odpowiedź SALT w 48 tyg. ....</b>	<b>75</b>
<b>Tabela 16. Odpowiedź SALT w 48 tyg. w podgrupie młodzieży .....</b>	<b>76</b>

---

<b>Tabela 17. Odpowiedź SALT w 48 tyg. – estymowany wskaźnik odpowiedzi .....</b>	<b>76</b>
<b>Tabela 18. Redukcja wyniku SALT o 50% względem wartości początkowej w 48 tyg. ...</b>	<b>76</b>
<b>Tabela 19. Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej w 24 tyg. ....</b>	<b>77</b>
<b>Tabela 20. Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej w 48 tyg. ....</b>	<b>78</b>
<b>Tabela 21. Odpowiedź SALT w 96 tyg. ....</b>	<b>79</b>
<b>Tabela 22. Odpowiedź SALT – 96 tyg. ....</b>	<b>80</b>
<b>Tabela 23. Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C – estymowany wskaźnik odpowiedzi .....</b>	<b>84</b>
<b>Tabela 24. Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w podgrupie młodzieży .....</b>	<b>84</b>
<b>Tabela 25. Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 48 tyg. ....</b>	<b>85</b>
<b>Tabela 26. Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 48 tyg. w podgrupie młodzieży ...</b>	<b>85</b>
<b>Tabela 27. Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 48 tyg. – estymowany wskaźnik odpowiedzi .....</b>	<b>85</b>
<b>Tabela 28. Odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C w 96 tyg. ....</b>	<b>86</b>
<b>Tabela 29. Odpowiedź wg kwestionariusza AAPPO .....</b>	<b>89</b>
<b>Tabela 30. Zmiana wyniku kwestionariusza AAPPO względem wartości początkowej (domeny objawów emocjonalnych oraz ograniczeń aktywności fizycznej) .....</b>	<b>90</b>
<b>Tabela 31. Ocena włosów brwi i rzęs – estymowany wskaźnik odpowiedzi .....</b>	<b>91</b>
<b>Tabela 32. Ocena włosów brwi i rzęs w podgrupie młodzieży .....</b>	<b>91</b>
<b>Tabela 33. Ocena włosów brwi i rzęs w 48 tyg. – estymowany wskaźnik odpowiedzi ..</b>	<b>92</b>
<b>Tabela 34. Ocena włosów brwi i rzęs w 48 tyg. w podgrupie młodzieży .....</b>	<b>92</b>
<b>Tabela 35. Ocena włosów brwi i rzęs w 48 tyg. ....</b>	<b>93</b>

---

---

<b>Tabela 36. Odpowiedź wg kwestionariusza P-Sat .....</b>	<b>94</b>
<b>Tabela 37. Profil bezpieczeństwa ogółem – 24 tyg.....</b>	<b>96</b>
<b>Tabela 38. Profil bezpieczeństwa ogółem – 48 tyg.....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 39. Profil bezpieczeństwa ogółem – 96 tyg.....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 40. Częstość występowania TEAE – 24 tyg.....</b>	<b>100</b>
<b>Tabela 41. Częstość występowania TEAE – 48 tyg.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabela 42. Częstość występowania TEAE – 96 tyg.* .....</b>	<b>104</b>
<b>Tabela 43. Częstość występowania AE specjalnego zainteresowania – 24 tyg.....</b>	<b>105</b>
<b>Tabela 44. Częstość występowania AE specjalnego zainteresowania – 48 tyg.....</b>	<b>106</b>
<b>Tabela 45. Częstość występowania AE specjalnego zainteresowania – 96 tyg.....</b>	<b>106</b>
<b>Tabela 46. Odpowiedź SALT dla porównania RIT 50 mg vs PLC w 24 tyg. ....</b>	<b>110</b>
<b>Tabela 47. Odpowiedź SALT dla porównania BAR 4 mg vs PLC w 24 tyg. ....</b>	<b>111</b>
<b>Tabela 48. Odpowiedź SALT w 24 tyg. – porównanie pośrednie: RIT vs BAR 4 mg ....</b>	<b>112</b>
<b>Tabela 49. Odpowiedź SALT w 34/36 tyg. – zestawienie wyników RIT 50 mg względem BAR 4 mg i 2 mg .....</b>	<b>115</b>
<b>Tabela 50. Profil bezpieczeństwa ogółem – zestawienie dla RIT 48 tyg. vs BAR 52-54 tyg.....</b>	<b>117</b>
<b>Tabela 51. Częstość występowania AE specjalnego zainteresowania – zestawienie dla RIT 48 tyg. vs BAR 52-54 tyg. ....</b>	<b>118</b>
<b>Tabela 52. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lekiem Litfulo® .....</b>	<b>126</b>
<b>Tabela 53. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych ritlecytynibem .....</b>	<b>130</b>

---



---

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	144
Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	145
Tabela 56. Strategia wyszukiwania dla glikokortykosteroidów w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	146
<b>Tabela 57. Strategia wyszukiwania dla cyklosporyny w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>147</b>
<b>Tabela 58. Strategia wyszukiwania dla metotreksatu w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 59. Strategia wyszukiwania dla azatiopryny w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 60. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....</b>	<b>150</b>
Tabela 61. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....	155
Tabela 62. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	157
<b>Tabela 63. Odpowiedź SALT dla porównania BAR 2 mg vs PLC w 24 tyg. ....</b>	<b>175</b>
<b>Tabela 64. Odpowiedź SALT w 24 tyg. – porównanie pośrednie : RIT vs BAR 2 mg... 176</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 65. Odpowiedź SALT dla BAR 4 mg w 36 tyg. ....</b>	<b>178</b>
<b>Tabela 66. Odpowiedź SALT dla BAR 2 mg w 36 tyg. ....</b>	<b>178</b>
Tabela 67. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA.....	179
Tabela 68. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatora wg PRISMA .....	182
Tabela 69. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla GKS, CYKLO, AZA, MTX.....	187

---

---

Tabela 70. Kryteria Cook.....	190
Tabela 71. Skala AMSTAR 2.....	190
Tabela 72. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	191
Tabela 73. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	192
<b>Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)</i> .....</b>	<b>192</b>
Tabela 75. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	194
Tabela 76. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	195
Tabela 77. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	196
Tabela 78. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	196

---

## 15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla interwencji .....	25
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatora .....	29
Rysunek 3 Schemat metodyki badania ALLEGRO 2b/3 .....	37
<b>Rysunek 4. Graficzne przedstawienie wielokrotnego testowania hipotez w badaniu ALLEGRO 2b/3.....</b>	<b>66</b>
<b>Rysunek 5 Częstość występowania odpowiedzi SALT<math>\leq</math>20 i SALT<math>\leq</math>10 w badaniu ALLEGRO 2b/3.....</b>	<b>77</b>
<b>Rysunek 6. Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej w podgrupie młodzieży w badaniu ALLEGRO 2b/3.....</b>	<b>78</b>
Rysunek 7. Częstość występowania odpowiedzi SALT $\leq$ 20 w badaniu ALLEGRO LT* .....	81
Rysunek 8. Częstość występowania odpowiedzi SALT $\leq$ 10 w badaniu ALLEGRO LT* .....	82
Rysunek 9. Częstość występowania odpowiedzi SALT $\leq$ 20 i SALT $\leq$ 10 w podgrupie młodzieży w badaniu ALLEGRO LT.....	83
Rysunek 10. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kwestionariusza PGI-C w badaniu ALLEGRO LT* .....	87
Rysunek 11 Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej w podgrupie młodzieży w badaniu ALLEGRO 2b/3.....	88
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla glikokortykosteroidów .....	151
Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla cyklosporyny.....	152
Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla metotreksatu.....	153

---

Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla azatiopryny .....	154
<b>Rysunek 16 Ocena SALT<math>\leq</math>10 w czasie 24 tyg. – porównanie RIT vs PLC z badania <i>ALLEGRO 2b/3</i>.....</b>	<b>174</b>

---

## 16. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
APD Litfulo®	Analiza problemu decyzyjnego, Litfulo® (ritlecetynib) w leczeniu łysienia plackowatego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
ChPL Litfulo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Litfulo® <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 05.03.2024 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 28.03.2024 r.)
Higgins 2023	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated 08.2023). Cochrane, 2023. <a href="https://training.cochrane.org/handbook/current">https://training.cochrane.org/handbook/current</a> (data dostępu: 28.03.2024 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
PRISMA 2020	PRISMA Statement, <i>PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources</i> , <a href="http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram">http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram</a> , (data dostępu: 13.03.2024 r.)
Rakowska 2023	Rakowska A., Rudnicka L., Olszewska M. i in., Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. Diagnosis and severity assessment, <i>Dermatol Rev</i> 2023, 110: 89-100
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rudnicka 2024	Rudnicka L, Olszewska M., A ranking of treatment efficacy in alopecia areata is not possible without head- to- head studies. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2024, 38: 786–787
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Stanowisko konsensusu europejskich ekspertów 2024	Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R i in. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2024.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wells 2009	Wells GA, Sultan SA, Chen L, i in., Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<b>Badania włączone do analizy</b>	
Gupta 2022	Gupta AK., Wang T., Polla Ravi S. i in. Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(4):666-679
Guttman-Yassky 2022	Guttman-Yassky E., Ito T., Jabbari A. i in. Clinical efficacy of the oral JAK3/TEC inhibitor ritlecitinib (PF-06651600) and patients' perception of improvement in alopecia areata: results from the ALLEGRO Phase 2b/3 trial. J. Clin. Aesthetic Dermatol. 2022;15(4 SUPPL 1):S20
Hordinsky 2023	Hordinsky M., Hebert AA., Gooderham M. i in. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatr Dermatol. 2023;40(6):1003-1009
Husein-EIAhmed 2024	Husein-EIAhmed H., Husein-EIAhmed S. Comparative efficacy of oral Janus kinase inhibitors and biologics in adult alopecia areata: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024; PMID: 38279559
King 2023	King B., Zhang X., Harcha WG. i in. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. Lancet. 2023; 6;401(10387):1518-1529
King 2023a	King B., Mostaghimi A., Shimomura Y. i in. Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. Br J Dermatol. 2023 10;188(2):218-227
King 2023b	King B., Mirmirani P., Lo Siccio K. i in. Patterns of clinical response in patients with alopecia areata (AA) treated with ritlecitinib in the ALLEGRO phase 2b/3 and ongoing, phase 3, ALLEGRO-LT studies. Journal of Investigative Dermatology. 2023; 143 (11):S344
King 2022	King B., Ohshima M., Kwon O. i in. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. N Engl J Med. 2022;386(18):1687-1699
Piliang 2024_ab	Piliang M., Soung J., Brett King B. i in., Long-Term Efficacy of Ritlecitinib up to Month 24 From the ALLEGRO Phase 2b/3 and Long-Term Phase 3 Clinical Studies in Alopecia Areata, Presented at the Winter Clinical Dermatology Conference - Hawaii® 2024
Sinclair 2022	Sinclair R., Mesinkovska N. Improvement in patient-reported hair loss outcome measures in patients with alopecia areata treated with ritlecitinib: 48-week results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology; 2022; 87(3):AB69
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports 2024	European database of suspected adverse drug reaction reports, Litfulo®, 2024, <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> (data dostępu 28.03.2024 r.)
ChPL Litfulo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Litfulo®, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 05.03.2024 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EPAR 2023	European Medicines Agency Assessment, EMEA/H/C/006025/0000 report Litfulo International non-proprietary name: ritlecitinib <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/litfulo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/litfulo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 07.03.2024 r.)
FDA 2023	Highlights of prescribing information, Litfulo™ (ritlecitinib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2023, 06.2023
WHO UMC 2024	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 28.03.2024 r.)