



IGNORANTIA NOCET

Litfulo[®] (ritlecytynib) w leczeniu łysienia plackowatego

Analiza problemu decyzyjnego
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

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

Warszawa, 16.12.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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 problemu decyzyjnego* 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"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna; • Opis finansowania; • Opis wyboru komparatora; • Opis zagranicznych rekomendacji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis wytycznych; • Opis komparatora; • Opis efektów zdrowotnych; • Opis zagranicznych rekomendacji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna; • Opis problemu zdrowotnego; • Opis epidemiologii; • Opis wytycznych; • Opis finansowania; • Opis wyboru komparatora; • Opis zagranicznych rekomendacji.

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

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	9
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogenezę	13
3.4. Rozpoznawanie.....	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	16
3.5.2. Rokowanie i powikłania	17
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	18
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	20
3.6.1. Epidemiologia	20
3.6.2. Obciążenie chorobą	21
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych	24
3.7.2. Finansowanie opcji terapeutycznych w Polsce	34
4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	38

5. Interwencja – ritlecytyrib	41
5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ritlecytyribu	43
6. Komparatory	48
6.1. Wybór komparatora.....	48
6.2. Komparator – barycytyrib	53
7. Efekty zdrowotne	55
8. Rodzaj i jakość dowodów	58
8.1. Kierunki analiz – PICOS.....	59
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	62
9. Załączniki	63
9.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów.....	63
10. Spis tabel	65
11. Spis rysunków	66
12. Bibliografia	67

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	łac. <i>alopecia areata</i> – łysienie plackowate
AAPPO	ang. <i>Alopecia Areata Patient Priorities Outcome</i> – kwestionariusz oceniający priorytetowe punkty końcowe u chorego na AA
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
AAS	ang. <i>Alopecia Areata Scale</i> – skala do oceny nasilenia łysienia plackowatego
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASMR	fr. <i>amelioration du service medical rendu</i> – poprawa w zakresie korzyści medycznych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BAD	ang. <i>British Association of Dermatology</i> – Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologiczne
BAR	barycetytib
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EBA	ang. <i>eyebrow assessment</i> – skala do oceny stanu brwi
ELA	ang. <i>eyelash assessment</i> – skala do oceny stanu rzęs
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
GB-A	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – kinazy janusowe
NK	ang. <i>natural killers</i> – naturalni zabójcy
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MIF	ang. <i>macrophage migration inhibitory factor</i> – czynnik hamujący migrację makrofagów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Narodowy System Opieki Zdrowotnej w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGI-C	ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> – formularz oceny ogólnego odczucia zmiany
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

Skrót	Rozwinięcie
RIT	ritlecytytib
RDTL	Ratunkowy Dostęp Do Technologii Lekowych
SALT	ang. <i>Severity of Alopecia Tool</i> – wskaźnik oceny nasilenia łysienia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SMR	fr. <i>service medical rendu</i> – korzyści medyczne
STAT	ang. <i>signal transducer and activator of transcription</i> – białka przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję
TEC	ang. <i>tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma</i> – kinazy tyrozynowe ulegające ekspresji w raku wątrobowokomórkowym

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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 γ (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 i IL-21) poprzez zależne od JAK3 receptory wspólnego łańcucha γ . Ponadto ritlecytytib hamuje rodzinę kinaz TEC, co skutkuje zmniejszoną aktywnością cytolityczną komórek NK i limfocytów T CD8+.

Dawkowanie: Zgodnie 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.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Łysienie plackowate to choroba w sposób znaczny upośledzająca jakość życia. Jest ona związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia lęku i depresji. Widoczne objawy choroby wpływają na podejmowanie decyzji życiowych, w tym decyzji dotyczących edukacji czy kariery zawodowej. Zmiana wyglądu związana z utratą włosów prowadzi również do stygmatyzacji chorych, problem ten dotyczy szczególnie dzieci i młodzieży oraz kobiet.

Aktualnie w leczeniu AA jedynym finansowanym ze środków publicznych w Polsce leczeniem są leki podawane poza zarejestrowanym wskazaniem, tj. GKS o działaniu układowym, cyklosporyna, metotreksat czy azatiopryna. Opcjonalnie można też zastosować immunoterapię kontaktową, która jest dostępna w Polsce wyłącznie poprzez import docelowy. Niemniej jednak zwraca się uwagę, że **odpowieź 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. Co więcej, profil bezpieczeństwa niektórych terapii stosowanych w AA ogranicza ich zastosowanie. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe i leki immunosupresyjne mogą być stosowane przy utracie włosów na większej powierzchni i w przypadku epizodów trwających dłużej niż 6 miesięcy, ale nie zaleca się ich długotrwałego stosowania ze względu na istotne zdarzenia niepożądane (zwiększone ryzyko osteoporozy, zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zaburzeń odpowiedzi immunologicznej).

Obecnie zarejestrowane są 2 terapie celowane zatwierdzone do stosowania w ciężkich przypadkach AA – barycetytib i ritlecytytib. Barycetytib przeznaczony jest wyłącznie do stosowania u osób dorosłych. Natomiast ritlecytytib 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.

Dostęp do terapii specjalistycznych zatwierdzonych w tym wskazaniu jest jednak utrudniony, między innymi ze względu na brak ich refundacji.

Produkt leczniczy Litfulo® jako inhibitor JAK3 i rodziny kinaz TEC (czynniki zaangażowanych w regulację odpowiedzi immunologicznej w AA), charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i potwierdzoną

skutecznością. Co więcej, jest to jedyny lek o rejestracji w populacji pediatrycznej (powyżej 12. roku życia). W związku z tym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

KOMPARATOR

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

- w populacji dorosłych chorych:
 - barycytyrib;
- w populacji dorosłych oraz chorych od 12 r.ż.:
 - brak leczenia farmakologicznego.

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.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Litfulo® (ritlecytyrib) stosowanego w leczeniu łysienia plackowatego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);

-
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Litfulo® jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej [ChPL Litfulo®].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Litfulo®.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Litfulo® (ritlecytynibu) w ramach Programu Lekowego, co pozwoli na systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Wnioskowane wskazanie zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego szczegółowymi zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Łysienie plackowate (ang. *alopecia areata*, AA) to choroba autoimmunologiczna, w przebiegu której wskutek odpowiedzi limfocytów T nakierowanej na antygeny mieszków włosowych występuje niebliznowaciejąca utrata włosów, bez uszkodzenia mieszka włosowego. Najczęściej łysienie w pierwszej kolejności dotyka skalpu, ale może pojawić się także na innych owłosionych częściach ciała [Pratt 2017, PTD 2023a]. Może mieć ono charakter przewlekły lub epizodyczny, a ponieważ mieszki włosowe nie tracą zdolności do regeneracji, możliwa jest remisja i odrost włosa [Lintzeri 2022, Pratt 2017, PTD 2023a].

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów zdrowotnych ICD-10, AA określa się kodem ICD-10: L63 [Klasyfikacja ICD-10].

W klasyfikacji AA ze względu na lokalizację oraz wzór łysienia wyróżnia się kilka typów AA, w tym jednoogniskowe, wielogniskowe, całkowite, uogólnione czy rozlane [PTD 2023a]. Szczegółowy opis podziału typów AA według obrazu klinicznego został zaprezentowany w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Typy AA według prezentacji klinicznej

Wariant AA	Definicja
Ogniskowe (<i>focal</i>)	Jedno ognisko łysienia na owłosionej skórze głowy
Wielogniskowe (<i>multifocal</i>)	Wiele oddzielnych lub połączonych ognisk łysienia owłosionej skóry głowy
Całkowite (<i>totalis</i>)	Całkowita lub niemal całkowita utrata włosów na owłosionej skórze głowy (>75%)
Uogólnione (<i>universalis</i>)	Całkowita lub niemal całkowita utrata włosów na powierzchniach poza owłosioną skórą głowy (brwi, rzęsy, broda, klatka piersiowa, owłosienie pachowe i łonowe)
Rozlane (<i>diffuse</i>)	Rozproszona całkowita utrata włosów z krótkimi, zminiaturyzowanymi włoskami odrastającymi, bez zajęcia paznokci
Wężykowate (<i>ophiasis</i>)	Utrata włosów w postaci pasm na obwodzie głowy, na granicy kości skroniowej i potylicznej
<i>Sisapho</i>	Łysienie w części centralnej głowy bez zajęcia lokalizacji obwodowej
<i>Incognita</i>	Łysienie głównie w obszarach androgenozależnych. W związku z brakiem typowych dla AA ognisk zapalnych i odmiennym obrazem trychoskopowym klasyfikowanie tego schorzenia jako AA jest kontrowersyjne.
Łysienie w innych lokalizacjach	Może wystąpić tylko poza owłosioną skórą głowy (brwi, rzęsy, broda, klatka piersiowa, owłosienie pachowe i łonowe)

Źródło: opracowanie własne na podstawie Pratt 2017, PTD 2023a

Łysienie plackowate można podzielić także w zależności od wieku ujawnienia się choroby na:

- łysienie typu 1, charakteryzujące się:
 - wczesnym ujawnieniem się choroby;
 - często pozytywnym wywiadem rodzinnym;
 - umiarkowanym lub ciężkim nasileniem zmian;
 - dużą tendencją do nawrotów.
- łysienie typu 2, charakteryzujące się:
 - późnym ujawnieniem się choroby (po 50 r.ż.);
 - przeważnie negatywnym wywiadem rodzinnym;
 - łagodnymi zmianami;
 - niewielką tendencją do nawrotów [PTD 2023a].

3.3. Etiologia i patogeneza

W rozwoju włosa wyróżnia się 3 podstawowe fazy – anagen, katagen i telogen. W anagenie, trwającym zazwyczaj kilka lat, obserwowany jest aktywny wzrost włosa. Następnie, w katagenie, podziały komórek są zahamowywane na okres około 3 tygodni, a bliższy koniec włosa ulega keratynizacji przy jednoczesnej apoptozie dolnej części mieszka. Telogen trwa nawet kilka miesięcy i jest fazą spoczynku między regresją mieszka a rozpoczęciem kolejnej fazy anagenu [Pratt 2017].

U chorych na AA następuje zahamowanie fazy anagenu i przedwczesne przejście w fazę telogenu, które skutkuje zwężeniem łodygi włosa i w końcu złamaniem w miejscu zwężenia [PTD 2023a, Pratt 2017].

W zdrowym mieszkcu włosowym aktywność autoimmunologiczna jest zmniejszona poprzez wzmocnienie supresji odpowiedzi układu odpornościowego w jego okolicy. Następuje to wskutek działania ścieżki zmniejszającej aktywność komórek CD8⁺ oraz komórek NK (ang. *natural killer*), w którą zaangażowany jest główny układ zgodności tkankowej (MHC) klasy I i II [Minokawa 2022].

Warto wspomnieć także o istotnej roli, jaką w regulacji odpowiedzi zapalnej w okolicy mieszków pełnią szlaki sygnałowe JAK-STAT (kinazy janusowe-białka przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję) [Dillon 2021]. Szlaki JAK/STAT umożliwiają przekazanie informacji ze środowiska zewnątrzkomórkowego do jądra komórek odpornościowych i regulację odpowiedzi immunologicznej. Enzymy JAK mają za zadanie umożliwić aktywację STAT i zaangażować komórki układu immunologicznego do wytwarzania cytokin. Nadmierna aktywność cytokin może spowodować przewlekłe zapalenie charakterystyczne dla chorób autoimmunologicznych. Dodatkowo, kinazy tyrozynowe ulegające ekspresji w raku wątrobowokomórkowym (TEC), uczestniczą w szlakach przekazywania sygnałów przez limfocyty B i T, regulując procesy immunologiczne [Ramírez-Marín 2022].

Sugeruje się, że u chorych na AA występuje zaburzenie tych mechanizmów supresji oraz regulacji odpowiedzi immunologicznej, przez co w okolicy mieszków włosowych obserwowane są nacieki komórek zapalnych i zaburzenie procesu wzrostu włosa [Minokawa 2022, Ramírez-Marín 2022].

Łysienie plackowate jest często identyfikowane rodzinnie, natomiast nie zostało powiązane z jednym genem [Jabbari 2013, PTD 2023a]. U większości chorych nie ma oczywistego

wyjaśnienia pojawienia się AA, mimo wielu czynników środowiskowych, zarówno fizycznych, jak i psychospołecznych rozważanych jako możliwe czynniki stanowiące przyczyny występowania tej choroby [Pratt 2017].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie AA powinno składać się z badania podmiotowego oraz dokładnej oceny stanu skóry głowy, twarzy i całego ciała, w tym również paznokci. Dodatkowo, należy wykonać dermatoskopię (trichoskopię) i test pociągania włosów. Jeśli powyższe testy nie pozwalają na stwierdzenie rozpoznania, należy przeprowadzić biopsję skalpu, badanie mykologiczne lub badanie serologiczne w celu wykluczenia innych chorób autoimmunologicznych czy zakażeń [Lintzeri 2022, PTD 2023a].

Szczegóły dotyczące poszczególnych kroków w diagnozie AA są przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Etapy rozpoznania w przebiegu AA

Etap rozpoznania	Opis
Badania podmiotowe	<p>W analizie historii medycznej chorego należy zwrócić uwagę na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek, w którym ujawniła się choroba; • przebieg choroby (w tym poprzednie epizody, długość epizodów i objawy, takie jak świąd czy parestezja); • historię chorób autoimmunologicznych lub zapalnych, w tym atopii, współistniejących chorób autoimmunologicznych (np. chorób tarczycy, chorób zapalnych jelit), nawracających zakażeń lub ognisk zapalnych; • niedawne lub obecne terapie miejscowe lub ogólnoustrojowe; • pozytywny wywiad rodzinny związany z AA lub innymi chorobami autoimmunologicznymi.
Badania przedmiotowe	<p>Obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • makroskopową ocenę stanu skóry (zwłaszcza obszarów pokrytych włosami) i paznokci oraz określenie schematu utraty włosów i zajętych obszarów; • identyfikację możliwych blizn, łusek, grudek rumieniowych, krost lub strupów w celu wykluczenia innego rozpoznania.
Dermatoskopia (trichoskopia)	<p>Umożliwia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozróżnienie łysienia bez bliznowacenia i z bliznowaceniem; • ocenę stopnia zaawansowania choroby; • identyfikację charakterystycznych zmian takich jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ żółte kropki (ujścia mieszków włosowych, w których gromadzą się masy keratynowe i łój); ○ czarne kropki; ○ włosy złamane; ○ włosy wykrzyknikowe; ○ włosy trójkątne; ○ włosy zwężone.

Etap rozpoznania	Opis
Testpociągania włosów	Pomocny w diagnozie różnicowej i określeniu aktywności choroby. Pasma około 50-60 włosów jest mocno chwytań blisko skóry głowy i ciągnięte ze średnią siłą w kierunku wzrostu. Test jest wykonywany na granicy ogniska i w części niezajętej łysieniem. Wynik testu wskazuje aktywne AA, kiedy ≥10% włosów zostało wyciągniętych. Pozytywny wynik testu na obszarze niezajętym może wskazywać na postępowanie choroby.
Trychogram	<p>Nie jest pomocny w rozpoznaniu AA, jednak umożliwia zaobserwowanie włosów wykrzyknikowych, żółtych i czarnych kropek, włosów trójkątnych, złamanych czy zwężonych.</p> <p>Najbardziej znanym objawem trychoskopowym łysienia plackowatego są włosy wykrzyknikowe charakteryzujące się krótkimi łodygami o szerokim i ciemnym dystalnym końcu. Są wynikiem dystroficznego mechanizmu utraty włosów; obecność włosów wykrzyknikowych na obrzeżu ogniska łysienia świadczy o aktywności choroby.</p>
Biopsja	<p>Jest zalecana zwłaszcza, jeśli łysienie bliznowaciejące nie zostało wykluczone, pojedyncze ognisko jest niepodatne na leczenie lub w celu rozpoznania różnicowego rozlanego AA. Biopsja wycinka skalpu powinna być wykonana na granicy ogniska, poza obszarem łysienia androgenowego. Obraz jest zależny od aktywności choroby na etapie biopsji.</p> <p>Obraz w fazie ostrej AA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilone nacieki limfocytów (głównie T, w tym CD4+ i CD8+) zlokalizowane wokół opuszek mieszków włosowych w anagenie lub w katagenie; • możliwa obecność eozynofiliów, mastocytów oraz komórek plazmatycznych; • włosy przechodzące w fazę katagenu lub telogenu. <p>Obraz w przewlekłym AA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • większość mieszków włosowych jest w fazie katagenu lub telogenu; • obecność zminiaturyzowanych mieszków włosowych; • może być zaobserwowana zwiększona liczba pustych mieszków włosowych, odpowiadająca całkowitej utracie włosów; • możliwe czopy keratynowe w pustych ujściach mieszków włosowych, wskazujące na brak odrostu włosów.

Zródło: opracowanie własne na podstawie Lintzeri 2022, PTD 2023a

Rozpoznanie różnicowe u dorosłych obejmuje między innymi łysienie bliznowaciejące, w tym liszaj płaski mieszkowy czy toczeń rumieniowaty ogniskowy. Dodatkowo, należy wykluczyć toczeń rumieniowaty układowy, w którego przebiegu może wystąpić łysienie ogniskowe, a także mniej częste przyczyny występowania łysienia, takie jak przerzuty nowotworów do skóry głowy, łysienie występujące wskutek ucisku czy dysestezji skalpu. Diagnostyka różnicowa powinna być dodatkowo prowadzona wśród dorosłych i młodzieży z uwzględnieniem takich chorób jak mucynoma mieszkowa, łysienie telogenowe, łysienie syfilityczne oraz łysienie polekowe. U dzieci należy zwrócić uwagę na grzybicę skóry głowy, zespół luźnych włosów anagenowych, trichotillomanię, łysienie telogenowe, łysienie trójkątne skroniowe i wrodzoną hipotrychozę [Lintzeri 2022, PTD 2023a].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Łysienie plackowate ma szeroki obraz kliniczny, który może znacznie różnić się pomiędzy chorymi, a nawet wewnątrzsobniczo [Lintzeri 2022]. Może mieć charakter przewlekły lub epizodyczny [PTD 2023a]. Epizod AA może być klasyfikowany jako ostry, samoograniczający się i trwać do 6 miesięcy lub przewlekły – trwający powyżej 6 miesięcy [Ramos 2020].

Często na początku przebiegu choroby pojawia się jedno ognisko łysienia, które może stopniowo się powiększać. Następnie ogniska łysienia mogą pojawić się także w innych lokalizacjach i zlewać się. Ryzyko rozwoju AA do postaci całkowitej lub uogólnionej dotyczy około 7-12% chorych [PTD 2023a]. Możliwa jest remisja i częściowy lub całkowity odrost włosów. Skóra w obrębie zmian jest gładka, nienaruszona. Może być wyczuwalny obrzęk, jednak bez oznak stanu zapalnego [Lintzeri 2022]. Obraz kliniczny AA różni się w zależności od typu choroby (szczegółowy opis został przedstawiony w rozdziale 3.2.).

Stosunkowo częstym objawem AA są zmiany w płytkach paznokciowych. Częstość występowania tych zmian zawiera się w przedziale od 7% do ponad 60%, jednak średnio obserwuje się je u 30% chorych (częściej u dzieci) [Lintzeri 2022]. Mogą przyjąć formę zgłębień, trachyonychii (szorstkości paznokcia z podłużnymi prążkami), czerwonego koloru obłączka (dystalnej części macierzy paznokcia), całkowitej onycholizy (oddzielenia płytki paznokcia od łożyska) czy onychomadezy (złuszczenia). Pośród rzadszych nieprawidłowości związanych ze stanem paznokci obserwuje się koilonychię (paznokcie łyżeczkowate), brunatne zabarwienie płytki oraz hiperkeratozę [PTD 2023a].

W przebiegu AA obserwowano także występowanie takich objawów jak zespół suchego oka, zmiany w nabłonku barwnikowym siatkówki, zmiany w dnie oka i miejscowe zmętnienia soczewki, które prawdopodobnie nie wpływały na ostrość widzenia ani nie były związane ze stopniem zaawansowania choroby [Lintzeri 2022].

Dodatkowo, chorych na AA charakteryzuje wyższa częstość występowania chorób tarczycy, w tym woli guzowatych, choroby Gravesa-Basedowa i choroby Hashimoto [PTD 2023a].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie

Łysienie plackowate jest chorobą przewlekłą cechującą się nieprzewidywalnym i różnorodnym przebiegiem. Możliwe są jej remisje, nawroty, ale też nieustająca utrata włosów [Lintzeri 2022]. Z czasem potencjał remisji w AA maleje, jednak zdolność mieszka włosowego do regeneracji zostaje zachowana, co pozwala na potencjalną regenerację włosów po ustąpieniu stanu zapalnego [Pratt 2017]. Po pierwszym epizodzie choroby około 50% osób samoistnie wyzdrowieje w czasie jednego roku, jednak odsetek nawrotów wynosi aż 85%, a w długotrwałej obserwacji sięga 100% [Lintzeri 2022].

Głównym czynnikiem prognostycznym jest stopień utraty włosów – im poważniejsza utrata włosów podczas epizodu, tym rokowanie jest gorsze [Tosti 2006].

Rozpoznanie AA całkowitego, uogólnionego oraz wężkowatego wiąże się z niekorzystnym rokowaniem (wolne tempo odrastania włosów, oporność na leczenie i wysoki wskaźnik nawrotów). Dodatkowo, obecność zmian struktury paznokci zwiększa ryzyko AA całkowitego lub uogólnionego [Lintzeri 2022].

Początek AA w młodszym wieku jest związany z gorszym przebiegiem choroby oraz słabym rokowaniem. Z kolei rozpoczęcie choroby w starszym wieku – z chorobą o mniejszym nasileniu, a także niższym wskaźnikiem nawrotów [Lintzeri 2022, Tosti 2006]. Oporność na leczenie, długie odstępy pomiędzy epizodami i uporczywa utrata włosów są związane z negatywnymi rokowaniami. Rozlane AA i AA *incognita* mają lepsze rokowania niż wielogniskowe AA i charakteryzują się nawrotami o mniejszej częstotliwości [Lintzeri 2022].

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku AA, współistnienie chorób autoimmunologicznych, atopowych i zespołu Downa także są związane z cięższym przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem [Lintzeri 2022].

Powikłania

Łysienie plackowate jest powiązane z licznymi chorobami współistniejącymi, które mogą wystąpić nawet u 60% chorych [Laitinen 2020]. Liczne choroby autoimmunologiczne, takie jak choroby tarczycy, cukrzyca, choroba zapalna jelit, toczeń rumieniowaty, bielactwo nabyte, łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stanów czy łuszczycowe zapalenie stawów zostały powiązane z AA [Huang 2013, Lee 2019a, Lintzeri 2022].

Dodatkowo, wśród chorych na AA, w porównaniu do zdrowych chorych, bardziej prawdopodobny jest rozwój łyszaja płaskiego. Choroby atopowe takie jak zapalenie zatok, astma, nieżyt nosa czy atopowe zapalenie skóry, również są częstsze u chorych na AA i mogą być związane z bardziej zaawansowaną utratą włosów w przebiegu tej choroby [Pratt 2017].

Wśród chorych na AA obserwuje się częstsze niż w populacji ogólnej występowanie chorób serca i chorób metabolicznych, takich jak nadciśnienie samoistne, hiperlipidemia, cukrzyca, zespół metaboliczny, choroba wieńcowa, migotanie przedsionków i udar mózgu. U chorych na AA może wystąpić zwiększenie poziomu biomarkerów ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaburzenia te są poważniejsze w przypadku łysienia plackowatego w porównaniu z łuszczycą czy atopowym zapaleniem skóry. Według niektórych ekspertów zmiany te mogą być częściowo spowodowane stosowaniem glikokortykosteroidów układowych [PTD 2023a]. W populacji chorych z łysieniem plackowatym wykazano również istotnie statystycznie częstsze występowanie chorób o podłożu alergicznym, tj. astmy, atopowego zapalenia skóry, alergicznego nieżytu nosa oraz alergicznego zapalenia spojówek [PTD 2023a].

Poza wyżej wymienionymi powikłaniami, istotnym czynnikiem w AA jest obciążenie psychospołeczne, które może skutkować wystąpieniem lęku, depresji, zaburzeń emocjonalnych i obniżenia jakości snu [PTD 2023a].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

W celu monitorowania postępów choroby wykorzystuje się dedykowane skale oceny. Głównym wskaźnikiem wykorzystywanym do oceny leczenia AA jest wskaźnik oceny nasilenia łysienia (SALT, ang. *Severity of Alopecia Tool*).

Wskaźnik SALT został stworzony przez *National AA Foundation*, w celu ilościowej oceny dotkliwości AA na podstawie analizy czterech obszarów skóry głowy. Tylna powierzchnia głowy odpowiada 24% całkowitej powierzchni skóry głowy, skóra na szczycie głowy – 40%, a powierzchnia każdego z boków głowy – po 18%. W celu obliczenia całkowitego wskaźnika SALT sumuje się procentową utratę włosów na każdym z tych czterech obszarów, ważonych według odpowiadających im powierzchni [Wyrwich 2022]. Wartość SALT 20 lub niższa (odpowiadająca 20% lub mniejszej utracie owłosienia) oznacza łagodne nasilenie AA, a wartość 50 lub większa (odpowiadająca 50% lub większej utracie owłosienia) oznacza ciężkie nasilenie choroby. Zakres wartości pomiędzy 21 i 49 jest charakterystyczny dla umiarkowanego AA [PTD 2023a].

Zwykle jako cel terapeutyczny dla chorych na AA o umiarkowanym i ciężkim nasileniu określone jest osiągnięcie SALT 20, natomiast coraz częściej SALT 10 lub poprawa w SALT o 90% są uznawane za wskaźniki oczekiwanej skuteczności leczenia. Docelowo w leczeniu chorych na AA oczekiwana jest istotna poprawa w wyniku SALT [PTD 2023b].

Warto wspomnieć również o skali służącej do oceny nasilenia łysienia plackowatego (AAS, ang. *Alopecia Areata Scale*). W AAS wyróżnia się 3 stopnie nasilenia AA, a poza SALT uwzględnia się także dodatkowe kryteria, takie jak utrata brwi bądź rzęs, niesatysfakcjonująca odpowiedź na leczenie trwające co najmniej 6 miesięcy, rozlany, wielogniskowy test pociągania włosów oraz znaczący wpływ stanu chorego na kondycję psychiczną oraz relacje z otoczeniem (Tabela 3) [PTD 2023a].

Wśród narzędzi używanych do raportowania stanu zdrowia przez chorego \ można wyróżnić również kwestionariusz oceniający priorytetowe punkty końcowe u chorego na AA (AAPPO, ang. *Alopecia Areata Patient Priorities Outcome*), który obejmuje 11 domen związanych z przebiegiem AA. W kwestionariuszu zawarto 4 domeny umożliwiające ocenę stopnia utraty włosów (w tym skóry głowy, brwi, rzęs oraz ciała) w skali od 0 (brak utraty włosów) do 4 (całkowita utrata włosów). Dodatkowo, 4 domeny umożliwiają ocenę objawów emocjonalnych (świadomość, zażenowanie, smutek, frustrację) na 5-cio punktowej skali częstości odczuwania od „nigdy” do „zawsze”. Z kolei ograniczenia aktywności są analizowane w 3 domenach (w tym ograniczenie aktywności na świeżym powietrzu, ograniczenie ćwiczeń oraz ograniczenie interakcji z innymi) na 5-cio stopniowej skali, obejmującej zakres odpowiedzi od „braku ograniczenia” do „całkowitego ograniczenia aktywności” [Wyrwich 2022].

W badaniach klinicznych używany jest również formularz oceny ogólnego odczucia zmiany (PGI-C, ang. *Patient Global Impression of Change*). Wskaźnik ten opiera się na odpowiedzi chorego na temat jego subiektywnej oceny zmiany nasilenia AA (poprawy lub pogorszenia) w czasie. Zadaniem chorego jest ocena leczenia z uwzględnieniem 7-stopniowej skali, obejmującej zakres odpowiedzi od silnej poprawy do silnego pogorszenia. Uzyskanie odpowiedzi ocenia się jako umiarkowana poprawa lub silna poprawa [EMA 2023].

W poniższej tabeli zestawiono kryteria klasyfikacji wskaźnika SALT oraz skali AAS.

Tabela 3.
Charakterystyka kryteriów skali AAS oraz wskaźnika SALT

Skala	Nasilenie AA	Wskaźnik SALT
1	Łagodne	≤20 (≤20% utraty włosów)
2	Umiarkowane	21-49 (21-49% utraty włosów)
3	Ciężkie	≥50 (≥50% utraty włosów)
Dodatkowe kryteria w skali AAS		
<ul style="list-style-type: none"> • Utrata brwi bądź rzęs; • Niesatysfakcjonująca odpowiedź na leczenie przez 6 miesięcy trwania lub dłużej; • Rozlany test pociągania; • Znaczący wpływ stanu chorego na kondycję psychiczną oraz relacje z otoczeniem. 		
Jeżeli chociaż jedno z dodatkowych kryteriów jest obecne, wynik klasyfikacji SALT zwiększa się o 1 stopień ciężkości		

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTD 2023a

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

3.6.1. Epidemiologia

Łysienie plackowate jest drugą po łysieniu androgenowym najczęściej obserwowaną chorobą związaną z utratą włosów i dotyka ok. 2% chorych z populacji światowej. Istotne jest, że wskaźnik chorobowości stale wzrasta [Lintzeri 2022], jednak dane epidemiologiczne mogą różnić się w zależności od regionu. Według danych z dużego międzynarodowego badania epidemiologicznego przeprowadzonego na podstawie przeglądu literatury, zachorowalność na AA w Europie wyniosła 4,9%, podczas gdy w Ameryce Północnej i Azji była na poziomie odpowiednio 0,5% i 1,9%. W tym samym badaniu chorobowość w Europie wyniosła 0,6%, natomiast w Ameryce Północnej, Azji, Ameryce Południowej i Afryce było to odpowiednio 2,5%, 1,5%, 8,7% i 7,1% [Lee 2020].

W przypadku krajów o niższych wskaźnikach występowania AA w porównaniu z szacunkami dla populacji światowej, dostęp do dermatologów, koszty ubezpieczenia, świadomość chorób, niedodiagnozowanie (mniejsza liczba badań przesiewowych w kierunku chorób skóry) i status społeczno-ekonomiczny mogą odgrywać znaczącą rolę w określeniu wielkości lokalnego ryzyka zachorowania [Wang 2022]. Zachorowalność w badaniach analizujących populację dzieci i młodzieży wyniosła około 2,5%, w badaniach z udziałem dorosłych i dzieci – 3%, natomiast w badaniach włączających tylko chorych dorosłych – 0,4%. W badaniach szacujących chorobowość dorosłych i dzieci wyniosła odpowiednio 1,47% i 1,92% [Lee 2020]. Ciężkie objawy AA lub pewne podtypy kliniczne występują rzadziej niż pozostałe.

Chorobowość na AA wężykowate, AA całkowite i AA uogólnione to odpowiednio u 0,02%, 0,08% i 0,03% populacji [Lintzeri 2022].

Płeć wydaje się nie mieć wpływu na częstość pojawienia się choroby, jednak wśród kobiet może wystąpić większe prawdopodobieństwo pojawienia się bardziej zaawansowanych odmian choroby w porównaniu do mężczyzn. Niezależnie od płci, u około 80-90% chorych AA można zaobserwować po raz pierwszy przed ukończeniem 40. roku życia, a u 40% - przed ukończeniem 20. roku życia [Villasante Fricke 2015]. AA występuje niezależnie od pochodzenia etnicznego czy rasy [Pratt 2017].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Litfulo®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.6.2. Obciążenie chorobą

Łysienie plackowate to choroba, której istotą nie jest wyłącznie utrata włosów.

Jakość życia u chorych na AA jest często obniżona, mimo bezpośredniego braku wpływu choroby na sprawność fizyczną. W badaniu wśród 243 chorych na AA w wieku 16 lat lub starszych, aż 84% doświadczyło obniżenia jakości życia, a u 31% chorych jakość życia była obniżona w sposób znaczący lub ekstremalny [Willemse 2019].

W ankiecie przeprowadzonej wśród osób na AA, aż 85% chorych potwierdziło, że radzenie sobie z przebiegiem choroby to wyzwanie, które wymaga codziennego dostosowywania się do sytuacji [Mesinkovska 2020]. U chorych obserwowany jest wysoki poziom stresu i negatywne emocje związane z postrzeganiem samego siebie [Mesinkovska 2020]. Niektórzy chorzy mogą wymagać wsparcia psychologicznego w związku z objawami i ich postrzeganiem [Pratt 2017]. Warto podkreślić, że u około 70% chorych występują zaburzenia psychiatryczne. Szacuje się, że depresja, zaburzenia lękowe, fobia społeczna czy zaburzenia paranoidalne występują odpowiednio u ok. 40%, 18%, 3,5% i 4,4% chorych. Obniżenie jakości życia jest najbardziej istotne w dzieciństwie [Burns 2020, Villasante Fricke 2015].

Zgodnie z publikacją przedstawiającą przekrojowe dane z lat 2002-2012 z rejestru obejmującego 20% hospitalizacji w USA (N=87 053 155) AA jest skorelowane ze zwiększoną częstością występowania 13 z 15 ocenianych zaburzeń zdrowia psychicznego, w tym zaburzeń lękowych, zaburzeń nastroju, prób i myśli samobójczych, nadużywania substancji psychoaktywnych oraz alkoholu. Należy również podkreślić, że chorzy na AA częściej niż

populacja ogólna hospitalizowani są z powodu zaburzeń zdrowia psychicznego [Singam 2019].

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 1.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych oraz hospitalizacji z ich powodu wśród chorych na AA

	Primary or secondary diagnosis		Primary hospitalization	
	Adjusted OR [95% CI]	P	Adjusted OR [95% CI]	P
Any mental health disorder	2.29 [1.98-2.65]	<0.0001	2.39 [1.81-3.16]	<0.0001
Adjustment disorders	4.80 [2.58-8.91]	<0.0001	1.69 [0.24-11.85]	0.5991
Anxiety disorders	2.46 [1.91-3.16]	<0.0001	4.13 [1.04-16.47]	0.0443
Attention deficit, conduct, and disruptive behavior disorders	8.11 [5.22-12.59]	<0.0001	16.65 [4.20-66.01]	<0.0001
Delirium, dementia, and amnesic and other cognitive disorders	1.51 [0.92-2.50]	0.1055	0.01 [0.01-0.01]	<0.0001
Developmental disorders	4.35 [2.74-6.90]	<0.0001	0.01 [0.01-0.01]	<0.0001
Disorders usually diagnosed in infancy, childhood, or adolescence	2.69 [0.68-10.59]	0.1578	0.01 [0.01-0.01]	<0.0001
Impulse control disorders not elsewhere classified	4.95 [1.59-15.35]	0.0057	6.31 [0.91-43.61]	0.0618
Mood disorders	2.18 [1.80-2.63]	<0.0001	2.66 [1.85-3.84]	<0.0001
Personality disorders	3.82 [2.27-6.40]	<0.0001	0.00 [0.00-0.00]	<0.0001
Schizophrenia and other psychotic disorders	2.06 [1.36-3.14]	0.0007	2.43 [1.33-4.44]	0.004
Alcohol-related disorders	1.48 [1.05-2.09]	0.0255	1.39 [0.35-5.54]	0.6422
Substance-related disorders	2.59 [2.00-3.35]	<0.0001	1.75 [0.43-7.04]	0.4333
Suicide and intentional self-inflicted injury	2.77 [1.66-4.63]	<0.0001	0.01 [0.01-0.01]	<0.0001
Screening and history of mental health and substance abuse codes	1.72 [1.43-2.07]	<0.0001	0.01 [0.00-0.01]	<0.0001
Miscellaneous mental health disorders	2.91 [1.71-4.96]	<0.0001	0.00 [0.00-0.00]	<0.0001

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Singam 2019*

W przeprowadzonym na szeroką skalę w latach 1997 – 2013 badaniu kohortowym, w którym uczestniczyło 10 515 chorych na AA oraz takiej samej wielkości grupa kontrolna wykazano, że ryzyko wystąpienia próby samobójczej wśród chorych na AA jest ponad 7,5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Po skorygowaniu względem czynników takich jak płeć i wiek ryzyko nadal było prawie 6,5-krotnie wyższe [Wang 2023].

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 2.
Analiza regresji Coxa czynników związanych z ryzykiem podjęcia próby samobójczej

	cHR	95% CI	p value	aHR†	95% CI	p value
AA versus control	7.58	5.44-10.57	<0.0001	6.28	4.47-8.81	<0.0001

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Wang 2023*

Zgodnie z przeglądem systematycznym obejmującym 73 badania wśród dzieci chorych na AA częściej niż w populacji ogólnej występował lęk, depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia zachowania i wizyty u psychiatry. Duże zaburzenia depresyjne

występowały aż u 50% dzieci chorych na AA, a zaburzenia obsesyjno-kompulsywne u 30%. Ponadto 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 psychotycznych, a także hospitalizacji psychiatrycznych. Nawrót AA może stwarzać ryzyko rozwoju paranoi i cech obsesyjno-kompulsywnych [Toussi 2021].

Chorzy odczuwają także presję, aby zakrywać utratę włosów [Burns 2020], co może zająć średnio aż 10 godzin tygodniowo [Mesinkovska 2020]. Strategie radzenia sobie z tą sytuacją obejmują ukrywanie utraty włosów za pomocą peruk lub makijażu, chociaż strach przed przesunięciem tych okryć również powoduje niepokój i unikanie czynności, które mogłyby spowodować odsłonięcie skóry głowy [Aldhouse 2020]. Chorzy mogą być stygmatyzowani oraz odczuwać odrzucenie społeczne, co wywiera wpływ na ich pewność siebie oraz poczucie własnej wartości [Burns 2020]. Brak wystarczającej świadomości występowania AA w społeczeństwie prowadzi do postrzegania chorych na ciężką postać AA jako osób nieatrakcyjnych, bądź jako osób z chorobą zakaźną [Creadore 2021]. U chorych na AA obserwuje się odczucie utraty własnej tożsamości. Szczególnie dotknięte chorobą są dzieci i młodzież, które mogą być ofiarami znęcania się, co najczęściej skutkuje ograniczeniem ich udziału w aktywnościach społecznych i wywołuje strach przed odrzuceniem [Burns 2020]. W związku z obciążeniem AA wiele osób zmienia ścieżkę kariery i edukacji, odczuwa brak wsparcia ze strony współpracowników, a nawet niemożność znalezienia zatrudnienia. Aż około 50% chorych zgłaszało nieobecność w szkole lub w pracy związaną z AA [Mesinkovska 2020]. W badaniu ankietowym, które zostało przeprowadzone wśród 82 opiekunów chorych na AA zgłaszano obniżenie aktywności (73%), absencję w pracy (59%), prezentyzm (81%) oraz obniżenie jakości pracy (85%), będące skutkiem opieki nad chorym w wieku nastoletnim [King 2022]. Wśród chorych na AA odczuwalny jest również negatywny wpływ choroby na relacje romantyczne i jakość życia seksualnego [Burns 2020, Mesinkovska 2020].

Należy podkreślić, że utrata włosów nie dotyczy tylko skóry głowy, ale całego ciała w tym brwi i rzęs. Brak brwi zmienia wyraz twarzy i stanowi znaczne obciążenie dla chorych. Wśród mężczyzn chorych na AA brak brwi powoduje większą redukcję jakości życia niż brak włosów na głowie [Aldhouse 2020]. Poza psychologicznymi aspektami wpływu choroby, obserwuje się także niedogodności związane z utratą ochronnej funkcji włosów, takie jak większa podatność na oparzenia słoneczne, podrażnienie oczu czy alergie [Burns 2020].

Objawy choroby prowadzą do potrzeby osłaniania głowy przez chorych za pomocą chust lub peruk, co wiąże się z dużym obciążeniem finansowym chorych na AA z uwagi na ich wysoki koszt. Uważa się, że aż 65% chorych zgłasza obawy co do możliwości finansowych związanych z ich wymianą. Leczenie także może być dużym obciążeniem, ponieważ skuteczna terapia inhibitorami JAK jest rzadko refundowana, a koszty takiego leczenia sięgają nawet 5 000 dolarów miesięcznie [Burns 2020]. Ogólne bezpośrednie koszty leczenia są znacznie wyższe dla chorych na AA w porównaniu do populacji kontrolnej bez rozpoznania AA [Mostaghimi 2022]. Dodatkowo, chorzy na AA istotnie statystycznie częściej korzystają z wizyt ambulatoryjnych, wizyt u dermatologa oraz hospitalizacji związanej z zaburzeniami zdrowia psychicznego [Ray 2022, Singam 2019].

Nie obserwuje się istotnej statystycznie różnicy w całkowitej śmiertelności między chorymi na AA w porównaniu ze zdrową populacją, natomiast wśród chorych na AA istotnie statystycznie częściej jest obserwowany zgon spowodowany celowym samookaleczeniem lub chorobami psychiatrycznymi, niż w populacji zdrowej. Z kolei zgon spowodowany chorobami endokrynologicznymi jest obserwowany statystycznie częściej w zdrowej populacji w porównaniu do chorych na AA [Lee 2019].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu AA przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również sposób ich finansowania w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AA. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
Stanowisko europejskich ekspertów	2024	Algorytm układowego leczenia AA
BAD	2012	Zalecenia dotyczące leczenia AA u dorosłych i dzieci

Wytyczne polskie

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
PTD	2023	Zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia AA

Zgodnie z zaleceniami PTD, w związku z dużym ryzykiem nawrotów, zastosowane leczenie powinno być długotrwałe (od 6 miesięcy do nawet kilku lat). W czasie 6 do 12 miesięcy od odrostu włosów powinno się wprowadzić leczenie podtrzymujące, szczególnie w grupie chorych na AA o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.

Leczenie miejscowe i doogniskowe

Leczenie miejscowe (minoksydyl, glikokortykosteroidy: np. dezoksymatazon, propionian klobetazolu) może być stosowane w terapii AA o nasileniu łagodnym ($SALT \leq 20$) oraz u chorych na AA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli inhibitory JAK nie są dostępne. Glikokortykosteroidy podawane doogniskowo (triamcynolon, hydrokortyzon) zalecane są wyłącznie w AA o łagodnym nasileniu. Z kolei glikokortykosteroidy i minoksydyl mogą być także stosowane miejscowo, wspomagająco przy terapii innymi lekami.

U chorych na AA (niezależnie od stopnia nasilenia) można także rozważyć zastosowanie immunoterapii kontaktowej (cygnolina, difenylcyklopropenon, dinitrochlorobenzen, ester dibutyli i dinitrochlorobenzen), jednak polskie wytyczne wskazują na brak dostępności tego rodzaju terapii w Polsce (mogą być sprowadzone z innych krajów Unii Europejskiej).

Terapia układowa

Najczęstszym wskazaniem do stosowania terapii układowej jako pierwszego wyboru w leczeniu AA jest SALT 20 lub wyższy bądź AA o natężeniu umiarkowanym i ciężkim zgodnie

¹ BAD (ang. *British Association of Dermatology*) – Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologiczne

² PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne.

z AAS. Pośród terapii układowych należy wyróżnić glikokortykosteroidy doustne, niesteroidowe leki immunosupresyjne i inhibitory kinaz janusowych (JAK).

Inhibitory JAK (barycytytib i ritlecytytib) powinny być traktowane jako terapie pierwszego wyboru w AA o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w związku z najlepiej udokumentowaną skutecznością w badaniach klinicznych wysokiej jakości oraz rejestracją w tym wskazaniu.

Barycytytib (inhibitor JAK 1/2) jest zarejestrowany przez Agencję Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Leków (EMA) do stosowania w leczeniu ciężkich odmian AA u dorosłych.

Na etapie tworzenia wytycznych PTD ritlecytytib (inhibitor JAK 3/TEC) był w trakcie procedury rejestracyjnej w EMA. Obecnie jest on zarejestrowany zarówno przez EMA, jak i przez FDA do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci AA u chorych od 12. roku życia.

Zgodnie z komunikatem polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z 15 marca 2023 roku inhibitory JAK (w tym tofacytytib, barycytytib, upadacytytib, abrocycytytib, filgotybib) powinny być stosowane wśród chorych powyżej 65. roku życia i starszych, palących tytoń obecnie lub przez długi czas w przeszłości oraz z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworów złośliwych tylko w przypadku braku dostępności alternatywnej metody terapii. Powinny być stosowane z ostrożnością u chorych z innymi czynnikami ryzyka związanymi z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Zalecana jest również okresowa ocena stanu skóry w trakcie leczenia [URPLWMiPB 2023]. W treści komunikatu nie został wymieniony ritlecytytib. Zgodnie z informacją podaną w ChPL produktu leczniczego Litfulo® nie wiadomo, czy selektywne hamowanie kinazy JAK3 (mechanizm działania ritlecytytibu) może być związane z działaniami niepożądanymi wynikającymi z hamowania JAK, które obejmują głównie JAK1 i JAK2 [ChPL Litfulo®]. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami naukowymi ritlecytytib cechuje się najlepszym profilem bezpieczeństwa spośród inhibitorów JAK podawanych w wyższych dawkach. W związku z tym stanowi optymalną metodę leczenia ze względu na wysoką skuteczność przy korzystnym profilu bezpieczeństwa [Yan 2024]

W przypadku braku dostępności zarejestrowanych w tym wskazaniu inhibitorów JAK lub u chorych na AA o mniejszym nasileniu, można rozważyć także zastosowanie glikokortykosteroidów o działaniu układowym (np. prednizolon, deksametazon, hydrokortyzon) oraz niesteroidowych leków immunosupresyjnych jako wskazanie *off-label* (cyklosporyny i metotrekstatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi). Należy jednakże zaznaczyć, że GKS o działaniu układowym powinny mieć zastosowanie jako

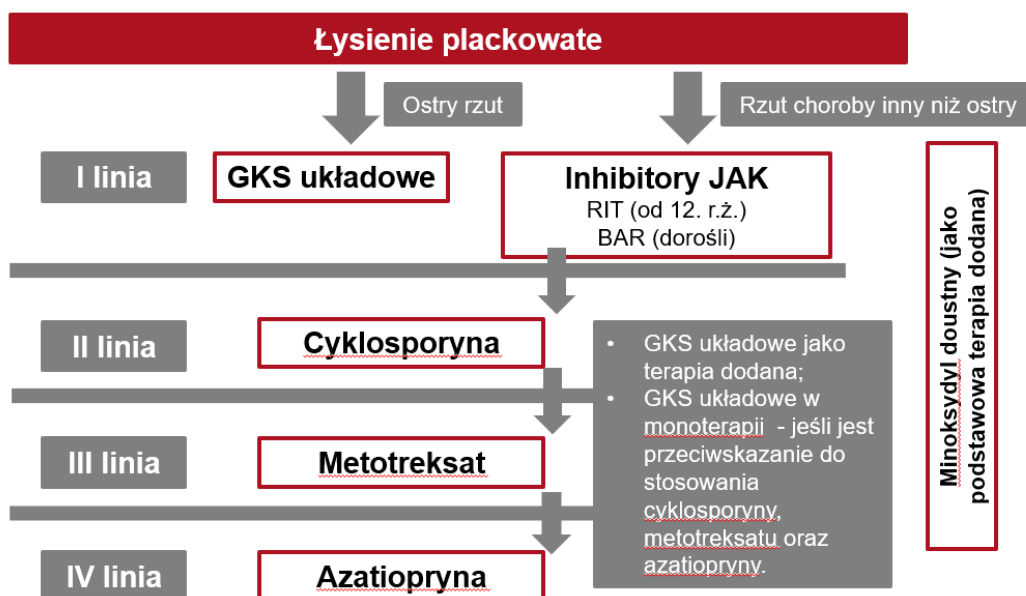
I linia leczenia jedynie w przypadku ostrego rzutu choroby (aktywna utrata włosów trwająca przez okres krótszy niż 6 miesięcy).

Stanowisko europejskich ekspertów oraz PTD bierze również pod uwagę rozważenie podawania chorym inhibitorów JAK poza wskazaniem rejestracyjnym (np. tofacytytib, ruksolitytib, brepocytytib, deuruksolitytib i upadacytytib). Wytyczne europejskie wskazują również azatioprynę *off-label* jako lek możliwy do zastosowania w 4. linii.

Na poniższym schemacie przedstawiono ścieżkę terapeutyczną leczenia układowego zalecaną przez Stanowisko europejskich ekspertów 2024 (wskazaniem do leczenia układowego jest wynik SALT 20 lub wyższy, bądź AA o natężeniu umiarkowanym i ciężkim zgodnie z AAS).

Rysunek 3.

Algorytm leczenia układowego chorych na AA (chorzy z wynikiem SALT 20 lub wyższym bądź AA o natężeniu umiarkowanym i ciężkim zgodnie z AAS)



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Stanowiska europejskich ekspertów 2024*

Szczegółowy opis wytycznych zawartych w odnalezionych dokumentach znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AA

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Kortykosteroidy		
PTD 2023	Glikokortykosteroidy podawane miejscowo	U chorych na AA o łagodnym nasileniu (SALT ≤ 20) do stosowania miejscowo jako leczenie pierwszego wyboru. U chorych na AA o umiarkowanym (SALT 20–49) lub ciężkim nasileniu (SALT ≥ 50), jeśli inhibitory JAK są niedostępne. Powinny być stosowane przez okres przynajmniej 6 do 12 tygodni, ale nie dłużej niż 3 do 6 miesięcy. Terapia powinna się zakończyć po uzyskaniu całkowitego odrostu włosów. Zalecanym glikokortykosteroidem jest propionian klobetazolu o bardzo silnym działaniu, podawanym niekiedy pod opatrunek okluzyjny.
BAD 2012		Zalecane u chorych na AA ogniskowe (<i>patchy</i>), o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Jako możliwe opcje w wytycznych wskazano <u>dezoksymetazon w kremie</u> oraz <u>propionian klobetazolu w piance</u> [poziom dowodów: 2+, siła rekomendacji: C]
PTD 2023	Glikokortykosteroidy podawane doogniskowo	U chorych na AA o łagodnym nasileniu (SALT ≤ 20) w wieku powyżej 13. roku życia do stosowania doogniskowo jako leczenie pierwszego wyboru. Granica wieku jest związana z tolerancją dyskomfortu, który towarzyszy procedurze iniekcji i coraz częściej można spotkać się z poglądem, że SALT powinien sięgnąć maksymalnie 20, a granica wiekowa powinna być dostosowywana indywidualnie w zależności od tolerancji terapii. <u>Acetonid triamcynolonu</u> podaje się do ogniska AA w dawce 2,5-10 mg/ml. Zazwyczaj całkowita dawka używana w trakcie pojedynczej sesji leczenia zawiera się między 10 a 20 mg/ml, z zastrzeżeniem, że nie powinna ona przekroczyć 40 mg. Podczas zabiegu środek wstrzykuje się w całą powierzchnię aktywnej zmiany (z obecnymi włosami wykrzyknikowymi i czarnymi kropkami) i w 1 cm zdrowej skóry wokół ogniska. Przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia jest wystąpienie znaczącej atrofii skóry.
BAD 2012		Zalecane do stosowania u chorych na AA ogniskowe (<i>patchy</i>). Efekt jest tymczasowy i trwa kilka miesięcy. Powszechnie stosowane są <u>octan hydrokortyzonu</u> i <u>acetonid triamcynolonu</u> [poziom dowodów: 3, siła rekomendacji: C]
PTD 2023	Glikokortykosteroidy stosowane doustnie	Glikokortykosteroidy (np. deksametazon, triamcymolon) mogą być stosowane u chorych na AA o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w monoterapii lub skojarzone z cyklosporyną), jeśli inhibitory JAK są niedostępne. W monoterapii powinny być stosowane, jeśli występują przeciwwskazania do stosowania terapii skojarzonej. Istnieją zalecenia, zgodnie z którymi terapię powinno się rozpocząć od dawki równoważnej 0,5 mg na kg masy ciała prednizolonu i po okresie 6 do

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>12 tygodni redukować. Możliwa jest także terapia pulsowa niskimi dawkami. Nie ma zgodności poglądów ekspertów co do wyboru preparatów glikokortykosteroidów i rekomendowanych dawek. Można stosować u dzieci od 13. roku życia z przewlekłym AA z SALT powyżej 50.</p> <p>Jeśli wystąpi nawrót choroby powinno się rozważyć włączenie adiuwantowych leków immunosupresyjnych lub zmianę kierunku leczenia.</p> <p>Triamcynolon może być stosowany domięśniowo w dawce 40 mg raz w tygodniu.</p> <p>Nie rekomenduje się dożylnego pulsowego stosowania metyloprednizolonu.</p>
Stanowisko europejskich ekspertów 2024		<p>Zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (np. prednizolonu, deksametazonu) o działaniu układowym jako leczenie pierwszego wyboru u chorych z ostrym rzutem AA (aktywna utrata włosów trwająca przez okres krótszy niż 6 miesięcy) u chorych wcześniej nieleczonych.</p> <p>Stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu układowym powinno być ograniczone wyłącznie do chorych, u których nie możliwe jest stosowanie terapii skojarzonej lub wystąpiły przeciwwskazania.</p> <p>Można je stosować do leczenia w skojarzeniu z cyklosporyną (w 2. linii), metotreksatem (w 3. linii) lub azatiopryną (w 4. linii) lub w monoterapii zamiast tych leków, w przypadku wystąpienia przeciwwskazań.</p> <p>Terapii skojarzona inhibitorami JAK z glikokortykosteroidami nie była badana w dużych badaniach klinicznych, ale dostępne dane wskazują, że takie skojarzenie może skutkować zwiększoną skutecznością leczenia. Brak jest konsensusu dotyczącego rodzaju oraz dawkowania glikokortykosteroidów. Można rozważyć pulsacyjną terapię glikokortykosteroidami. Nie zaleca się natomiast pulsacyjnego podawania metyloprednizolonu i.v. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania prednizolonu oraz deksametazonu podawanego pulsacyjnie.</p> <p>Glikokortykosteroidy zalecane są u dzieci z ostrym rzutem choroby i SALT > 30 od 7. roku życia oraz w przewlekłym rzucie AA i SALT > 50 od 13. roku życia.</p>
BAD 2012		Nie mogą być rekomendowane w związku z niewystarczającą dostępnością dowodów [poziom dowodów 3].
Niesteroidowe leki immunosupresyjne		
PTD 2023	Cyklosporyna	Cyklosporyna (wskazanie <i>off-label</i>) może być stosowana u chorych na AA o umiarkowanym (SALT 20–49) lub ciężkim (SALT ≥ 50) nasileniu, jeśli inhibitory JAK są niedostępne. Może być stosowana w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Można rozważyć jej stosowanie u dzieci od 6. roku życia, jednak

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>zgodnie z ChPL lek nie powinien być stosowany poza wskazaniem transplantacyjnym (z wyjątkiem zespołu nerczycowego)³.</p> <p>Nie ma badań z randomizacją dotyczących zastosowania cyklosporyny w łysieniu plackowatym.</p> <p>Rekomendowana dawka to 3 mg na kg masy ciała, przyjmowana po posiłku. Nie należy stosować dawki 5 mg na kg na dobę lub wyższej.</p>
Stanowisko europejskich ekspertów 2024		<p>W 2. linii leczenia zalecana jest cyklosporyna (<i>off-label</i>), jeżeli inhibitory JAK nie są dostępne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania. Może być stosowana w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.</p> <p>Można rozważyć jej stosowanie u dzieci chorych na AA od 6. roku życia, jednak nie jest zatwierdzona w tym wskazaniu.</p>
BAD 2012		<p>Niewielka liczba badań przeprowadzonych dla cyklosporyny została opublikowana. Wyniki badań świadczą o skuteczności leczenia. Niemniej jednak dużym ograniczeniem jest wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych. Stosunek korzyści do ryzyka jest prawdopodobnie zbyt niski, aby uzasadniać jej stosowanie [poziom dowód: 3]</p>
PTD 2023	Metotreksat	<p>U chorych na AA o umiarkowanym (SALT 20–49) lub ciężkim (SALT ≥ 50) nasileniu, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania innych terapii. U dzieci należy zwrócić uwagę na wskazania rejestracyjne i ChPL, ponieważ niektóre preparaty są zarejestrowane u dzieci od 3. roku życia.</p> <p>Nie istnieją jednoznaczne dane umożliwiające ocenę skuteczności monoterapii w AA. Istnieją tylko pojedyncze, retrospektywne i jedno badanie prospektywne dotyczące leczenia łysienia plackowatego metotreksatem.</p> <p>Możliwe jest wdrożenie terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami.</p> <p>Zalecana jest suplementacja kwasu foliowego w dawce co najmniej 15 mg tygodniowo.</p>
Stanowisko europejskich ekspertów 2024		<p>Metotreksat (<i>off-label</i>) s.c. lub p.o. należy rozważyć jako opcję terapeutyczną w 3. linii leczenia, jeżeli inhibitory JAK nie są dostępne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania. Standardowe dawkowanie wynosi od 15 do 25 mg na tydzień.</p> <p>Może być stosowany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Może być stosowany u dzieci.</p>

³ zgodnie z ChPL Cyclaid®: „Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Cyclaid® u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego”

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PTD 2023	Azatiopryna	Obecnie nie są dostępne wystarczające dane, by zarekomendować leczenie azatiopryną.
Stanowisko europejskich ekspertów 2024		Sugerowana w 4. linii terapii. Może być stosowana w skojarzeniu z doustnymi glikokortykosteroidami.
Inhibitory JAK		
PTD 2023	Ritlecytytib	Zalecany u chorych na AA o umiarkowanym (SALT 20–49) lub ciężkim (SALT \geq 50) nasileniu, w wieku powyżej 12 roku życia. Ma skuteczność udowodnioną w wysokiej jakości badaniu klinicznym. Powinien być traktowany jako terapia pierwszego wyboru. Zalecana dawka to 50 mg na dobę. Leczenie nie powinno być przerywane, jeśli u chorych stwierdza się dobry efekt terapeutyczny. Po przeprowadzeniu analizy interakcji leków, jako leczenie uzupełniające można włączyć minoksydył lub inne metody leczenia.
Stanowisko europejskich ekspertów 2024		Inhibitory JAK należy uznać za opcję terapeutyczną pierwszego wyboru w leczeniu AA. Ritlecytytib może być stosowany od 12. roku życia. Wśród dorosłych chorych na AA barycytytib może być stosowany zamiennie z ritlecytytibem. W prowadzonych na szeroką skalę badaniach klinicznych nie oceniano terapii skojarzonej inhibitorami JAK z glikokortykosteroidami, ale dostępne dane wskazują, że takie skojarzenie może zwiększyć skuteczność leczenia.
PTD 2023	Barycytytib	Zalecany do stosowania u dorosłych chorych na AA o umiarkowanym (SALT 20–49) lub ciężkim (SALT \geq 50) nasileniu. Ma skuteczność udowodnioną w wysokiej jakości badaniach klinicznych. Powinien być traktowany jako terapia pierwszego wyboru. Rekomendowana jest dawka 4 mg na dobę lub 2 mg u osób z czynnikami ryzyka. Jako leczenie uzupełniające można włączyć minoksydył lub inne metody leczenia po analizie interakcji leków.
Stanowisko europejskich ekspertów 2024		Inhibitory JAK należy uznać za opcję terapeutyczną pierwszego wyboru w leczeniu AA. Wśród dorosłych chorych na AA barycytytib może być stosowany zamiennie z ritlecytytibem. Barycytytib nie może być stosowany u osób poniżej 18. roku życia. W prowadzonych na szeroką skalę badaniach klinicznych nie oceniano terapii skojarzonej inhibitorami JAK z glikokortykosteroidami, ale dostępne dane wskazują, że takie skojarzenie może zwiększyć skuteczność leczenia.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PTD 2023	Pozostałe leki z grupy inhibitorów JAK	Tofacytytib, ruksolitytib, brepocytytib, deuruksolitytib oraz upadacytytib ⁴ są rozważane jako opcje terapeutyczne w leczeniu chorych na AA o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie są obecnie zarejestrowane w tym wskazaniu.
Stanowisko europejskich ekspertów 2024		Tofacytytib, ruksolitytib, upadacytytib, delgocytytib oraz brepocytytib są wymieniane jako opcje terapeutyczne możliwe do stosowania u chorych na AA (<i>off-label</i>).
Pozostałe terapie		
PTD 2023	Immunoterapia kontaktowa	U chorych na AA o łagodnym (SALT ≤ 20), umiarkowanym (SALT 20–49) lub ciężkim (SALT ≥ 50) nasileniu możliwe jest stosowanie <u>cygnoliny</u> , <u>difenylcyklopropenonu</u> , <u>dinitrochlorobenzenu</u> , <u>estru dibutyli i dinitrochlorobenzenu</u> , jednak terapie tego rodzaju nie są dostępne w Polsce – można rozważyć skorzystanie z preparatów sprowadzonych z innych krajów Unii Europejskiej.
BAD 2012		Zalecana u chorych na AA ogniskowe (<i>patchy</i>) AA o nasileniu ciężkim oraz AA całkowitym i uogólnionym, jako najlepiej udokumentowane leczenie, jest jednak słabo dostępne i wymagające wielu wizyt w szpitalu. Leczenie obejmuje <u>dinitrobenzen</u> ; <u>ester dibutyłowy kwasu kwadratowego</u> i <u>2,3-difenylocyklopropenon</u> [poziom dowódów: 2++, siła rekomendacji: C].
PTD 2023	Analogi prostaglandyn	Mogą być pierwszym wyborem w miejscowym leczeniu AA rzęs, stosowane jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym (bimatoprost czy latanoprost).
	Inhibitory kalcyneuryny	Inhibitory kalcyneuryny podawane miejscowo nie powinny być stosowane jako leczenie pierwszego wyboru u chorych na AA.
	Minoksydyl	Miejscowo podawany minoksydyl może stanowić terapię wspomagającą inhibitory JAK u chorych na AA o umiarkowanym (SALT 20–49) lub ciężkim (SALT ≥ 50) nasileniu. Nieskuteczny w formie monoterapii, jednak może być stosowany w skojarzeniu z innymi terapiami.
Stanowisko europejskich ekspertów 2024		Doustny minoksydyl jest zalecany jako terapia uzupełniająca w każdej linii terapii.

⁴ Należy zaznaczyć, że część z wymienionych inhibitorów JAK nie jest zarejestrowana ani dostępna dla chorych w żadnym wskazaniu.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
BAD 2012		Dla chorych na ograniczone ogniskowe (<i>patchy</i>) AA jest bezpieczny, jednak nie ma wystarczających dowodów na jego skuteczność [poziom dowodów: 2-].
	Peruka/proteza	Zalecane chorym na AA ogniskowe (<i>patchy</i>) oraz AA całkowite i uogólnione [poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: D].
	Cygnolina (antralina)	Dla chorych na ograniczone ogniskowe (<i>patchy</i>) AA jest bezpieczna, jednak nie ma wystarczających dowodów na jej skuteczność [poziom dowodów: 3].
	Psoralen w połączeniu z ultrafioletem A	Nie mogą być rekomendowane w związku z niewystarczającą dostępnością dowodów [poziom dowodów: 3].
	Leki biologiczne – inhibitory TNF	Nie wykazano skuteczności inhibitorów TNF: etanerceptu oraz alefaceptu w leczeniu chorych z AA [poziom dowodów: 3].

Siły rekomendacji oraz poziom dowodów przedstawiono w załączniku 9.1.

3.7.2. Finansowanie opcji terapeutycznych w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii zalecanych przez polskie i zagraniczne wytyczne w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.


Analizowane terapie obejmują leczenie m.in. inhibitorami JAK, kortykosteroidami o działaniu miejscowym, doogniskowym i układowym oraz lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna).

Wśród zaleceń znalazła się dodatkowo immunoterapia kontaktowa (substancje te nie są w Polsce dopuszczone do obrotu).

Ponadto, w ramach środka wspomagającego w przebiegu choroby możliwe jest skorzystanie z wyrobu medycznego w postaci peruki. Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 2023a* finansowanie peruki jest możliwe w przebiegu leczenia chorób nowotworowych lub przy trwałym uszkodzeniu głowy w wyniku urazu lub oparzeń, lub chorób powodujących trwałą utratę włosów; z wyłączeniem łysienia androgenowego (grupa Z – wyroby medyczne produkowane seryjnie), a limit jej finansowania wynosi 350 zł raz na rok [Rozporządzenie Ministra Zdrowia 2023a].

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono poniżej.

Tabela 5.
Technologie medyczne stosowane w terapii AA

Terapia ⁵		Finansowanie ⁶
Inhibitory JAK	Barycytytib (Olumiant®)	 Dodatkowo, zgodnie z Komunikatem MZ z 27.11.2023 r barycytytib znajdujący się w stanach magazynowych z przeznaczeniem do leczenia chorych z COVID-19, może być wykorzystywany w ramach zarejestrowanych wskazań, które nie są objęte refundacją [Komunikat MZ].
	Ritlecytytib (Litfulo®)	Brak finansowania
	Tofacytytib (np. Xeljanz®)	Brak finansowania w AA

⁵ Wskazano przykładowe produkty lecznicze, które są refundowane w AA.

⁶ Poziom odpłatności dotyczy wskazań obejmujących AA.

Terapia ⁵		Finansowanie ⁶
		<p>Tofacytytib nie ma wskazania do stosowania w AA (off-label)</p> <p>Finansowanie w ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B.33 – leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów • B.35. – leczenie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów; • B.36. – leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; • B.55. – leczenie chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego; • poziom odpłatności: bezpłatnie
	Ruksolitytib (np. Jakavi®)	<p>Brak finansowania w AA</p> <p>Ruksolitytib nie ma wskazania do stosowania w AA (off-label)</p> <p>Finansowanie w ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B.81. – leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Filadelfia ujemne; • B.149. – leczenie chorych na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi; • poziom odpłatności: bezpłatnie
	Brepocytynib	Niezarejestrowane w Unii Europejskiej
	Deuruksolitytib	
Delgocytynib		
Kortykosteroidy miejscowe	Dezoksymetazon (np. Topicort®)	Brak finansowania w Polsce
	Propionian klobetazolu (np. Dermovate®)	<p>Brak finansowania w AA</p> <p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • poziom odpłatności: 50%; <p>Wykaz leków refundowanych D1 i D2:</p> <p>poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).</p>
	Hydrokortyzon w kremie* (np. Hydrocortisonum AFP®)	<p>Brak finansowania w AA</p> <p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • poziom odpłatności: 50%; <p>Wykaz leków refundowanych D1 i D2:</p> <p>poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).</p>
Kortykosteroidy doogniskowe	Triamcynolon (np. Triamhexal®)	Brak finansowania w Polsce
Kortykosteroidy układowe	Prednizolon (np. Encortolon®)	<p>Brak finansowania w AA</p> <p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

Terapia ⁵		Finansowanie ⁶
		<ul style="list-style-type: none"> wskazania pozarejestacyjne: autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia poziom odpłatności: ryczałt; <p>Wykaz leków refundowanych D1 i D2:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).
	Prednizon (np. Encorton®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; wskazania pozarejestacyjne: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; poziom odpłatności: ryczałt; <p>Wykaz leków refundowanych D1 i D2:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).
	Deksametazon (np. Demezom®)	<p>Brak finansowania w AA</p> <p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; wskazania pozarejestacyjne: m.in. nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL; poziom odpłatności: ryczałt; <p>Wykaz leków refundowanych D1 i D2:</p> <p>poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).</p>
	Hydrokortyzon (np. Hydrocortisonum-SF®)	<p>Brak finansowania w AA</p> <p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: 30%; <p>Wykaz leków refundowanych D1 i D2:</p> <p>poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).</p>
Leki immunosupresyjne doustne	Cyklosporyna (np. Cycloaid®, Equoral®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; wskazania pozarejestacyjne: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; poziom odpłatności: ryczałt; <p>Wykaz leków refundowanych D1 i D2:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).
	Azatiopryna (np. Azathioprine VIS®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; wskazania pozarejestacyjne: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; poziom odpłatności: ryczałt; <p>Wykaz leków refundowanych D1 i D2:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).
	Metotreksat (np. Metex®, Namaxir®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; wskazania pozarejestacyjne: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; poziom odpłatności: ryczałt;

Terapia ⁵		Finansowanie ⁶
		Wykaz leków refundowanych D1 i D2: <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).
Immunoterapia kontaktowa	cygnolina, difenylcyklopropenon, dinitrochlorobenzen, I ester dibutyli	Brak finansowania w Polsce
Analogi prostaglandyn	Bimatoprost (np. Bimican®, Bimifree®)	Brak finansowania w AA Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: jaskra; poziom odpłatności: ryczałt; Wykaz leków refundowanych D1 i D2: <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).
	Latanoprost (np. Akistan®, Latalux®)	Brak finansowania w AA Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: jaskra; poziom odpłatności: ryczałt; Wykaz leków refundowanych D1 i D2: <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatnie (<18 r.ż.; 65+).

Wykaz D1 dotyczy chorych <18. r.ż.; wykaz D2 dotyczy chorych w wieku 65 lat i starszych

*hydrokortyzon w postaci podania doogniskowego został wymieniony w wytycznych *BAD 2012*; nie odnaleziono preparatów hydrokortyzonu do stosowania doogniskowego (we wstrzyknięciu doogniskowym); odnaleziono preparaty o działaniu miejscowym na skórę w postaci kremu lub aerozolu. Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych, Obwieszczenia MZ i Komunikatu MZ*

4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Łysienie plackowate to choroba w znaczny sposób upośledzająca jakość życia [Willemse 2019]. Jest ona związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia lęku, depresji, chorób autoimmunologicznych i zapalnych [Burns 2020, Huang 2013, Lee 2019a, Lintzeri 2022, Villasante Fricke 2015]. Widoczne objawy choroby wpływają na podejmowanie decyzji życiowych, w tym decyzji dotyczących edukacji czy kariery zawodowej [Mesinkovska 2020]. Zmiana wyglądu związana z utratą włosów prowadzi również do stygmatyzacji chorych, problem ten dotyczy szczególnie dzieci i młodzieży [Burns 2020]. Opiekunowie chorych w wieku nastoletnim bardzo często zgłaszają absencję w pracy, prezenteizm oraz obniżenie jakości pracy [King 2022]. Dodatkowo, bezpośrednie koszty leczenia (tj. zakup preparatów działających miejscowo, częste wizyty lekarskie związane z brakiem skuteczności leczenia lub występowaniem nawrotów) są znacznie wyższe dla chorych na AA w porównaniu do populacji kontrolnej bez rozpoznania AA [Mostaghimi 2022].

Szansą na uzyskanie korzystnych efektów zdrowotnych jest leczenie według najlepszej dostępnej wiedzy medycznej. Warto podkreślić, że aktualnie niedostępne są metody zapobiegania AA. W związku z tym kluczowe znaczenie ma zastosowanie terapii ukierunkowanych na leczenie AA [Rossi 2019].

Obecnie 2 terapie celowane są zatwierdzone do stosowania u chorych w ciężkich przypadkach AA. Są to inhibitory JAK: barycytytib i ritlecytytib. Barycytytib przeznaczony jest wyłącznie do stosowania u dorosłych [ChPL Olumiant®]. Natomiast ritlecytytib 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 [Burns 2020, ChPL Litfulo®]. Dostęp do terapii specjalistycznych zatwierdzonych w tym wskazaniu jest jednak utrudniony, między innymi ze względu na wysokie koszty leczenia i brak refundacji [Burns 2020].

Zgodnie ze Stanowiskiem europejskich ekspertów, w przypadku braku dostępności inhibitorów JAK, **można rozważyć wprowadzenie terapii miejscowych (GKS) lub innych terapii układowych (GKS, cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna)**, których skuteczność w leczeniu ciężkich postaci AA nie została dostatecznie potwierdzona [Stanowisko europejskich ekspertów 2024].

Dodatkowo, w wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, zwrócono uwagę na możliwość zastosowania immunoterapii kontaktowej, niedostępnej na polskim rynku, jednak możliwej do sprowadzenia z innych krajów Unii Europejskiej. **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].

Profil bezpieczeństwa niektórych terapii stosowanych w AA ogranicza ich zastosowanie. Immunoterapie stosowane miejscowo wykazały skuteczność w AA, natomiast ich stosowaniu towarzyszą istotne zdarzenia niepożądane, takie jak ból oraz obrzęk skóry głowy i twarzy [Renet-Yuval 2017]. Doogniskowe wstrzyknięcie steroidów jest często bolesne i w związku z tym rzadziej stosowane w bardziej rozległych postaciach choroby [Mukherjee 2009]. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe i leki immunosupresyjne mogą być zastosowane przy utracie włosów na większej powierzchni i epizodach trwających dłużej niż 6 miesięcy, ale nie zaleca się ich długotrwałego stosowania ze względu na istotne zdarzenia niepożądane (zwiększone ryzyko osteoporozy, zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zaburzeń odpowiedzi immunologicznej) [Renert-Yuval 2017, Rice 2017]. Dodatkowo wytyczne europejskie wskazują, iż GKS układowe należy rozważyć wyłącznie w grupie chorych z ostrym rzutem (tj. w przypadku aktywnej choroby trwającej krócej niż 6 miesięcy) [Stanowisko europejskich ekspertów 2024].

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w Europie z udziałem 1 720 chorych na AA o zróżnicowanym nasileniu choroby (w tym 39% chorych na AA o ciężkim nasileniu) oceniono poziom ich satysfakcji z leczenia. Wśród chorych na AA o ciężkim nasileniu (SALT ≥ 50) doustne lub miejscowe inhibitory JAK były stosowane u 17% chorych z utratą włosów skóry głowy w zakresie 50%-74%, u 29% chorych z utratą włosów skóry głowy pomiędzy 75% a 99% oraz u 12% chorych z całkowitą utratą włosów skóry głowy (odsetki chorych stosujących układowe inhibitory JAK prawdopodobnie są niższe). U chorych na AA o ciężkim nasileniu często stosowano także kortykosteroidy układowe (12-28% chorych) i miejscowe (11-30% chorych) oraz immunosupresanty układowe (23-37% chorych). Wśród chorych na ciężką postać AA (utrata włosów skóry głowy między 50% a 99%) satysfakcja z terapii zawierała się w zakresie między 30 a 37%. Wśród chorych z całkowitą utratą włosów skóry głowy (SALT 100) tylko 7% otrzymało satysfakcjonujące leczenie, a aż u 57% chorych leczenie było niesatysfakcjonujące. Podsumowując, wśród chorych na ciężką postać AA dominuje

niska satysfakcja z otrzymanego leczenia. Co więcej, w badaniu zwrócono uwagę, że w opinii lekarzy istnieje silna potrzeba dostępu do terapii bezpiecznej w długim okresie leczenia i była to najczęściej wymieniana potrzeba związana z leczeniem AA (46% odpowiedzi). Zauważono także, że terapie stosowane w leczeniu AA poza wskazaniami rejestracyjnymi wiązały się z niskim poziomem zadowolenia wśród lekarzy [Anderson 2022].

Dotychczas dostępne terapie stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym w AA nie mają potwierdzonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa w tym wskazaniu. Wiele z nich może być nieodpowiednich do stosowania przez dłuższy czas, przez co te opcje leczenia są niewystarczające dla chorych na AA z rozległą utratą włosów, bądź z nawrotami. Chorzy na rozległe AA chętniej wybierają leczenie o udowodnionej skuteczności, nawet pomimo komunikatów odnoszących się do ryzyka związanego ze stosowaniem terapii inhibitorami JAK (w tym tofacytytib, barycytytib, upadacytytib, abrocycytytib, filgotybib) [Tervonen 2022, Whichello 2022, URPLW MiPB 2023].

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

Warto podkreślić, że ritlecytytib jest lekiem o unikalnym działaniu i różni się od pozostałych inhibitorów JAK, poprzez inhibicję 5 kinaz z rodziny TEC oraz kinazy JAK3, przy jednoczesnym braku aktywności wobec JAK1 i JAK2. Kowalencyjny mechanizm hamowania zapewnia bardzo wysoką selektywność w stosunku do pozostałych izoform JAK [Lensing 2022, PTD 2023b].

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

Podsumowując, istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca leczenia ciężkich epizodów AA.

5. Interwencja – ritlecytytib

Produkt leczniczy Litfulo® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15 września 2023 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Europe MA EEIG. Produkt leczniczy Litfulo® dostępny jest w kapsułek twardych w dawce 50 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Litfulo®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC⁷	Grupa farmakoterapeutyczna: Immunosupresanty, Inhibitory kinazy janusowej; kod ATC: L04AF08.
Działanie leku	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 γ (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 i IL-21) poprzez zależne od JAK3 receptory wspólnego łańcucha γ . Ponadto ritlecytytib hamuje rodzinę kinaz TEC, co skutkuje zmniejszoną aktywnością cytotyliczną komórek NK i limfocytów T CD8+. Szlaki sygnałowe, w których pośredniczy JAK3 i TEC, biorą udział w patogenezie łysienia plackowatego, chociaż pełna patofizjologia nie jest jeszcze poznana.
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie ciężkich przypadków łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę. Należy indywidualnie i regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem. U chorych niewykazujących korzyści terapeutycznych po 36 tyg. należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego. Rozpoczęcie leczenia Leczenia ritlecytytibem nie należy rozpoczynać u chorych, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi $< 0,5 \times 10^3 /\text{mm}^3$ albo liczba płytek krwi wynosi $< 100 \times 10^3 /\text{mm}^3$. Przerwanie lub zaprzestanie leczenia Jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne, należy przerwać stosowanie ritlecytytibu do czasu ustąpienia objawów zakażenia. Przerwanie lub zaprzestanie leczenia może być konieczne dla opanowania zaburzeń hematologicznych. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia na krócej niż 6 tygodni, ryzyko znacznej utraty włosów odrastających na skórze głowy jest niskie. Pominięte dawki W przypadku pominięcia dawki należy zalecić choremu przyjęcie jej tak szybko, jak to możliwe, chyba że do przyjęcia kolejnej dawki pozostało

⁷klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>mniej niż 8 godzin, wówczas chory nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następnie przyjmowanie leku należy wznowić o zwykle zaplanowanej porze.</p> <p>Sposób podawania Podanie doustne.</p> <p>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.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Produkt leczniczy Litfulo® (ritlecytynib) ma być finansowany w ramach <i>Programu lekowego</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego i mającą doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu łysienia plackowatego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Produkt leczniczy Litfulo® jest przeciwwskazany, w przypadku: nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, aktywnych ciężkich zakażeń, w tym gruźlicy, ciężkich zaburzeń czynności wątroby.</p> <p>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®.</p> <p>Produkt leczniczy Litfulo® jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i podczas karmienia piersią.</p> <p>Nie oceniano wpływu ritlecytynibu na płodność u ludzi.</p> <p>Produkt leczniczy Litfulo® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Należy poinformować chorego o konieczności poinformowania lekarza lub farmaceuty w sytuacji wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych, w tym wszelkich objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce oraz o wszystkich lekach przyjmowanych przez chorego obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które chory planuje przyjmować.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Lek posiada oznaczenie symbolem czarnego trójkąta, czyli jest lekiem podlegającym dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (PSURs). Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p> <p>Należy monitorować parametry laboratoryjne takie jak liczba płytek krwi i limfocyty przed rozpoczęciem leczenia, 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z rutynowym sposobem postępowania z chorym. Jeżeli liczba płytek krwi wynosi $<50 \times 103/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać. Jeśli ALC wynosi $<0,5 \times 103/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy ALC będzie ponownie większa od tej wartości.</p> <p>Chorych należy ściśle monitorować pod kątem objawów zakażenia w trakcie i po zakończeniu leczenia ritlecytynibem. Leczenie należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne. Chory, u którego rozwinie się nowe zakażenie podczas leczenia ritlecytynibem, 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.</p>

	<p>Podawanie ritlecytyribu, jeśli je przerwano, można wznowić po ustąpieniu zakażenia.</p> <p>Podczas terapii ritlecytyribem zaleca się monitorowanie pod kątem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Jeśli istnieją dowody na reaktywację, należy skonsultować się z hepatologiem.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych.</p>
Status leku sierocego	Brak
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Litfulo®*, *Obwieszczenia MZ*

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ritlecytyribu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji finansowych do stosowania produktu leczniczego Litfulo® (ritlecytyrib)⁸ w leczeniu AA wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania ritlecytyribu w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

Rekomendacji finansowych poszukiwano również przez zagraniczne organizacje⁹:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS¹⁰ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;

⁸ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

⁹ Uwzględniano jedynie rekomendacje wydane w języku angielskim

¹⁰ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści

- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje, opublikowane przez NICE, SMC, HAS oraz G-BA dla ocenianego leku w terapii młodzieży od 12. roku życia i dorosłych chorych na AA [G-BA 2024, HAS 2024, NICE 2024, SMC 2024]. Warto zaznaczyć, że nie odnaleziono żadnej negatywnej rekomendacji finansowej dla ritlecytyribu.

W rekomendacjach NICE i SMC zwrócono uwagę na brak standardowego leczenia AA o ciężkim nasileniu oraz zróżnicowany dostęp do terapii. Odniesiono się także do wpływu choroby na jakość życia i problemy psychiczne związane z tym schorzeniem. Skuteczność produktu leczniczego Litfulo® została potwierdzona w badaniach klinicznych *ALLEGRO 2b/3* i *ALLEGRO-LT* (była wyższa niż placebo), a analiza bezpieczeństwa wykazała zbliżone wyniki dla obu grup. Rekomendacje obejmują wskazanie rejestracyjne, tj. chorych na AA o nasileniu ciężkim, w wieku 12 lat i powyżej.

W rekomendacji *HAS 2024* zwrócono uwagę na wysoką niezaspokojoną potrzebę medyczną, w szczególności w populacji młodzieży, dla której brak jest alternatywnego leczenia. Komisja HAS podkreśla, że jedynym lekiem mogącym być alternatywną dla RIT jest barycytyrib, a skuteczność obu leków uznano za zbliżoną. Opinia *G-BA 2024* odniosła się do ritlecytyribu jako do leku zaliczanego do grupy leków poprawiających porost włosów, w specjalistycznym wskazaniu jakim jest łysienie plackowate.

(IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

Na stronie AWMSG odnaleziono dodatkowo informację, że RIT nie będzie oceniany przez tę agencję z uwagi na ocenę wykonaną przez NICE (proces refundacyjny w Walii opiera się zarówno na rekomendacjach AWMSG, jak i NICE) [AWMSG 2024].

W poniższej tabeli przedstawiono opis rekomendacji.

Tabela 7.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ritlecycytynib	NICE 2024	Pozytywna	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat chorzy na AA o ciężkim nasileniu	<p>W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ritlecycytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu AA o ciężkim nasileniu u osób w wieku 12 lat i starszych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Nie ma standardowego leczenia AA o ciężkim nasileniu, a dostęp do terapii jest bardzo zróżnicowany. Utrata włosów może powodować poważne problemy psychiczne.</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że ritlecycytynib jest skuteczniejszy niż placebo w zakresie poprawy odrostu włosów przez okres do 24 tygodni, a ciężkie zdarzenia niepożądane występują u porównywalnej liczby chorych w obu grupach. Analizowano głównie dane z badań ALLEGRO 2b/3 (fazy 2b/3) oraz ALLEGRO-LT (otwarte przedłużenie badania ALLEGRO 2b/3), w których według ekspertów klinicznych rekrutowano chorych reprezentujących populację z AA w codziennej praktyce. Zwrócono jednak uwagę na rozbieżność między populacjami badanymi pod względem proporcji chorych młodych i dorosłych (zbyt niska liczba osób młodych w badaniach) oraz tych z AA całkowitym i AA uogólnionym (zbyt wysoka liczba chorych z tymi wariantami choroby).</p> <p>Ritlecycytynib jest zalecany przez NICE, ponieważ najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności zawierają się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	SMC 2024	Pozytywna	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat chorzy na AA o ciężkim nasileniu	Ritlecytyrib otrzymał pozytywną rekomendację do finansowania w ramach NHS Scotland. Decyzja została podjęta na podstawie analizy dostępnych dowodów klinicznych oraz oceny efektywności kosztowej, biorąc pod uwagę brak alternatywnych metod leczenia chorych na AA. Zwrócono uwagę, iż łysienie plackowate jest chorobą autoimmunizacyjną i nie stanowi wyłącznie problemu kosmetycznego u chorych, ale także wpływa istotnie na jakość życia. Ritlecytyrib uznano za leczenie o udowodnionej skuteczności potwierdzonej wynikami badania dla 24 tygodni oraz utrzymującej się skuteczności przez co najmniej 2,5 roku (dane z badania długookresowego). Skuteczność leku oparto na głównych badaniach klinicznych dla RIT: ALLEGRO 2b/3 oraz długookresowego badania ALLEGRO-LT. Uznano że RIT stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą.
	HAS 2024	Pozytywna	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat chorzy na AA o ciężkim nasileniu	Komisja uważa, iż ritlecytyrib zapewnia niewielką poprawę w zakresie korzyści medycznych (ASMR IV), w podobnym stopniu jak barycytyrib w leczeniu ciężkich przypadków AA u chorych dorosłych. Dodatkowo, korzyści medyczne (SMR) zostały ocenione jako umiarkowane, jednak refundacja RIT na tym poziomie SMR jest uzasadniona. Dostępne dane nie pozwalają na porównanie ritlecytyribu z barycytyribem ze względu na brak danych bezpośrednio porównujących obie technologie, co jest związane z ich równoczesnym rozwojem. Komisja zwraca uwagę na niższą jakość wyników dla RIT względem barycytyribu, tj. wnioskowanie oparte na jednym badaniu fazy IIb/III, posiadającym ograniczenia metodyczne. <u>Komisja podkreśla, że jako jedyny lek mogący stanowić komparator dla ritlecytyribu uważany jest barycytyrib (jedyne leki zarejestrowane we wskazaniu). Pozostałe leki, tj. kortykosteroidy, metotreksat czy cyklosporyna nie mogą stanowić komparatora z uwagi na brak wskazania w tej populacji.</u> <u>W leczeniu AA występuje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji młodzieży, a w populacji dorosłych jest ona zabezpieczona jedynie częściowo przez barycytyrib.</u>
	G-BA 2024	Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat chorzy na AA o ciężkim nasileniu	Ritlecytyrib jest zalecany jako opcja w leczeniu AA o ciężkim nasileniu u osób w wieku 12 lat i starszych. Ritlecytyrib 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. Ritlecytyrib zaklasyfikowano jako lek poprawiający porost włosów, jednak jego zastosowanie jest ograniczone do łysienia plackowatego.

Źródło: opracowanie własne

6. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy 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.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

6.1. Wybór komparatora

Populację docelową dla ritlecytynibu stanowią ciężkie przypadki AA u chorych w wieku od 12. roku życia. Populacja ta jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.

Analiza aktualnych wytycznych praktyki klinicznej wykazała, że zalecane w leczeniu ciężkich przypadków AA opcje terapeutyczne, obejmują:

- inhibitory JAK (ritlecytytib oraz barycytytib);
- GKS o działaniu miejscowym lub układowym;
- niesteroidowe leki immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna);
- immunoterapię kontaktową.

Wytyczne kliniczne wskazują jednoznacznie, że jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku ciężkich przypadków łysienia plackowatego powinny być stosowane u chorych inhibitory JAK, które jako jedyne posiadają zarejestrowane wskazanie w leczeniu AA. Barycytytib jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych na AA i może być w Polsce finansowany w ramach RDTL. Dodatkowo, zgodnie z Komunikatem MZ z 27.11.2023 r barycytytib znajdujący się na stanach magazynowych z przeznaczeniem do leczenia chorych z COVID-

19, może być wykorzystywany w ramach zarejestrowanych wskazań, które nie są objęte refundacją [Komunikat MZ].

Podawanie glikokortykosteroidów miejscowo stanowi opcję jedynie w przypadku braku dostępu do leczenia inhibitorami JAK i jest warunkowane krótkotrwałym stosowaniem. Leki te podawane miejscowo są zalecane głównie w łagodnym rzucie choroby [PTD 2023]. 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 profil bezpieczeństwa [Stanowisko europejskich ekspertów 2024]. Należy zwrócić uwagę na możliwe ryzyko wystąpienia szeregu działań niepożądanych podczas dłuższego stosowania kortykosteroidów układowych, w szczególności w populacji pediatrycznej. 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].

Na podstawie przeprowadzonej analizy finansowania opcji terapeutycznych w Polsce, jedynym glikokortykosteroidem finansowanym w ramach wskazania „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” jest prednizon podawany doustnie.

Cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna stanowią opcję alternatywną dla leczenia inhibitorami JAK, przede wszystkim 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, podczas gdy pierwszym wyborem powinny być inhibitory JAK. Tym samym w oparciu o najlepsze dowody naukowe sformułowano wytyczne, które zmieniają paradygmat leczenia AA.

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 [Meah 2020, Ramos 2020]. Wszystkie te leki stosowane są w leczeniu AA jako wskazanie pozarejestrycyjne, w ramach którego są też obecnie w Polsce finansowane. **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].

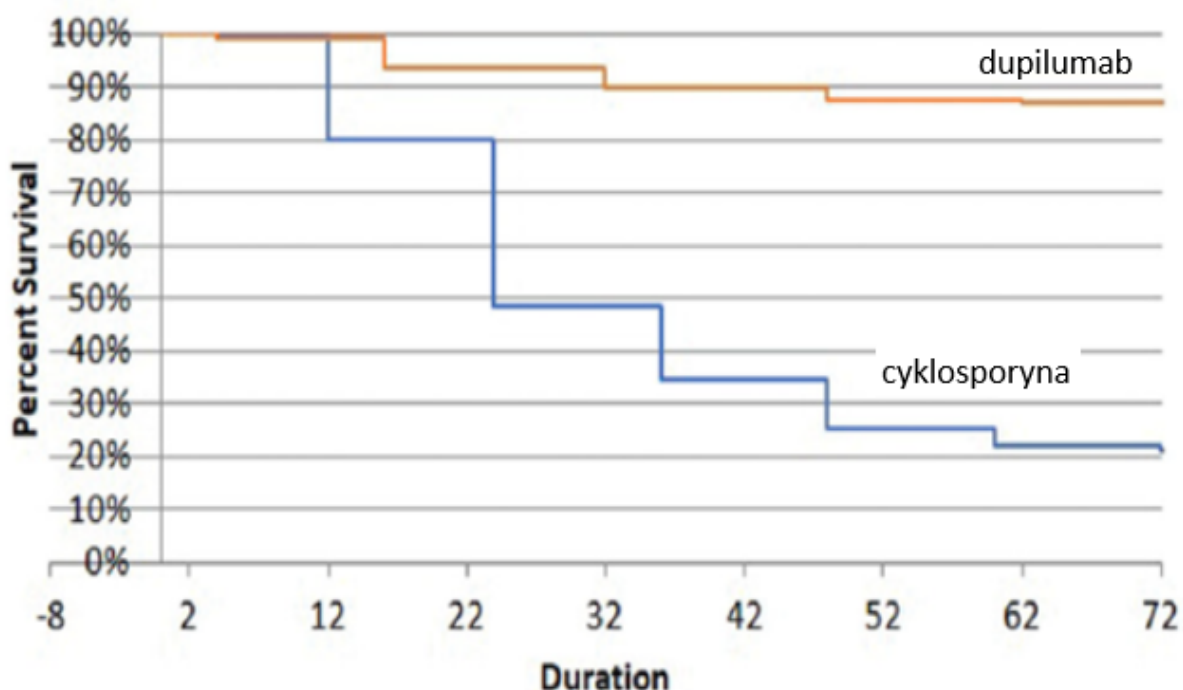
Należy podkreślić, że wskaźnik nawrotów w łysieniu plackowatym może wynosić nawet 85%, a każdy kolejny cykl leczenia może być mniej skuteczny. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych leczenie AA powinno trwać od 3 do 7 lat. Natomiast leczenia cyklosporyną nie należy stosować dłużej niż 12 miesięcy.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

Profil bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych również jest niekorzystny. U chorych stosujących cyklosporynę i metotreksat odnotowuje się występowanie następujących działań niepożądanych:

- zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji;
- zdarzenia niepożądane związane z uszkodzeniem szpiku kostnego (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia);
- skumulowane uszkodzenia narządów podczas długotrwałego stosowania;
- nieodwracalne przewlekłe zaburzenia czynności nerek (CsA);
- rozwój łysienia plackowatego po leczeniu CsA w innym wskazaniu;
- zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym: bóle głowy, drżenie, drgawki, psychozy, zaburzenia snu [Dahabreh 2023, Amor 2010, Ryan 2010].

W NMA obejmującym 149 badań dotyczącym innego wskazania dermatologicznego (AZS umiarkowany do ciężkiego) wykazano, że glikokortykosteroidy systemowe, cyklosporyna, metotreksat i azatiopryna cechują się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa i znaczną lub wysoką szkodliwością [Chu 2023]. Należy także podkreślić, że najczęstszym powodem przerwania leczenia immunosupresyjnego są działania niepożądane, których częstość wzrasta wraz z czasem trwania leczenia. W związku z tym, aby uniknąć działań niepożądanych, leczenie MTX i CsA jest zwykle przerywane niezwłocznie po osiągnięciu kontroli choroby [Napolitano 2022, Grossman 1996, Dal Bello 2020].

Rysunek 4.
Skumulowane prawdopodobieństwo stosowania dupilumabu i cyklosporyny czasie



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Napolitano 2022*

Dodatkowo w wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego [PTD 2023] zwrócono uwagę na możliwość zastosowania immunoterapii kontaktowej, niedostępnej na polskim rynku, jednak możliwej do sprowadzenia z innych krajów Unii Europejskiej. Nie stanowi ona jednak terapii podstawowej leczenia AA, w dodatku stosowaniu jej towarzyszą znaczące zdarzenia niepożądane, takie jak ból i obrzęk skóry głowy i twarzy [Renet-Yuval 2017].

Podsumowując powyższe, jako terapię alternatywną dla RIT wskazać można terapię, która jako jedyna ma wskazanie do leczenia ciężkich przypadków AA – tj. barycetynib (jest to zgodne z treścią rekomendacji *HAS 2024*). Niemniej jednak biorąc pod uwagę, iż zarejestrowane wskazanie barycetynibu obejmuje wyłącznie dorosłych chorych, barycetynib nie będzie stanowił alternatywnej opcji leczenia w populacji pediatrycznej.

W populacji pediatrycznej od 12. roku życia brakuje dotychczas odpowiedniego leczenia, które mogłoby stanowić leczenie pierwszego wyboru. Ritlecetynib jest jedynym lekiem zarejestrowanym do stosowania w tej grupie chorych. Pozostałe leki, jeśli stosowane są w grupie młodzieży, są stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym. Wymieniane są tutaj przede wszystkim GKS o działaniu układowym oraz metotreksat i cyklosporyna. Niemniej jednak jak podkreślono powyżej, skuteczność tych leków jest różna, a profil bezpieczeństwa

wskazuje na wysokie ryzyko działań niepożądanych (w szczególności u dzieci), w związku z czym terapia tymi lekami może być wyłącznie krótkotrwała. Warto odnieść się do zagranicznych rekomendacji finansowych dla RIT, które wskazują, że poza barycytynibem nie istnieje żadna alternatywna dla ritlecytynibu technologia medyczna [HAS 2024]. Biorąc pod uwagę powyższe, należy przyjąć, że brak jest obecnie alternatywnej terapii dla chorych na AA o ciężkim nasileniu w wieku 12-18 lat. Należy podkreślić, że brak leczenia farmakologicznego jest komparatorem zarówno w populacji młodzieży, jak i dorosłych chorych, ponieważ nie wszyscy chorzy powyżej 18 r.ż. będą mieli dostęp do leczenia BAR.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla ritlecytynibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- **barycytynib (w populacji dorosłych chorych);**
- **brak leczenia farmakologicznego (w populacji dorosłych oraz chorych od 12 r.ż.).**

[Redacted text block]

Zgodnie ze *Stanowiskiem europejskich ekspertów 2024*, należy przyjąć, że aby leczenie było skuteczne, czyli aby włosy nie wypadły po zakończeniu krótkotrwałej terapii, leczenie powinno trwać znacznie dłużej, tj. 3 do nawet 7 lat. Dotyczy to szczególnie chorych na łysienie plackowate o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 tym celu przeprowadzono przeglądy systematyczne mające na celu zidentyfikowanie badań randomizowanych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla ritlecytynibu względem tych leków.

Ze względu na fakt, że nie traktowano poszczególnych leków jako komparatory dla ritlecytynibu odstąpiono od ich szczegółowej charakterystyki.

6.2. Komparator – barycytytib

Produkt leczniczy Olumiant® (barycytytib) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 lutego 2017 roku¹¹. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V. Produkt leczniczy Olumiant® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawkach 1 mg, 2 mg i 4 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

¹¹ pierwsze dopuszczenie do obrotu dotyczyło leczenia dorosłych chorych na aktywne reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Barycytytib został zarejestrowany w leczeniu ciężkiej postaci łysienia plackowatego u dorosłych chorych na terenie Unii Europejskiej w dn. 19.05.2022 r.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Olumiant®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Leki immunosupresyjne, wybiórcze leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA37
Działanie leku	<p>Barycytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego barycytynibu na wyizolowane enzymy JAK1, JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości IC50 wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i >400 nM.</p> <p>JAK to enzymy, które przekazują sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Barycytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Olumiant® jest wskazany do stosowania m.in.: w leczeniu ciężkiej postaci AA dorosłych chorych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania**	<p><u>Dawkowanie w AA:</u> Zalecana dawka barycytynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana chorym z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów złośliwych, chorym w wieku 65 lat i starszym oraz chorym z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u chorych, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę.</p> <p>Po uzyskaniu trwałej odpowiedzi zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej kilka miesięcy, aby uniknąć nawrotu choroby. Korzyści i ryzyko związane z leczeniem należy oceniać w regularnych odstępach, zależnie od indywidualnych potrzeb chorego.</p> <p>W przypadku chorych, u których po 36 tygodniach terapii nie ma korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p><u>Sposób podania:</u> Podanie doustne. Barycytynib należy przyjmować raz na dobę o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Finansowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

*dawkowanie przedstawiono wyłącznie do wskazania stanowiącego przedmiot niniejszej analizy

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Olumiant®

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Według informacji podanych w dokumencie EMA istotną miarą efektu leczenia AA jest **wskaźnik SALT**, który umożliwia monitorowanie stopnia utraty włosów skóry głowy. W dokumencie EMA 2023 głównym efektem końcowym oceny leczenia RIT było osiągnięcie **SALT ≤10** (10% lub mniej utraty włosów skóry głowy), określanym także jako stan bliski remisji. Dodatkowym punktem końcowym było osiągnięcie **SALT ≤20** (20% lub mniej utraty włosów skóry głowy). Osiągnięcie wyniku SALT ≤20 jest postrzegane przez chorych na ciężkie AA jako poprawa istotna klinicznie, natomiast SALT ≤10 jest wskaźnikiem bardziej restrykcyjnym [EMA 2023]. Sposób klasyfikacji tych punktów końcowych może się różnić w zależności od założeń publikacji – w badaniu rejestracyjnym pierwszorzędowym punktem końcowym był **SALT ≤20**, natomiast **SALT ≤10** – drugorzędowym [ChPL Litfulo®]. Skala SALT pozwala na ocenę najbardziej widocznego objawu choroby, tj. owłosienia skóry głowy.

Niezwykle istotnym jest również uwzględnienie pomiaru efektów zdrowotnych uwzględniających jakość życia chorych, a także ich samoocenę postępu leczenia. Wymienianymi przez EMA wskaźnikami są **PGI-C**¹² oraz **AAPPO**¹³ [EMA 2023]. Wskaźnik PGI-C ocenia wyłącznie subiektywną ocenę postępu leczenia, natomiast AAPPO uwzględnia

¹² ang. *Patient Global Impression of Change* – formularz oceny ogólnego odczucia zmiany

¹³ ang. *Alopecia Areata Patient Priorities Outcome* – kwestionariusz oceniający priorytetowe punkty końcowe u chorego na AA

zarówno stopień utraty włosów, jak i ocenę objawów emocjonalnych i ograniczeń aktywności ruchowej, które zdecydowanie wpływają na jakość życia chorego.

Dodatkowymi miarami efektów leczenia może być także **ocena stanu rzęs** (ELA, ang. *Eyelash Assessment*) i **brwi** (EBA, ang. *Eyebrow Assessment*). Te punkty końcowe mogą być oceniane w skali numerycznej (od 0 – brak rzęs/brwi do 3 – normalna gęstość rzęs/brwi). Pozwalają na ocenę owłosienia dodatkowych obszarów, które nie są uwzględniane w ramach oceny SALT [EMA 2023].

Do oceny stopnia nasilenia AA stosuje się także skalę **AAS**, która oprócz oceny owłosienia skóry głowy, uwzględnia owłosienie brwi i rzęs, wpływ choroby na jakość życia chorych, odpowiedź na leczenie oraz test pociągania [PTD 2023a].

Podsumowując, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy HTA dla produktu leczniczego Litfulo® (ritlecytynib) we wnioskowanej populacji docelowej takich efektów zdrowotnych jak:

- wynik SALT (SALT ≤ 20 i SALT ≤ 10);
- ocena PGI-C;
- wynik kwestionariusza AAPPO;
- wynik w skali AAS;
- jakość życia chorych;
- wynik w skalach EBA i ELA;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.4 [Higgins 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Litfulo®, wnioskowanego programu lekowego oraz wytycznych klinicznych, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 9.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Ciężkie przypadki AA u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Litfulo®. Komentarz: <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	Produkt leczniczy Litfulo® stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). <u>Dawkowanie</u> Dawkowanie zgodne z ChPL, tj. 50 mg raz na dobę.	Inna niż produkt leczniczy Litfulo®
Komparatory¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • w populacji dorosłych chorych: <ul style="list-style-type: none"> ○ barycytytib – dawkowanie zgodne z ChPL Olumiant^{®15}; • w populacji dorosłych oraz chorych od 12 r.ż.: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak leczenia farmakologicznego. Komentarz: W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	Inne niż wymienione.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (m.in. wskaźnik SALT, ocena PGI-C, skala EBA i ELA); • jakość życia • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe niezgodne z założonymi, między innymi dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.

¹⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

¹⁵ zgodnie z ChPL Olumiant® 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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe. Nie włączano analiz <i>post-hoc</i> oraz <i>pooled</i> obejmujących różne dawki ritlecytyribu
	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 ¹⁶).	
	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.
Podetap IIa – strona EMA		
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 obserwacji.
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.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
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.
Podetap III – bazy główne (wyszukiwanie badań dla komparatora)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Barycytytib stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Placebo, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>ALLEGRO 2b/3</i>, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (m.in. wskaźnik SALT, ocena PGI-C, skala EBA i ELA); • jakość życia • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Randomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Niezgodny z założonymi.
	<p>Publikacje pełnotekstowe.</p> <p>Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</p>	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 10.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 1
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 6

9. Załączniki

9.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów

Tabela 11.
Siła rekomendacji oraz poziom dowodów zgodnie z BAD 2012

Poziom dowodu / klasa dowodu	Rodzaj dowodu / dowód
Siła rekomendacji	
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych lub randomizowane badania kliniczne o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych lub randomizowane badania kliniczne o niskim ryzyku błędu systematycznego.
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych lub randomizowane badania kliniczne o wysokim ryzyku błędu systematycznego. Badania z poziomem dowodu „-” nie powinny być podstawą do formułowania zaleceń.
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu, błędu systematycznego lub przypadku oraz wysokim prawdopodobieństwie, że związek ma charakter przyczynowy.
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu, błędu systematycznego lub przypadku oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek ma charakter przyczynowy.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe obarczone wysokim ryzykiem błędu, błędu systematycznego lub przypadku, oraz znacznym ryzykiem, że związek nie ma charakteru przyczynowego. Badania z poziomem dowodu „-” nie powinny być podstawą do formułowania zaleceń.
3	Badania nieanalityczne (na przykład opisy przypadków, serie przypadków).
4	Opinia eksperta, formalny konsensus.

Poziom dowodu / klasa dowodu	Rodzaj dowodu / dowód
Poziom dowodu	
A	<ul style="list-style-type: none"> • Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne z oceną 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej lub • Systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych lub zbiorów dowodów składający się głównie z badań z oceną 1+, bezpośrednio mające zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub • Dowody zaczerpnięte z oceny technologii NICE.
B	<ul style="list-style-type: none"> • Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub • Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+.
C	<ul style="list-style-type: none"> • Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2+, mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub • Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++.
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom dowodów 3 lub 4 lub • Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+ lub • Formalny konsensus.
D (GPP)	Punkt dobrej praktyki (GPP) to zalecenie dotyczące najlepszych praktyk oparte na doświadczeniu grupy opracowującej wytyczne

Źródło: opracowanie własne na podstawie BAD 2012

10. Spis tabel

Tabela 1. Typy AA według prezentacji klinicznej	12
Tabela 2. Etapy rozpoznania w przebiegu AA	14
Tabela 3. Charakterystyka kryteriów skali AAS oraz wskaźnika SALT.....	20
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AA.....	28
Tabela 5. Technologie medyczne stosowane w terapii AA	34
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Litfulo®.....	41
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	46
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Olumiant®	54
Tabela 9. Schemat PICOS	59
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	62
Tabela 11. Siła rekomendacji oraz poziom dowodów zgodnie z BAD 2012	63

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Częstość występowania zaburzeń psychicznych oraz hospitalizacji z ich powodu wśród chorych na AA	22
Rysunek 2. Analiza regresji Coxa czynników związanych z ryzykiem podjęcia próby samobójczej	22
Rysunek 3. Algorytm leczenia układowego chorych na AA (chorzy z wynikiem SALT 20 lub wyższym bądź AA o natężeniu umiarkowanym i ciężkim zgodnie z AAS)	27
Rysunek 4. Skumulowane prawdopodobieństwo stosowania dupilumabu i cyklosporyny czasie	51

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Aldhouse 2020	Aldhouse N.V.J., Kitchen H., Knight S. i in., "You lose your hair, what's the big deal? I was so embarrassed, I was so self-conscious, I was so depressed:" a qualitative interview study to understand the psychosocial burden of alopecia areata. J Patient Rep Outcomes. 2020, 4(1):76
Aljebab 2017	Aljebab F., Choonara I., Conroy S., Systematic Review of the Toxicity of LongCourse Oral Corticosteroids in Children, PLoS ONE, 2017, 12 (1), DOI: 10.1371
Amor 2010	Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. J Am Acad Dermatol. 2010;63(6):925-948.
Anderson 2022	Anderson P, Marwaha S, Piercy J i in. Impact of scalp hair loss on treatment patterns and physician satisfaction with disease control for alopecia areata patients in Europe. European Association of Dermatology and Venereology (EADV) Hybrid Congress; September 7-10, 2022; Milan, Italy.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
BIA Litfulo	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Litfulo®
Burns 2020	Burns LJ, Mesinkovska N, Kranz D i in. Cumulative Life Course Impairment of Alopecia Areata. International Journal of Trichology 2020, 12(5), 197-204.
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Cyclaid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Demezón®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezón®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Dermovate®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dermovate®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Encortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Hydrocortisonu m AFP®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum AFP®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Hydrocortisonu m-SF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Litfulo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Litfulo®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.03.2024 r.)
ChPL Metex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 12.04.2024 r.)
ChPL Olumiant®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
Cranwell 2019	Cranwell WC, Lai VW, Photiou Li in. Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. Australasian Journal of Dermatology 2019, 60(2),163-170.

Referencja	Opis bibliograficzny
Creadore 2021	Creadore A, Manjaly P, Li SJ, i in. Evaluation of Stigma Toward Individuals With Alopecia. JAMA Dermatol. 2021, 157 (4):392-398.
Chu 2023	Chu AWL, Wong MM, Rayner DG i in., Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. J Allergy Clin Immunol. 2023;152(6):1470-1492
Dahabreh 2023	Dahabreh D, Jung S, Renert-Yuval Y i in., Alopecia Areata: Current Treatments and New Directions. American Journal of Clinical Dermatology (2023) 24:895-912
Dal Bello 2020	Dal Bello G, Maurelli M, Schena D i in., Drug survival of dupilumab compared to cyclosporin in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. Dermatol Ther. 2020;33(6):e13979.
Dillon 2021	Dillon KL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2021, 14, 691-714.
EMA 2023	European Medicines Agency Assessment, EMEA/H/C/006025/0000 report Litfulo International non-proprietary name: ritlecitinib https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/litfulo-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
Grossman 1996	Grossman R., Chevret S, Abi-Rached J i in., Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. Arch Dermatol. 1996;132(6):623-629.
Higgins 2023	Higgins J.P.T., Thomas J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.4, 2023, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 14.03.2024 r.)
Huang 2013	Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. JAMA Dermatol. 2013, 149 (7):789-794
Jabbari 2013	Jabbari A, Petukhova L, Cabral RM i in. Genetic basis of alopecia areata: a roadmap for translational research. Dermatologic Clinics 2013, 31(1), 109-17.
King 2022	King B, Bartolome L, Vaghela S i in. The humanistic burden of alopecia areata (AA) among caregivers of adolescents with AA in the United States (US). Presented at: World Congress for Hair Research (WCHR) November 18-21, 2022; Melbourne, Australia. Poster 182.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 01.03.2024 r.)
Komunikat MZ	Komunikat dla podmiotów leczniczych, posiadających na stanach magazynowych produkty lecznicze, pozyskane z Rządowej Agencji Rezerw Strategicznych w celu leczenia pacjentów z COVID-19, PLD.054.390.2023.9.KW, 27.11.2023 r.
Laitinen 2020	Laitinen I, Jokelainen J, Tasanen K, Huilaja L. Comorbidities of Alopecia Areata in Finland between 1987 and 2016. Acta Dermato-Venereologica 2020, 100(4)
Lee 2019	Lee S, Lee YB, Kim BJ, i in.. All-Cause and Cause-Specific Mortality Risks Associated With Alopecia Areata: A Korean Nationwide Population-Based Study. JAMA Dermatology 2019, 155(8), 922-928.
Lee 2019a	Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019, 80(2):466-477.e16.
Lee 2020	Lee HH, Gwillim E, Patel KR, i in. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology 2020, 82(3), 675-682.
Lensing 2022	Lensing Maddison, Jabbari Ali, An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata, Frontiers in Immunology 2022, 13: 1-17
Lintzeri 2022	Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K i in. Alopecia areata - Current understanding and management. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2022, 20(1), 59-90.

Referencja	Opis bibliograficzny
Meah 2020	Meah N, Wall D, York K i in. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020 Jul;83(1):123-130
Mesinowska 2020	Mesinkovska N, King B, Mirmirani P i in. Burden of Illness in Alopecia Areata: A Cross-Sectional Online Survey Study. <i>Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings</i> 2020, 20(1), S62-S68.
Minokawa 2022	Minokawa Y, Sawada Y, Nakamura M. Lifestyle Factors Involved in the Pathogenesis of Alopecia Areata. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 2022, 23(3), 1038.
Mostaghimi 2022	Mostaghimi A, Xenakis J, Meche A, i in. Economic Burden and Healthcare Resource Use of Alopecia Areata in an Insured Population in the USA. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2022, 12(4):1027-1040.
Mukherjee 2009	Mukherjee N, Morrell DS, Duvic M i in. Attitudes of dermatologists in the southeastern United States regarding treatment of alopecia areata: a cross-sectional survey study. <i>BMC Dermatology</i> 2009, 9, 11.
Napolitano 2022	Napolitano M, Mariano M, Cristaudo A i in., Drug survival analysis of dupilumab and cyclosporin in patients with atopic dermatitis: a multicenter study. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2022;33(5): 2670-2673.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 r.
Pratt 2017	Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG i in. Alopecia areata. <i>Nature Reviews Disease Primers.</i> 2017, 3, 17011.
PTD 2023a	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>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> 2023, 110(2), 89-100.
PTD 2023b	Rakowska A, Rudnicka L, Olszewska M i in. Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Dermatology. Part 2: Treatment. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> 2023, 110(2), 101-120.
Ramírez-Marín 2022	Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> 2022, 16, 363-374.
Ramos 2020	Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B i in. Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology. <i>Anais Brasileiros de Dermatologia</i> 2020, 95 Suppl 1, 39-52.
Ray 2022	Ray M, Swallow E, Gandhi K i in. Healthcare Utilization and Costs Among US Adolescents With Alopecia Areata. <i>J Health Econ Outcomes Res.</i> 2022, 9(2):11-18.
Renert-Yuval 2017	Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Therapeutic Paradigm. <i>Advances in Therapy</i> 2017, 34(7), 1594-1609.
Rice 2017	Rice JB, White AG, Scarpati LM i in. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. <i>Clinical Therapeutics.</i> 2017, 39(11), 2216-2229.
Rossi 2019	Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM i in. Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. <i>G Ital Dermatol Venereol.</i> 2019, 154(6), 609-623.
Rozporządzenie MZ 2023	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

Referencja	Opis bibliograficzny
	żywniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ 2023a	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 października 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie
Ryan 2010	Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. J Am Acad Dermatol. 2010;63(6):949-974.
Singam 2019	Singam V, Patel KR, Lee HH i in. Association of alopecia areata with hospitalization for mental health disorders in US adults. J Am Acad Dermatol. 2019, 80(3):792-794.
Tosti 2006	Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. Journal of the American Academy of Dermatology 2006, 55(3), 438-41.
Toussi 2021	Toussi A, Barton VR, Le ST i in., Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2021 Jul;85(1):162-175.
Tervonen 2022	Tervonen T, Whichello C, Mauer J i in. Benefit-risk preferences for alopecia areata treatments. Presented at: World Congress for Hair Research (WCHR) November 18-21, 2022; Melbourne, Australia. Poster 81.
URPLWMI PB 2023	Cibinqo (abrocycytnib), Jyseleca (filgotytnib), Olumiant (baricycycytnib), Rinvoq (upadacycycytnib) i Xeljanz (tofacycycytnib) – Zaktualizowane zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz śmiertelności, związanego ze stosowaniem inhibitorów kinaz janusowych (JAK), Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, 15.03.2023 r.
Ustawa 2011	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.)
Villasante Fricke 2015	Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2015, 8, 397-403.
Wang 2022	Wang H, Pan L, Wu Y. Epidemiological Trends in Alopecia Areata at the Global, Regional, and National Levels. Frontiers in Immunology 2022, 13, 874677.
Wang 2023	Wang LH, Ma SH, Tai YH i in., Increased Risk of Suicide Attempt in Patients with Alopecia Areata: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Dermatology. 2023;239(5):712-719.
Whichello 2022	Whichello C, Law EH, Hauber B, et al. Adolescents' benefit-risk preferences for alopecia areata treatments. Presented at: World Congress for Hair Research (WCHR) November 18-21, 2022; Melbourne, Australia. Poster 177.
Willemse 2019	Willemse H, van der Doef M, van Middendorp H. Applying the Common Sense Model to predicting quality of life in alopecia areata: The role of illness perceptions and coping strategies. Journal of Health Psychology 2019 Sep;24(11):1461-1472.
Wyrwich 2022	Wyrwich KW, Winnette R, Bender R i in. Validation of the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO) Questionnaire in Adults and Adolescents with Alopecia Areata. Dermatology and Therapy 2022, 12(1), 149-166. Erratum in: Dermatology and Therapy 2022, 12(5), 1287.
Yan 2024	Yan T., Wang T., Tang M., Liu N., Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of moderate-to-severe alopecia areata: a systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2024, 15:1372810
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AWMSG 2024	AWMSG, https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ritlecytinib/ (data dostępu: 24.05.2024 r.)
BAD 2012	Messenger AG, McKillop J, Farrant P i in. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. British Journal of Dermatology 2012, 166(5), 916-26.

Referencja	Opis bibliograficzny
G-BA 2024	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Ergänzung Tirzepatid und Ritlecitinib, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6470/2024-02-06_AM-RL-II_SN_Ergaenzung-Tirzepatid-Ritlecitinib.pdf (data dostępu: 25.04.2024 r.)
HAS 2024	Haute Autorite De Sante, Evaluer les technologies de sante, Avis sur les medicaments, ritlecitinib, Lifulo 50 mg, gelule Primo-inscription, Adopte par la Commission de la transparence le 27 mars 2024
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, Final guidance consultation - Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over, https://www.nice.org.uk/guidance/TA958 (data dostępu: 12.04.2024 r.)
Stanowisko europejskich ekspertów 2024	Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R i in. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. European Academy of Dermatology and Venereology 2024.
PTD 2023	Rakowska A, Rudnicka L, Olszewska M i in. Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Dermatology. Part 2: Treatment. Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny 2023, 110(2), 101-120.
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium, Ritlecitinib (Litfulo®), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ritlecitinib-litfulo-full-smc2610/ (data dostępu: 12.04.2024 r.)