



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Litfulo (ritlecytynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia
plackowatego (ICD-10: L63)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.58.2024

Data ukończenia: 16 stycznia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe.

Wykaz wybranych skrótów

AA	łysienie plackowate (ang. <i>alopecia areata</i>)
AA-IGA	Narzędzie do oceny łysienia plackowatego (ang. <i>alopecia areata – investigator global assessment</i>)
AAPPO	kwestionariusz oceny priorytetowych punktów końcowych wg pacjenta z łysieniem plackowatym (ang. <i>alopecia areata patient priorities outcome</i>)
AAS	Skala do oceny nasilenia łysienia plackowatego (ang. <i>alopecia areata score</i>)
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALC	bezwzględna liczba limfocytów (ang. <i>absolute lymphocyte count</i>)
AR	analiza racjonalizacyjna
AT	łysienie całkowite (ang. <i>alopecia totalis</i>)
AU	łysienie uogólnione (ang. <i>alopecia universalis</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet (ang. <i>BIA – budget impact analysis</i>)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAR	baricytynib
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów i konsekwencji (ang. <i>cost consequences analysis</i>)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CSR	raport końcowy badania klinicznego (ang. <i>Final Clinical Study Report</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DLQI	dermatologiczny indeks jakości życia (ang. <i>dermatology life quality index</i>)
EBA	skala oceny brwi (ang. <i>eyebrow assessment</i>)
ELA	skala oceny rzęs (ang. <i>eyelash assessment</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz do pomiaru jakości życia
FAS	pełna analizowana grupa (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)

G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	kinazy janusowe (ang. <i>janus activated kinases</i>)
JAKi	inhibitory kinaz janusowych (ang. <i>janus-activated kinase inhibitor</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.)
LOCF	ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. <i>last observation carried forward</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
n/o	nie obserwowano
OC	obserwacja ogółem (ang. <i>observatory capacity</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PGI-C	formularz oceny ogólnego odczucia zmiany według pacjenta (ang. <i>patient's global impression of change</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>periodic safety update report</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RIT	ritlecytynib
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)

RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> , <i>risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SALT	wskaźnik oceny nasilenia łysienia (ang. <i>severity of alopecia tool</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEC	rodzina kinaz tyrozynowych ulegających ekspresji w raku wątrobowokomórkowym (ang. <i>tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPA	upadacytinib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52

4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.2.3.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	63
5.2.3.2.	Scenariuszowa analiza wrażliwości	63
5.2.3.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	66
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	67
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	68
5.4.	Komentarz Agencji	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	78
6.4.	Komentarz Agencji	78
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
10.	Kluczowe informacje i wnioski	84
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	90
12.	Źródła.....	91
13.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.10.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2144.2024.16.ZLE

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Litfulo (ritlecitinib), kapsułki twarde 50 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062109823
 - Wnioskowane wskazanie:
leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o. Polska
Żwirki i Wigury 16 B
02-092 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.10.2024, znak PLR.4500.2144.2024.16.ZLE (data wpływu do AOTMiT 09.10.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Litfulo, Ritlecitinibum, Kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062109823

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.11.2024 r., znak OT.423.1.58.2024.2.ML. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.12.2024 pismem z dnia 16.12.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Litfulo stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63) wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 2024
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Litfulo stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63) wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa 2024
- Analiza ekonomiczna dla leku Litfulo stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63) wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 2024
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Litfulo stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63) wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 2024
- Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań dla leku Litfulo, Ritlecitinibum, stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Litfulo, Ritlecitinibum, Kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062109823
Kod ATC	L04AF08
Substancja czynna	Ritlecytinib
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ritlecytinib 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 ritlecytinib 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 ritlecytinib hamuje rodzinę kinaz TEC, co skutkuje zmniejszoną aktywnością cytotolityczną 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
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 12 lat i powyżej; rozpoznanie łysienia plackowatego potwierdzone badaniem przedmiotowym i badaniem trichoskopowym lub badaniem histologicznym; ciężka postać choroby definiowana jako wynik w skali SALT (Severity of Alopecia Tool) ≥ 50; łysienie plackowate trwające bez odrostu od 6 miesięcy; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <p><u>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u></p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Lekarz może podjąć decyzję o wstrzymaniu leczenia w programie w przypadku stwierdzenia: ciężkiego zakażenia lub zakażenia oportunistycznego lub bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) $< 0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ lub liczby płytek krwi $< 50 \times 10^3 / \text{mm}^3$ lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających podanie leku.</p> <p>W przypadku przerwy wynoszącej ponad 6 tyg. pacjent musi przejść ponowną kwalifikację do programu.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa poniżej.</p> <p>W przypadku zajścia w ciążę leczenie ritlecytinibem zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli objawów choroby. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.</p>

Kryteria oceny skuteczności leczenia	<p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <p>a) uzyskanie co najmniej SALT20 lub 50% redukcja SALT po 6 miesiącach (± 14 dni) od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymywanie się co najmniej uzyskanej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (± 14 dni) w trakcie aktywnego leczenia w programie.</p> <p>Pełna odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:</p> <p>b) uzyskanie co najmniej SALT10 lub 90% redukcja SALT po 6 miesiącach (± 14 dni) od rozpoczęcia leczenia utrzymywanie się co najmniej uzyskanej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (± 14 dni) w trakcie aktywnego leczenia w programie.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak uzyskania co najmniej adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z definicją przedstawioną w pkt a) Kryteria oceny skuteczności leczenia tj. uzyskanie co najmniej SALT20 lub 50% redukcja SALT po 6 miesiącach (± 14 dni) od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymywanie się co najmniej uzyskanej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (± 14 dni) w trakcie aktywnego leczenia w programie; 2) uzyskanie trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia zakończenie podawania leku w ramach programu; 3) ciąża lub laktacja – gdy leczenie nie zostaje zawieszono zgodnie z opisem w Określenie czasu leczenia w programie; 4) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiający kontynuację leczenia; 5) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia, m.in. aktywne ciężkie zakażenie, w tym gruźlica 7) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
Dawkowanie	<p>Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka ritlecytinibu to 50 mg przyjmowane raz na dobę.</p>
Badania przy kwalifikacji do programu:	<p><u>Badania przy kwalifikacji do programu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia białka C – reaktywnego (CRP); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia glukozy w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 7) oznaczenie poziomu mocznika w surowicy 8) oznaczenie antygenu HBS; 9) oznaczenie przeciwciał anty-HCV 10) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową PCR – w przypadku pozytywnego wyniku na przeciwciała anty-HCV; 11) oznaczenie przeciwciał anty-HIV; 12) test Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy; 13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 14) badanie trichoskopowe; 15) ocena nasienia objawów choroby w skali SALT. 16) ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza DLQI u dorosłych oraz cDLQI u osób < 18 r.ż. <p><u>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia białka C – reaktywnego (CRP); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);

	<p>5)oznaczenie stężenia glukozy w surowicy krwi;</p> <p>6)oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>7)oznaczenie poziomu mocznika w surowicy;</p> <p>Badanie wykonywane są:</p> <p>po 1 miesiącu (± 14 dni) i po 3 miesiącach (± 14 dni) od rozpoczęcia terapii, a następnie kontynuowane co 3 miesiące (± 14 dni).</p> <p><u>Monitorowanie skuteczności leczenia</u></p> <p>1)badanie trichoskopowe;</p> <p>2)ocena nasilenia objawów choroby w skali SALT;</p> <p>3)ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza DLQI u dorosłych oraz cDLQI u osób < 18 r.ż.</p> <p>Badania wykonywane są:</p> <p>po 6 miesiącach (± 14 dni) od rozpoczęcia terapii, a następnie kontynuowane co 6 miesięcy (± 14 dni).</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia	<p><u>Monitorowanie skuteczności leczenia</u></p> <p>1) badanie trichoskopowe;</p> <p>2) ocena nasilenia objawów choroby w skali SALT;</p> <p>3) ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza DLQI u dorosłych oraz cDLQI u osób < 18 r.ż.</p> <p>Badania wykonywane są:</p> <p>po 6 miesiącach (± 14 dni) od rozpoczęcia terapii, a następnie kontynuowane co 6 miesięcy (± 14 dni).</p>

Źródło: ChPL Litfulo, Uzgodniony Program Lekowy

Na terenie Unii Europejskiej, poza wnioskowanym opakowaniem tj. 30 kapsułek w dawce 50 mg, są również dopuszczone do obrotu:

- Litfulo 50 mg kapsułka, twarda, 28 kapsułek,
- Litfulo 50 mg Kapsułka, twarda, 90 kapsułek.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • EU/1/23/1755/001, Litfulo 50 mg Kapsułka, twarda, 28 kapsułek • EU/1/23/1755/002 Litfulo 50 mg Kapsułka, twarda, 30 kapsułek • EU/1/23/1755/003 Litfulo 50 mg Kapsułka, twarda, 90 kapsułek <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023 r. (EMA), 23 czerwca 2023 r. (FDA).</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Litfulo jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta (▼), czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Firma, która wprowadza lek Litfulo do obrotu, musi dostarczyć materiały edukacyjne dla personelu medycznego i pacjentów zawierające informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku, w szczególności dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyka zakażeń, • chorób układu krążenia (chorób serca lub naczyń krwionośnych), • nowotworów, • neurotoksyczności (uszkodzenia układu nerwowego) i • toksyczności dla nienarodzonego dziecka podczas jego narażenia w czasie ciąży. <p>W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Litfulo w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.</p> <p>Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania leku Litfulo są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Litfulo są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.</p>

Źródło: ChPL Litfulo, EMA

Badania przeprowadzane przy kwalifikacji do programu lekowego oraz te wykonywane na etapie monitorowania leczenia są zbieżne z badaniami kwalifikacyjnymi dla już istniejącego programu lekowego B.47 Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0). Istotny wyjątek stanowią badania dotyczące nasilenia choroby (oznaczenie skali SALT, badanie trichoskopowe, ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza DLQI u dorosłych oraz cDLQI u osób < 18 r.ż.). W związku z czym zakładając, że program zostanie zakontraktowany w tych samych placówkach, w których realizowany jest program B.47 – wdrożenie i realizacja nowego programu lekowego nie powinna napotkać trudności.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zaproponowana w ramach

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej oraz nowego programu lekowego.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa (szczegóły w rozdz. 3.1.2.1 AWA) nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łysienie plackowate (ang. *alopecia areata*), ICD-10: L63.

L63.0 Łysienie (głowy) całkowite

L63.1 Łysienie uogólnione

L63.2 Wyłysienie pasmowate

L63.8 Inne postacie łysienia plackowatego

L63.9 Łysienie plackowate, nieokreślone

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. Epizod AA może być klasyfikowany jako ostry, samoograniczający się i trwać do 6 miesięcy lub przewlekły – trwający powyżej 6 miesięcy. (Lintzeri 2022, Pratt 2017, PTD 2023a, Ramos 2020).

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].

Tabela 4. Typy AA według prezentacji klinicznej [opracowanie z analizy klinicznej wnioskodawcy, Pratt 2017, PTD 2023a]

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)

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].

Utrata włosów obejmująca ponad 50% głowy może być uznana za ciężką postać łysienia plackowatego. Można przyjąć, że pacjenci z istotnym pogorszeniem jakości życia cierpią na umiarkowaną – ciężką postać łysienia plackowatego, bez względu na procentową utratę włosów. [CERTAAE 2024]

Diagnostyka i rozpoznanie:

- Rozpoznanie łysienia plackowatego może być ustalone na podstawie badania klinicznego i trichoskopii. (CERTAAE 2024)
- Wskazuje się ma trichoskopię jako najważniejsze narzędzie diagnostyczne, służące również do oceny aktywności i ciężkości choroby oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie (CERTAAE 2024)
- Istnieją dwa główne systemy oceny stopnia nasilenia łysienia plackowatego.
 - Severity of Alopecia Tool (SALT)
 - Liczba SALT oznacza powierzchnię skóry owłosionej głowy pozbawioną włosów. Podawana jest często w liczbach bezwzględnych
 - SALT 10 oznacza, że 10% powierzchni jest pozbawiona włosów).
 - Alternatywnie jednostką miary może być odsetek (np. SALT 10%).
 - Alopecia Areata Score (AAS)
 - Częściowo oparty na ocenie SALT
 - Uwzględnia również inne aspekty nasilenia łysienia plackowatego:
 - Zauważalna utrata brwi lub rzęs.
 - Niewystarczająca odpowiedź na leczenie przez 6 miesięcy lub więcej.
 - Rozlany, wieloogniskowy dodatni test pociągania (pull test), wskazujący na szybko postępujące łysienie.
 - Negatywny wpływ choroby na stan psychiczny pacjenta i interakcje z otoczeniem (PTD 2023)
- W przypadkach atypowych badanie histologiczne z 4 mm biopsji skóry głowy może być pomocne (Panel ekspertów europejskich 2024).

W toku wydawania rekomendacji przez brytyjską agencję NICE, zwrócono się do pacjentów o udzielenie informacji na temat życia z łysieniem plackowatym.

Podkreślili że łysienie plackowate to coś więcej niż problem kosmetyczny. Wyjaśnili oni, że choroba ma istotny wpływ na zdrowie psychospołeczne. Wskazali oni, iż może ona prowadzić do depresji, lęku, izolacji społecznej i myśli samobójczych. Wskazali również na występowanie wykluczenia społecznego i ograniczenia rozwój kariery lub edukację z powodu niemożności pełnego uczestnictwa w społeczeństwie. Wyjaśnili również, że choroba wpływa również na ich rodziny – aspekt zapewnienia opieki i wsparcie emocjonalnego.

Oprócz aspektu psychospołecznego, brak włosów na częściach ciała innych niż skóra głowy wpływa na zdrowie fizjologiczne. Należą do nich:

- brak rzęs i brwi, co może prowadzić do problemów z potem i przedostawaniem się piasku do oczu,

- brak włosów w nosie, które zapobiegają wydostawaniu się śluzu z nosa,
- brak włosów na skórze, co wpływa na termoregulację (NICE 2024).

Źródło: Lintzeri 2022, Pratt 2017, PTD 2023a, Panel ekspertów europejskich 2024, CERTAAE 2024, NICE 2024

Epidemiologia

Zgodnie z polskimi wytycznymi, ryzyko życiowe rozwoju łysienia plackowatego jest szacowane na 0,7–3,8% i występuje z równą częstością u obu płci. Choroba może pojawić się w każdym wieku, ale pierwszy epizod często stwierdzany jest w dzieciństwie. Szacuje się, że u 60% pacjentów pierwszy epizod choroby występuje przed 20. Rokiem życia, a u 85,5% przed 40. rokiem życia. W badaniach populacyjnych u dzieci z łysieniem plackowatym ustalono, że szczyt zapadalności występuje przed 5. rokiem życia. 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%. Dostępne dane epidemiologiczne mogą różnić się w zależności od regionu. 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 (PTD 2023a, Lee 2020, Wang 2022).

Autorzy polskich oraz europejskich wytycznych odnotowali współistnienie chorób autoimmunologicznych z łysieniem plackowatym. Są to m.in. schorzenia tarczycy (wole guzowate, choroba Gravesa, choroba Hashimoto), celiakia, bielactwo, cukrzyca typu 1, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy i miastenia ciężka. Związki między łysieniem plackowatym a chorobami atopowymi, takimi jak atopowe zapalenie skóry, astma, alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek są dobrze udokumentowane. Ostatnie badania wykazały, że łysienie plackowate może być związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych oraz schorzeń metabolicznych (hiperlipidemia, otyłość, zespół metaboliczny) (PTD 2023 a, Panel ekspertów europejskich 2024). Ponadto, Polskie wytyczne wskazują, że istnieją doniesienia wskazujące, że niektóre zespoły genetyczne, np. zespół Downa, zespół Turnera istotnie statystycznie częściej współistnieją z łysieniem plackowatym i częściej występują w rodzinach osób z łysieniem plackowatym niż w populacji kontrolnej (PTD 2023 a).

Źródło: PTD 2023 a, Panel ekspertów europejskich 2024, Lee 2020, Wang 2022, Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy, Analiza problemu decyzyjnego wnioskodawcy

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. Po pierwszym epizodzie choroby do 50% osób samoistnie wyzdrowieje w czasie jednego roku, jednak odsetek nawrotów wynosi aż 85%, a w długotrwałej obserwacji sięga 100% (Pratt 2017).

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

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 częstości (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).

Istotnym czynnikiem w AA jest obciążenie psychospołeczne, które może skutkować wystąpieniem lęku, depresji, zaburzeń emocjonalnych i obniżenia jakości snu (PTD 2023a).

Źródło: Pratt 2017, Lintzeri 2022, Tosti 2006, PTD 2023a

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2019-2023 liczebność pacjentów, u których sprawozdano łysienie plackowate (ICD-10: L63) w wieku 12 lat i starszych ulegała fluktuacjom i wynosiła ok. 15-20 tys. osób rocznie. Najcięższą postacią łysienia plackowatego przebiegająca z całkowitą utratą owłosienia w obrębie skóry głowy i innych okolic ciała (włosy pachowe, łonowe, a nawet mieszkowe) tj. łysienie uogólnione (ICD-10: L63.1) odnotowano u ok. 1,7- 3,3 tys. osób w wieku 12 lat i starszych. Łysienie plackowate całkowite (ICD-10: L63.0) przebiegające z całkowitą utratą owłosienia w obrębie skóry głowy (w tym rzęs i brwi) odnotowano zaś u ok. 1,1-1,7 tys. osób w wieku 12 lat i starszych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Dane dot. refundacji produktów leczniczych w ramach RDTL zostały przedstawione w rozdziale 3.5 niniejszej AWA (szczegóły: Tabela 9).

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem łysienie plackowate (ICD-10: L63) w okresie 2019 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2019	2020	2021	2022	2023	2019- 2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L63 wraz z podkodami	< 12 lat	2352	1820	1983	2232	2304	8320
	≥ 12 lat	18482	18815	19718	15328	18886	68202
	12-17	1521	1448	1705	1784	1829	5499
	≥ 18 lat	17607	14098	18257	17268	16929	63041
	Ogółem	21201	17111	21661	21002	20747	76034
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L63.0	< 12 lat	106	100	115	90	115	419
	≥ 12 lat	1327	1061	1689	1551	1378	5347
	12-17	81	71	79	85	97	331
	≥ 18 lat	1246	990	1611	1466	1281	5027
	Ogółem	1430	1158	1801	1641	1492	5743
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L63.1	< 12 lat	126	90	84	111	142	493
	≥ 12 lat	1822	1719	3311	2974	2842	11239
	12-17	88	109	134	140	183	588
	≥ 18 lat	1734	1610	3179	2835	2660	10664
	Ogółem	1946	1809	3395	3085	2984	11719
U których sprawozdano co najmniej jeden kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L63.0, L63.1	< 12 lat	222	182	190	192	247	850
	12-17	165	173	204	215	271	872
	≥ 12 lat	3109	2739	4921	4467	4156	16120
	≥ 18 lat	2944	2566	4720	4253	3886	15273
	Ogółem	3326	2917	5108	4659	4402	16927

Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA otrzymano dwie opinie ekspertów klinicznych. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Na podstawie odpowiedzi ekspertów zakres liczby nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 250-400 pacjentów dorosłych oraz 100 – 200 pacjentów pediatrycznych, spełniających kryteria włączenia do ustalonego programu lekowego. W zakresie liczebności pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją eksperci wskazali zakres od 120 do 150 osób dorosłych w I roku i od 200 do 300 osób dorosłych w II roku oraz od 100 do 120 w I roku oraz od 200 do 250 w II roku pacjentów pediatrycznych, spełniających kryteria włączenia do ustalonego programu lekowego.

Tabela 6. Dane epidemiologiczne pozyskane od ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i Wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i Wenerologii
Obecna liczba chorych w Polsce	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • ok. 3000 Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • ok. 1500 	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • 3000 – 5000 Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego” <ul style="list-style-type: none"> • 1000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • 250 Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • 100 	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • 400 Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego” <ul style="list-style-type: none"> • 200
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • I rok: 120-150 • II rok: 200-250 Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • I rok: 100-120 • II rok: 200-250 	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • I rok: 150 • II rok: 300 Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • I rok: 100 • II rok: 200
Źródło lub informacja, że dana są własnymi szacunkami	Szacunki własne.	Szacunki własne.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu AA przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą wyszukiwarki internetowej z wykorzystaniem haseł: Alopecia areata, Łysienie plackowate wraz z guidelines, recommendations, consensus oraz wytyczne, zalecenia.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA), <https://www.pta.med.pl/>
- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), <http://www.ptderm.com.pl/>
- European Dermatology Forum (EDF), <https://www.edf.one/en/>
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), <https://www.eadv.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>

- British Association of Dermatologists (BAD), <http://www.bad.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/>
- American Academy of Dermatology (AAD), <https://www.aad.org/>
- University of Zurich w poszukiwaniu wytycznych niemieckich, <https://www.zora.uzh.ch/>
- American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI), <https://www.aaaai.org/>
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>
- Agency for Health Research and Quality, <http://www.ahrq.gov/>
- The European Society for Dermatological Research (ESDR), <https://esdr.org/>
- International League of Dermatological Societies (ILDS), <https://www.ilds.org/>
- Global Guidelines in Dermatology Mapping Project (GUIDEMAP), <https://sites.manchester.ac.uk/guidemap/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31 grudnia 2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych 23 czerwca 2023 r¹.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje dotyczące leczenia pacjentów z łysieniem plackowatym: wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2023 r. (PTD 2023a, PTD 2023b), stanowisko europejskich ekspertów w zakresie leczenia systemowego łysienia plackowatego (Panel ekspertów europejskich 2024) oraz konsensus klinicystów z Europy Środkowo-Wschodniej (Polska, Czechy), Rosji i Turcji (CERTAAE 2024).

Warunkowo do przeglądu włączono wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Zostały one opublikowane 26 maja 2023 r, tj. przed zarejestrowaniem leku. Z uwagi, iż są to lokalne, polskie wytyczne, a zatem najlepiej opisujące i kształtujące lokalną praktykę kliniczną, zostały one omówione w ramach analizy weryfikacyjnej.

Polskie wytyczne wskazują, iż w łysieniu plackowatym o nasileniu umiarkowanym (SALT 20–49) do ciężkiego (SALT \geq 50) inhibitory JAK powinny być lekami pierwszego wyboru.

W przypadku braku dostępności inhibitora JAK należy rozważyć inne metody leczenia ogólnego (poza wskazaniami rejestracyjnymi), np. cyklosporyną w monoterapii lub glikokortykosteroidami w monoterapii lub leczenie skojarzone ww. substancjami czynnymi. Metotreksat jest lekiem adiuwantowym o częściowo udokumentowanej skuteczności. Monoterapia glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie powinna być ograniczona do pacjentów, u których zastosowanie leczenia skojarzonego jest przeciwwskazane lub nie jest możliwe z innych powodów (PTD 2023b).

Polskie wytyczne oraz stanowisko europejskich ekspertów wskazują na grupę leków inhibitorów kinazy janusowej, obejmującą m.in. barycytynib i **ritlecytynib**, jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu łysienia plackowatego. Przy czym polskie rekomendacje odnoszą się do nasilenia schorzenia od umiarkowane do ciężkiego, zaś zalecenia europejskie, do fazy przewlekłej (w fazie ostrej rekomendowane są glikokortykosteroidy). Zalecenia klinicystów z Europy Środkowo-Wschodniej (Polska, Czechy), Rosji i Turcji wskazują inhibitory JAK jako kolejną linię leczenia po niepowodzeniu terapii miejscowej (CERTAAE 2024).

Zalecenia europejskie wskazują iż w pierwszej kolejności w fazie ostrej choroby (tj. aktywna utrata włosów trwająca krócej niż sześć miesięcy u pacjentów wcześniej nieleczonych) stosuje się glikokortykosteroidy. U pozostałych pacjentów, preferowaną terapią są inhibitory JAK (Panel ekspertów europejskich 2024).

W konsensusie CERTAAE 2024 eksperci jednogłośnie wskazali, iż kortykosteroidy ogólnoustrojowe należy stosować wyłącznie w celu tymczasowego zatrzymania postępu łysienia plackowatego u pacjentów z szybko postępującą, rozległą, aktywną chorobą. Zaś potencjalne działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem i ryzyko nawrotu po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia ograniczają stosowanie wszystkich konwencjonalnych terapii systemowych w przypadku AA. Wskazali również, że ogólnoustrojowe leki immunomodulujące nie zaspokajają w wystarczającym stopniu potrzeb terapeutycznych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AA (konsensus: 91,3%).

Jako uzasadnienie dla preferencji stosowania inhibitorów JAK, podaje się skuteczność terapii wykazaną w randomizowanych badaniach klinicznych. Wskazano również na obciążenie wynikające ze stosowania

¹ Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15.09.2023 r. Aby zminimalizować ryzyko pominięcia istotnych wytycznych, przyjęto datę rejestracji na terenie USA jako punkt odliczenia w przeglądzie rekomendacji postępowania klinicznego.

konwencjonalnych leków immunomodulujących oraz konieczność stosowania terapii przez długi okres czasu (nawet do kilku lat). Jednocześnie, brak jest zgodności co do przewidywanego czasu leczenia.

Nie ma zgodności, jaki wynik SALT, lub jaka zmiana wyniku SALT powinna być celem terapeutycznym. Zgodnie z opinią ekspertów europejskich, za cel terapeutyczny w leczeniu łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uznaje się uzyskanie SALT 20. Obecnie dominującym poglądem jest przyjęcie jako celu terapeutycznego SALT 10 lub poprawa SALT o 90% (Panel ekspertów europejskich 2024). Natomiast Polskie wytyczne przyjmują, w przypadku leczenia łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskanie SALT 20. Wskazano, iż jest tendencja do przyjęcia jako celu terapeutycznego SALT 10 lub poprawa SALT o 90% (np. z SALT 100 do SALT 10 lub z SALT 50 do SALT 5) (PTD 2023a, PTD 2023b).

Wszystkie wytyczne zgodnie podkreślają, iż łysienie plackowate nie ogranicza się do aspektu wyglądu, lecz obejmuje także istotne problemy natury psychologicznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2023 (Polska) <i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłosili konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> Nie podano</p>	<p>Leczenie łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym (SALT 20–49) do ciężkiego (SALT \geq 50)</p> <ul style="list-style-type: none"> Istnieją dwa leki zarejestrowane do leczenia ogólnego łysienia plackowatego: baricytynib dla dorosłych oraz ritlecytynib od 12. roku życia. Inhibitory JAK powinny być lekami pierwszego wyboru w łysieniu plackowatym z uwagi na najlepiej udokumentowaną w wielośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją skuteczność i bezpieczeństwo, potwierdzone formalną rejestracją w tym wskazaniu. Dodatkowym argumentem przemawiającym za zastosowaniem inhibitorów JAK jako leków pierwszego wyboru jest ich największa skuteczność we wczesnej fazie choroby (do 4 lat od momentu zachorowania) i w przypadku pacjentów, u których nie rozwinęło się jeszcze łysienie plackowate uogólnione. <ul style="list-style-type: none"> Ritlecytynib (inhibitor JAK 3/TEC) Ritlecytynib jest lekiem dedykowanym dla łysienia plackowatego. Jest to wysokoselektywna cząsteczka, odwracalnie blokująca JAK 3 oraz TEC (dwa punkty uchwytu). Upadacytynib (inhibitor JAK 1) Lek stosowany jest w dermatologii do leczenia atopowego zapalenia skóry. Dotychczas opisano kilka przypadków uzyskania poprawy u pacjentów z łysieniem plackowatym leczonych upadacytynibem z powodu atopowego zapalenia skóry. Lek może być rozważany (obok dupilumabu) do leczenia dzieci powyżej 12. roku życia z łysieniem plackowatym współistniejącym z atopowym zapaleniem skóry z uwagi na potencjalną skuteczność i badania potwierdzające bezpieczeństwo u pacjentów między 12. a 18. roku życia. Monoterapia glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie powinna być ograniczona do pacjentów, u których zastosowanie leczenia skojarzonego jest przeciwwskazane lub nie jest możliwe z innych powodów. W przypadku braku dostępności inhibitora JAK należy rozważyć inne metody leczenia ogólnego (poza wskazaniami rejestracyjnymi), np. cyklosporyną w monoterapii lub glikokortykosteroidami w monoterapii lub skojarzone tymi dwiema metodami. Nie ma zgodności co do wyboru preparatów glikokortykosteroidów. U pacjentów, u których podczas glikokortykosteroidoterapii nastąpi nawrót choroby, należy rozważyć dołączenie immunosupresyjnych leków adiuwantowych lub całkowitą zmianę leczenia. Metotreksat jest lekiem adiuwantowym o częściowo udokumentowanej skuteczności. Jako leczenie uzupełniające można rozważyć zastosowanie ogólnie lub miejscowo minoksydylu lub innych metod terapeutycznych, po uwzględnieniu ewentualnych interakcji leków. <p>Cel terapeutyczny</p> <ul style="list-style-type: none"> Za cel terapeutyczny w leczeniu łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uznaje się uzyskanie SALT 20. Istnieje tendencja do przyjęcia jako celu terapeutycznego SALT 10 lub poprawa SALT o 90% (np. z SALT 100 do SALT 10 lub z SALT 50 do SALT 5) <p>Czas leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> W każdym przypadku leczenie powinno być wieloletnie ze względu na duże ryzyko nawrotów. Po ok. 6–12 miesiącach od uzyskania odrostu można rozważyć zmianę dawki na leczenie podtrzymujące <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji: brak informacji</u></p>
<p>CERTAAE 2024 (Panel Ekspertów z Polski, Czech, Turcji i Rosji) <i>Konflikt interesów:</i></p>	<p>Leczenie łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory JAK (z lub bez kortykosteroidów) mogą być stosowane w 1. linii leczenia dzieci powyżej 12 r.ż. z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby, u których choroba nie może być kontrolowana z zastosowaniem terapii podawanych na skórę/ miejscowo (konsensus: 90,9%).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory JAK (z lub bez kortykosteroidów) mogą być stosowane w 1. linii leczenia dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby, u których choroba nie może być kontrolowana z zastosowaniem optymalnej terapii podawanych na skórę (konsensus: 73,9%). • <u>Kortykosteroidy ogólnoustrojowe należy stosować wyłącznie w celu tymczasowego zatrzymania postępu choroby u pacjentów z szybko postępującą, rozległą, aktywną chorobą (konsensus: 100%).</u> • Miejscowa immunoterapia powinna być leczeniem pierwszego rzutu u dzieci powyżej 12. roku życia z AA w fazie przewlekłej, które nie reagują na miejscowe leczenie kortykosteroidami, niezależnie od ciężkości choroby (konsensus: 81,8%) • Miejscowa immunoterapia powinna być leczeniem pierwszego rzutu u dorosłych z AA w fazie przewlekłej, którzy nie reagują na miejscowe leczenie kortykosteroidami, niezależnie od ciężkości choroby (konsensus: 72,7%). • Kortykosteroidy systemowe w monoterapii lub w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami powinny być pierwszą linią leczenia z aktywną ciężką postacią AA, wyłącznie jako środek tymczasowy w celu powstrzymania szybko postępującej aktywnej choroby u dzieci powyżej 12. roku życia (konsensus: 72,7%) oraz u dorosłych (konsensus: 81,8%). • Farmakoterapia oszczędzająca sterydy, takie jak cyklosporyna, azatopryna i metotreksat, należy stosować wyłącznie w celu złagodzenia ryzyka działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów systemowych (konsensus: 73,9%). <p>Odpowiedź na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powinna być oceniana za pomocą kwestionariuszy oceny ciężkości choroby (takich jak SALR, AA-IGA, i innych) (konsensus: 86,9%) • Brak jest ogólnie przyjętych kryteriów definiujących brak powodzenia leczenia (konsensus 91,3%). • Obecność zaburzeń takich jak: depresja, lęki, niska jakość życia podczas terapii prowadzonej w odpowiedniej dawce i w odpowiednim okresie, przy zachowanym adherence powinno zostać uznane za brak skuteczności leczenia (77,2%). • Obecność nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii prowadzonej w odpowiedniej dawce i w odpowiednim okresie, przy zachowanym adherence powinno zostać uznane za niepowodzenie leczenia (82,6%) • Brak osiągnięcia stabilnej długoterminowej kontroli choroby podczas terapii prowadzonej w odpowiedniej dawce i w odpowiednim okresie, przy zachowanym adherence powinno zostać uznane za niepowodzenie leczenia (86,9%). • Nieadekwatna kliniczna poprawa podczas terapii prowadzonej w odpowiedniej dawce i w odpowiednim okresie, przy zachowanym adherence powinno zostać uznane za niepowodzenie leczenia (86,9%). <p>Poziom dowodów: konsensus ekspertów.</p>
<p>Panel ekspertów europejskich 2024 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Wskazania do leczenia ogólnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali SALT równy lub wyższy niż 20 odpowiada łysieniu plackowatemu o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i jest uznawany za wskazanie medyczne do terapii ogólnej. • Niektórzy eksperci wskazują na możliwy rozdzźwięk pomiędzy rekomendacjami medycznymi a dostępnymi danymi z podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych, wielośrodkowych badań klinicznych i z decyzjami EMA. Ograniczają one możliwość stosowania inhibitorów kinaz janusowych do ciężkiej postaci łysienia plackowatego (barycytynibu i ritlecytynibu). <p>Leczenie ogólne (wynik SALT równy lub wyższy niż 20)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inhibitory JAK należy uznać za opcję terapeutyczną pierwszego wyboru</u> w przypadku łysienia plackowatego, bez preferencji dla barycytynibu lub ritlecytynibu u osób dorosłych. To jedyne leki zarejestrowane do stosowania w analizowanej jednostce chorobowej, a ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zostało wykazane w kilku randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. W przypadku braku dostępności lub przeciwwskazania do stosowania inhibitora JAK, należy rozważyć inne leczenie systemowe (off-label), tj. cyklosporynę i metotreksat, przy czym większość autorów zaleca cyklosporynę zamiast metotreksatu. • Pierwsza linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Pacjenci w ostrej fazie łysienia plackowatego</u> (tj. aktywna utrata włosów trwająca krócej niż sześć miesięcy u pacjentów wcześniej nieleczonych) – stosowanie glikokortykosteroidów jest zalecane jako terapia inicjująca. ○ Pozostali pacjenci – stosowanie inhibitora JAK jest zalecane jako terapia inicjująca. ○ Terapia skojarzona inhibitorami JAK i glikokortykosteroidami nie była badana w badaniach. Dostępne dane wskazują, że taka politerapia może skutkować zwiększoną skutecznością leczenia • Kolejno stosowane leki systemowe, obejmują w drugiej i w dalszych liniach leczenia odpowiednio cyklosporynę, metotreksat i azatioprynę. Wspomniane glikokortykosteroidy mogą być stosowane dodatkowo lub w przypadku przeciwwskazań, w monoterapii. <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie ma konsensusu co do preferowanego glikokortykosteroidu i zalecanej dawki. Stosowanie glikokortykosteroidów w monoterapii powinno być ograniczone do pacjentów, u których terapia wielolekowa nie może być stosowana. Cykl systemowych glikokortykosteroidów w monoterapii można rozważyć jako terapię inicjującą u pacjentów w trakcie epizodu łysienia plackowatego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cyklosporynę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. ○ Metotreksat może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z doustnymi glikokortykosteroidami. Może być podawany podskórnym lub doustnie. ○ Azatopryna jest zwykle stosowana w politerapii z glikokortykosteroidem, co umożliwia zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu. <ul style="list-style-type: none"> • Doustny minoksydyl jest uważany za terapię adiuwantową, przy czym istnieją ograniczone dane potwierdzające jego skuteczność. <p>Cel terapeutyczny</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ostatnich latach za cel terapeutyczny w leczeniu łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uznaje się uzyskanie SALT 20. • Obecnie dominującym poglądem jest przyjęcie jako celu terapeutycznego SALT 10 lub poprawa SALT o 90%. <p>Czas leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólny wskaźnik nawrotów łysienia plackowatego może sięgać nawet 85%, a kolejne linie leczenia mogą być mniej skuteczne. W związku z tym długotrwała terapia podtrzymująca jest często niezbędna. • Brak jest wystarczających danych pozwalających na zdefiniowanie jak długo powinna trwać terapia, przy czym opinie ekspertów wskazują od 3 do 7 lat a nawet na konieczność prowadzenia terapii do końca życia, tak jak przy wielu innych chorobach autoimmunologicznych. • W celu zminimalizowania ryzyka nawrotu, leczenie w idealnych warunkach powinno być kontynuowane przynajmniej przez 6-12 miesięcy od czasu całkowitego odrośnięcia włosów, przed możliwą zmianą na terapię podtrzymującą lub zakończenie leczenia. • Szczegółowe standardy dla terapii podtrzymującej powinny zostać ustalone w badaniach klinicznych. • Należy zmienić leczenie lub zmodyfikować dawkę, jeżeli cel leczenia nie został osiągnięty w ciągu 24-36 tyg. <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji: brak.</u></p>

Skróty: AA – łysienie plackowate (ang. alopecia areata); AA-IGA – skala oceny łysienia plackowatego (ang. alopecia areata – investigator global assessment); JAK – kinazy janusowe (ang. janus activated kinases); SALT – wskaźnik oceny nasilenia łysienia (ang. severity of alopecia tool); TEC – rodzina kinaz tyrozynowych ulegających ekspresji w raku wątrobowokomórkowym.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA otrzymano dwie opinie ekspertów klinicznych. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ankietowani eksperci kliniczni zgodnie wskazali, iż aktualnie stosowane w leczeniu AA, zarówno w populacji pediatrycznej, jak i w populacji pacjentów dorosłych, są glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne (metotreksat i cyklosporyna). Przy czym najczęściej stosowane są glikokortykosteroidy, podawane systemowo oraz miejscowo. W przypadku objęcia wnioskowanego leku refundacją eksperci nie spodziewają się istotnych zmian w zakresie stosowanych leków, zaś jeden z nich wskazuje na rzadsze stosowanie cyklosporyny u pacjentów dorosłych. Jednogłośnie, ankietowani eksperci, spośród dostępnych opcji terapeutycznych, wskazali na glikokortykosteroidy jako najtańszą technologię stosowaną w analizowanej populacji pacjentów, zaś cyklosporynę oraz glikokortykosteroidy ogólnie i miejscowo jako technologie najskuteczniejsze.

Obecnie dostępne stosowane leczenie ma liczne ograniczenia. Ekspert wskazał na brak udowodnionej skuteczności (brak dowodów z randomizowanych badań klinicznych, ograniczone dane dotyczące wyników leczenia pochodzące z obserwacji praktyki klinicznej), niską skuteczność, brak możliwości stosowania długotrwałej terapii ze względu na działania niepożądane, stosowanie leków off-label.

Jako rozwiązanie poprawiające sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach eksperci jednogłośnie wskazali refundację inhibitorów JAK, jako jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną u dzieci od 12 r.ż. oraz u dorosłych chorujących na łysienie plackowate. Warto odnotować, iż jeden z ekspertów wskazał barycetyninę i ritlecitinib, bez określania któregośkolwiek leku jako preferowany.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu		Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna • Metotreksat • Glikokortykosteroidy Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna, • Glikokortykosteroidy 	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • GKS ogólnie i miejscowo • Cyklosporyna • Metotreksat Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • GKS ogólnie i miejscowo • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny • Cyklosporyna
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna 20% • Metotreksat 5% • Glikokortykosteroidy 80% Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna – nie podano [20% wartość obliczona] • Glikokortykosteroidy 80% 	Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • GKS ogólnie i miejscowo 70% • Cyklosporyna 20% • Metotreksat 10% Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”: <ul style="list-style-type: none"> • GKS ogólnie i miejscowo 85% • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny 10% • Cyklosporyna 5%

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	<p>Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna 15% • Metotreksat 5% • Glikokortykosteroidy – nie podano [80% wartość obliczona] <p>Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna – nie podano • Glikokortykosteroidy – nie podano 	<p>Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS ogólnie i miejscowo – nie podano • Cyklosporyna – nie podano • Metotreksat – nie podano <p>Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS ogólnie i miejscowo – nie podano • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny – nie podano • Cyklosporyna – nie podano
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		Glikokortykosteroidy	GKS ogólnie i miejscowo
Najskuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		Cyklosporyna	GKS ogólnie i miejscowo
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		<p>Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna: Nie ma badań z randomizacją dotyczących zastosowania cyklosporyny w łysieniu plackowatym. • Metotreksat: Istnieją tylko pojedyncze, retrospektywne i jedno badanie prospektywne dotyczące łysienia plackowatego metotreksatem, w którym skuteczność wyniosła 2%. Joly P., Lafon A., Houivet E., Dommadier N., Richard M.A., Dupuy A., et al JAMA Dermatol 2023, 159, 403-410 • Glikokortykosteroidy: GKS są stosowane krótkoterminowo, zgodnie z rekomendacjami w pierwszych 6 miesiącach choroby. Nie powinny być stosowane przewlekle. <p>Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna: Leczenie off-label. • Glikokortykosteroidy: Leczenie off-label. 	<p>Populacja „Dorośli pacjenci z ciężką postacią łysienia plackowatego”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS ogólnie i miejscowo: Glikokortykosteroidy są zalecane do krótkoterminowej terapii, nie są lekiem kontrolującym chorobę długoterminowo. • Cyklosporyna: niska kontrola choroby, działania niepożądane • Metotreksat: niewielka skuteczność <p>Populacja „Młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łysienia plackowatego”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS ogólnie i miejscowo: Glikokortykosteroidy są zalecane do krótkoterminowej terapii, nie są lekiem kontrolującym chorobę długoterminowo. • Cyklosporyna: leczenie off-label • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny: leczenie off label.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Brak dowodów z randomizowanych badań klinicznych, ograniczone dane dotyczące wyników leczenia pochodzące z obserwacji praktyki klinicznej.</p> <p>W przypadku cyklosporyny istotne znaczenie ma toksyczność leczenia – zgodnie zaleceniami nie powinna być stosowana dłużej niż 12 miesięcy, podczas gdy terapia łysienia plackowatego powinna trwać 3 – 7 lat.</p> <p>W przypadku metotreksatu w jednym badaniu klinicznym wykazano, że skuteczność wynosi 0-2%.</p> <p>Glikokortykosteroidy powinny być stosowane krótkoterminowo, ze względu na toksyczność leczenia, nie jest możliwe ich wieloletnie stosowanie.</p> <p>Po zakończeniu leczenia w/w lekami często dochodzi do zaostrzeń.</p>	<p>Niska skuteczność.</p> <p>Działania niepożądane.</p> <p>Brak rejestracji produktów w tym wskazaniu.</p> <p>Brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność terapii.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	Wprowadzenie programu lekowego obejmującego inhibitor JAK – jest to jedyna zarejestrowana opcja terapeutyczna u dzieci od 12 r.ż. oraz u dorosłych chorujących na łysienie plackowate.	Refundacja dostępnych zarejestrowanych technologii tzn. barycycinib i ritlecitinib. Program lekowy dla chorych.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Brak w/w zagrożeń.	Brak. Kryteria włączenia do programu lekowego zabezpieczają
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Leczenie jest szczególnie istotne dla dzieci; pacjenci chorujący na ciężką postać łysienia plackowatego.	Chorzy o krótszym czasie trwania choroby (wyniki badań klinicznych) Lancet. 2023 May 6;401(10387):1518-1529. Doi: 10.106/S040-6736(23)00222-2. Pediater Dermatol. 2023 Nov-Dec;40(6):1003-1009. Doi: 10.1111/pde.15378
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Osoby z rozpoznaniem innym, niż łysienie plackowate.	Brak

Skróty: GKS – glikokortykosteroidy,; JAK – kinazy janusowe (ang. janus activated kinases);

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. z 2024 r., poz. 137), obecnie są substancje czynne finansowane we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Aktualnie, w ramach refundacji *off-label*, finansowana jest farmakoterapia immunosupresyjna obejmująca substancje dostępne w wykazie aptecznym:

- azathioprina,
- cyklosporyna,
- metotreksat,
- prednison.

Dwa produkty lecznicze z grupy glikokortykosteroidów, refundowane w ramach wykazu aptecznego, są finansowane w leczeniu łysienia plackowatego w ramach ich wskazań rejestracyjnych:

- metyloprednizolonu, w ramach leczenia miejscowego (doogniskowego)
 - finansowany jest jeden preparat octanu metyloprednizolonu, zgodnie z ChPL refundowanego produktu leczniczego Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml², substancja jest finansowana do stosowania do iniekcji bezpośrednio do zmian chorobowych w łysieniu plackowatym.
- betametazon, w ramach leczenia systemowego lub miejscowego (doogniskowego)
 - finansowany jest jeden preparat betametazonu, zgodnie z ChPL refundowanego produktu leczniczego Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml³, substancja jest finansowana do stosowania w łysieniu plackowatym.

Ponadto z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż finansowanie leczenia pacjentów z AA odbywa się również poprzez procedurę ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). W ramach tej procedury finansowane są odwracalne inhibitory kinazy janusowej (JAK), takie jak barycynib i upadacytinib. Substancje te są refundowane w ramach programów lekowych, przy czym żaden z nich nie obejmuje analizowanej jednostki chorobowej (Obwieszczenie refundacyjne).

Udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia dane dotyczące finansowania w/w substancji w ramach RDTL zawarte są w poniższej tabeli.

Tabela 9. Finansowanie produktów leczniczych w ramach procedury RDTL

Substancja czynna	2023		H1 2024	
	Liczba pacjentów	Rozliczone koszty [zł]	Liczba pacjentów	Rozliczone koszty [zł]
Baricytinib	15	148 397	21	145 749
Upadacytinib	6	63 524	7	50 049

H1 – I połowa roku

W ramach środka wspomagającego w przebiegu choroby możliwe jest skorzystanie z wyrobu medycznego w postaci peruki. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia 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 (Obwieszczenie w sprawie wyrobów 2024).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • BSC (peruki), • barycynib (dostępny w ramach RDTL) – komparator dodatkowy 	<p>„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. Barycynib jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych na AA i może być w Polsce finansowany w ramach RDTL”.</p> <p>„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]”.</p> <p>„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</p>	<p>Wybór nie w pełni uzasadniony. Analitycy Agencji jako BSC, oprócz peruk, uznali leczenie GKS oraz immunosupresyjne. Należy mieć na uwadze, że pomimo ograniczeń ww. leczenia zgodnie z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych to stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce w ocenianej populacji docelowej. Należy nadmienić, że terapie te nie są przeznaczone do długotrwałego stosowania.</p>

² Metylprednisolonu acetas, Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, GTIN 05909990154814, grupa limitowa 82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu

³ Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas, Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml, 5 ampułek po 1 ml, GTIN 05909990121625, grupa limitowa 81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego

	<p>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”.</p> <p>[redacted]</p> <p>Zgodnie ze Stanowiskiem europejskich ekspertów 2024, należy przyjąć, że 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.</p> <p>[redacted]</p> <p>Istnieje silna niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie dostępu do terapii, która mogłaby być stosowana bezpiecznie przez okres wymagany do uzyskania trwałych korzystnych efektów klinicznych. Tym samym rozważanie GKS, jak również cyklosporyny, metotreksatu czy azatiopryny jako opcji alternatywnej dla ritlecytinibu jest zdecydowanie niezasadne.</p> <p>[redacted]</p> <p>Warto również nadmienić, iż najnowsze wytyczne kliniczne odzwierciedlają zmianę paradygmatu leczenia, która polega na odejściu od stosowania GKS systemowych i leków immunosupresyjnych na rzecz inhibitorów JAK. Dzięki temu możliwe będzie prowadzenie skutecznej i bezpiecznej terapii zgodnie z najlepszą wiedzą medyczną.</p> <p>Na podstawie przedstawionych informacji, wnioskodawca określił komparatory jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • barycetynib (w populacji dorosłych chorych); • brak leczenia farmakologicznego (w populacji dorosłych oraz chorych od 12 r.ż.). <p>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.</p>	<p>Wnioskodawca na prośbę Agencji uwzględnił ww. leczenie w analizach AE oraz AWB w zakresie kosztów.</p> <p>Jako komparator dodatkowy uznano BAR, który jest aktualnie refundowany w ramach RDTL w populacji pacjentów z AA. Z uwagi na ścieżkę dostępu a tym samym dostęp do niej (ze względu na ograniczenia administracyjne, w tym konieczność wnioskowania o zezwolenie na terapię i jej przedłużenie) jest ograniczony. Ponadto, nie jest też jasne czy charakterystyka pacjentów odpowiada charakterystyce populacji określonej zapisami PL.</p>
--	---	---

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali, iż aktualnie stosowane w leczeniu AA są glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne (metotreksat, cyklosporyna). Zarówno w populacji pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych, najpowszechniej stosowaną terapią są GKS, ogólnie i miejscowo – u od 70% do 85%. Metotreksat stosowany jest u 5% – 10% pacjentów (wyłącznie dorosłych), zaś cyklosporyna u 5% do 20% pacjentów.

Zgodnie z informacjami dostępnymi w „Raporcie dotyczącym sytuacji pacjentów z łysieniem plackowatym w Polsce oraz postrzeganie choroby i praktyki klinicznej przez lekarzy dermatologów”, znikoma część klinicystów nie podejmuje leczenia aktywnego w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż. z ciężką postacią łysienia plackowatego (łysieniem całkowitym), zaś aktualna praktyka jest zbieżna z zaleceniami polskimi (PTD 2023b, Raport Pfizer 2024).

Niniejsze badanie zostało przeprowadzone wśród lekarzy specjalistów, specjalizujących się w dziedzinie dermatologii i wenerologii, a także wśród pacjentów chorych na łysienie plackowate, w ramach projektu naukowo-badawczego (grantu) uzyskanego od firmy farmaceutycznej Pfizer. Badaniem objęto grupę 100 lekarzy specjalistów i specjalizujących się w dziedzinie dermatologii i wenerologii, praktykujących zarówno w szpitalu,

poradniach NFZ jak i prywatnych gabinetach. 33% ankietowanych lekarzy posiada ponad 20-letnie doświadczenie w praktyce lekarskiej (Raport Pfizer 2024).

Z danych zaprezentowanych w raporcie wynika, że u pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż. z ciężką postacią łysienia plackowatego (łysieniem całkowitym)⁴:

- pierwszą opcją terapeutyczną jest leczenie systemowe glikokortykosteroidami (około 28%), leczenie systemowe cyklosporyną (około 21%) i sterydy miejscowe (18%). Znikoma liczba respondentów wskazała na brak leczenia innego leczenia oraz inne leczenie (łącznie 4%),
- drugą opcją terapeutyczną jest leczenie systemowe glikokortykosteroidami (23%), leczenie systemowe cyklosporyną (33%), leczenie systemowe inhibitorami kalcyneuryny (8%),
- jako trzecią linię leczenia, respondenci wskazywali najczęściej leczenie systemowe cyklosporyną (33%), leczenie systemowe glikokortykosteroidami (11%) oraz leczenie systemowe inhibitorami kalcyneuryny (14%); 19% respondentów udzieliło odpowiedzi „Nie stosuję innego leczenia”, co można interpretować jako dalsze stosowanie farmakoterapii, która okazała się nieskuteczna. (Raport Pfizer 2024).

Polskie wytyczne wskazują, iż w przypadku braku dostępności inhibitora JAK, należy rozważyć inne metody leczenia ogólnego (poza wskazaniami rejestracyjnymi), np. cyklosporyną w monoterapii lub glikokortykosteroidami w monoterapii lub skojarzone tymi dwiema metodami (PTD 2023). GKS systemowe są przede wszystkim zalecane w leczeniu ostrej postaci AA i w przypadku niemożności zastosowania JAKi.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ finansowane jest w ramach refundacji aptecznej stosownie *off-label*⁵ azathiopryny, cyklosporyny metotreksatu i prednisonu oraz w ramach wskazań rejestracyjnych, dwie substancje lecznicze (odnośnie każdej z nich po jednym produkcie leczniczym) z grupy glikokortykosteroidów, tj. octanu metyloprednisolonu (leczenie miejscowe – doogniskowe) oraz betametazon (leczenie systemowe lub miejscowe – doogniskowe).

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż finansowanie leczenia pacjentów z AA odbywa także z zastosowaniem inhibitorów JAK w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). W ramach tej procedury zrefundowano:

- barycycynib (w całym 2023 r. dla 15 pacjentów, w pierwszej połowie 2024 r. dla 21 pacjentów),
- upadacytinib (w całym 2023 r. dla 6 pacjentów, w pierwszej połowie 2024 r. dla 7 pacjentów).

Odnosząc się do terapii stosowanych w ramach RDTL, warto odnotować, że upadacitinib nie jest zarejestrowany w leczeniu łysienia plackowatego (ChPL Rinvoq) Zgodnie z polskimi wytycznymi, dedykowany jest dla pacjentów z łysieniem plackowatym współistniejącym z atopowym zapaleniem skóry, z uwagi na potencjalną skuteczność i badania potwierdzające bezpieczeństwo u pacjentów między 12. a 18. roku życia. Z kolei wytyczne europejskie wskazują, iż ten lek ma zastosowanie *off-label* w analizowanym wskazaniu (PTD 2023b, EECS 2024).

Polskie wytyczne oraz stanowisko europejskich ekspertów wskazują na grupę leków inhibitorów kinazy janusowej, obejmującą m.in. barycycynib i ritlecycynib, jako preferowaną, pierwszą linię leczenia łysienia plackowatego. Przy czym polskie rekomendacje odnoszą się do nasilenia schorzenia od umiarkowane do ciężkiego, zaś zalecenia europejskie, do fazy przewlekłej. Warto odnotować, że zaakceptowany program lekowy jest spójny z powyższymi zaleceniami, gdyż jednym z kryteriów włączenia pacjentów jest łysienie plackowate trwające bez odrostu od 6 miesięcy (co wskazuje na fazę przewlekłą), drugi zaś warunkuje ciężka postać choroby, tj. wynik w skali SALT ≥ 50 (PTD 2023b).

Uwzględniając powyższe wybór komparatora jako BSC uznano za zasadny. Komparator obejmujący wszystkie dostępne opcje terapeutyczne jest uzasadniony także w świetle specyfiki analizowanego schorzenia. AA cechuje bardzo różnicowany przebieg i wymaga terapii przewlekłej, trwającej wiele lat. A zatem, komparator stanowiący BSC powinien odzwierciedlać uśrednione koszty i efekty terapii stosowanej aktualnie w Polsce oraz, zgodnie z wytycznymi, możliwymi do zastosowania w analizowanym stanie klinicznym, tj. glikokortykosteroidy stosowane systemowo oraz leki immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna).

Wnioskodawca uwzględnił GKS i leki immunosupresyjne w ramieniu komparatora BSC w analizie wrażliwości AWB (w AE wnioskodawca przedstawił koszty farmakoterapii w ramach BSC, jednak ze względu na błąd w modelu elektronicznym, wyniki oszacowań nie zawierają kosztu leków). Wnioskodawca nie odnalazł badań umożliwiających wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego ritlecycynibu względem wskazanych powyżej leków.

⁴ Podano dane liczbowe zaprezentowane w tabelach 39-41 przytoczonego raportu. Wyniki w w/w źródle nie sumują się do wartości 100%

⁵ Refundowane wskazanie *off-label* zdefiniowane jako *choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL*

W związku z powyższym wybór BAR jako komparatora również uznano za prawidłowy, jednak ze względu na brak finansowania w ramach obwieszczenia refundacyjnego, a jedynie w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych, co nie świadczy o powszechnym dostępie dla pacjentów w zbliżonym stanie klinicznym, powinien być on traktowany jako komparator dodatkowy.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa, względem technologii alternatywnych, produktu leczniczego Litfulo (ritlecytynib) w leczeniu łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Ciężkie przypadki AA u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy z łagodną postacią łysienia plackowatego.	Brak uwag.
Interwencja	Produkt leczniczy Litfulo stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). <u>Dawkowanie</u> Dawkowanie RIT zgodne z ChPL Litfulo, tj. 50 mg raz na dobę.	Inna niż produkt leczniczy Litfulo.	Brak uwag.
Komparatory	W populacji dorosłych chorych: <ul style="list-style-type: none"> barycytynib – dawkowanie zgodne z ChPL Olumiant (w głównej części analizy uwzględniona dawka 4 mg, natomiast alternatywna dawka 2 mg została uwzględniona w analizie uzupełniającej). W populacji dorosłych oraz chorych od 12 r.ż.: <ul style="list-style-type: none"> brak leczenia farmakologicznego; BSC. 	Niezgodne z założonymi.	Wybór zasadny w zakresie barycytynibu – komparator dodatkowy. Warto nadmienić, iż w wytycznych klinicznych PTD 2023 oraz Stanowiska Europejskich Ekspertów 2024, możliwe jest stosowanie systemowych glikokortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych (cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna). Podobnie ankietowani eksperci wskazali te leki jako komparatory. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia w sprawie wymagań minimalnych przeprowadził nowe wyszukiwanie, jednak ograniczył je do badań RCT, nie uwzględniając opracowań wtórnych.
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.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz); badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności 	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne; opisy przypadków; opracowania poglądowe. Nie włączano analiz post-hoc oraz <i>pooled</i> obejmujących różne dawki ritlecytynibu.	Nie jest jasne dlaczego dla przeglądu dla BSC wnioskodawca ograniczył się do badań randomizowanych z grupą kontrolną i nie uwzględnił np. opracowań wtórnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>praktycznej i ocena bezpieczeństwa);</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) – nie dla komparatora. <p>Dla BSC w formie farmakoterapii wnioskodawca ograniczył przegląd do badań klinicznych randomizowanych z grupą kontrolną.</p>		
Inne kryteria	<p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukania bazy informacji medycznych: Embase, Medline (przez Pubmed) i The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 12 marca 2024 r. Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ritlectytynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRRReports), FDA, URPLWMIPIB oraz WHO UMC.

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy. W przypadku niezgodności między badaczami, decyzję podejmowano z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu (nie wskazano poziomu zgodności między analitykami).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Cochrane i Embase z zastosowaniem haseł dotyczących alopecia areata i ritlectytynib. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 9 stycznia 2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 3 przeglądy systematyczne (z czego jeden dostępny jedynie w formie abstraktu), 3 abstrakty konferencyjne oraz 1 prezentację konferencyjną.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne:

w ramach porównania bezpośredniego RIT vs PLC:

- ALLEGRO 2b/3 – RCT IIb/III fazy, w którym przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RIT vs PLC (ritlectytynib vs placebo) u dorosłych i młodzieży od 12 r. ż. chorych na łysienie plackowate o nasileniu ciężkim (ang. alopecia areata, AA) (SALT $\geq 50\%$) przez okres 48 tygodni oraz otwarte badanie przedłużone ALLEGRO LT, w którym podawano RIT do 36 miesięcy.

w ramach porównania pośredniego:

- BRAVE-AA1 – RCT II/III fazy w którym przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BAR w vs PLC (baricytynib vs placebo) u dorosłych chorych na AA o nasileniu ciężkim (SALT $\geq 50\%$) przez okres 36 tygodni (wyniki dostępne dla 24 tygodni) wraz z badaniem przedłużonym przez okres 52 tygodni dla dawki 2 mg oraz 54,3 tygodnia dla dawki 4 mg;
- BRAVE-AA2 – RCT III fazy w którym przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BAR w vs PLC (baricytynib vs placebo) u dorosłych chorych na AA o nasileniu ciężkim (SALT

≥50%) przez okres 36 tygodni (wyniki dostępne dla 24 tygodni) wraz z badaniem przedłużonym przez okres 52 tygodni dla dawki 2 mg oraz 54,3 tygodnia dla dawki 4 mg.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono 2 opracowania wtórne:

- Gupta 2022 – przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych, inhibitorów PDE-4 oraz inhibitorów JAK w leczeniu AA;
- Husein-EI Ahmed 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano skuteczność leków biologicznych i inhibitorów JAK w leczeniu AA.

W wyniku wyszukiwań własnych włączono 7 publikacji do przeglądu systematycznego:

- Guan 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w ciężkiej postaci AA takich jak doustne JAKi, doustne GKS i miejscową immunoterapię;
- Ray 2022 – abstrakt przeglądu systematycznego, mający na celu identyfikację i ocenę terapii obecnie stosowanych w badaniach klinicznych w leczeniu AA;
- Craiglow 2023 – abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki skuteczności RIT u pacjentów z AA z badania ALLEGRO 2b/3;
- Lo Sicco 2024 – abstrakt konferencyjny zawierający porównanie wyników bezpieczeństwa stosowania RIT u pacjentów z AA badania ALLEGRO z wynikami uzyskanymi w ramach praktyki rzeczywistej;
- Mateos-Haro 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w AA;
- Piliang 2024b – prezentacja konferencyjna, na której przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa RIT u pacjentów z AA z badania ALLEGRO 2b/3;
- Senna 2024 – abstrakt konferencyjny porównujący bezpieczeństwo stosowania RIT przez 36 miesięcy u pacjentów z AA biorących udział w badaniach ALLEGRO.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ALLEGRO 2b/3 NCT03732807 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	Międzynarodowe (18 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (118 ośrodków), randomizowane, dwuramienne, zaślepienie badanie II i III fazy, w układzie grup równoległych. <u>- typ hipotezy:</u> superiority; <u>- okres obserwacji:</u> Badanie podstawowe ALLEGRO 2b/3 <ul style="list-style-type: none"> • 4 tygodnie – okres obserwacji • 20 tyg. – etap podtrzymania • 24 tyg. – etap przedłużony Faza przedłużona ALLEGRO LT <ul style="list-style-type: none"> • do 36 miesięcy <u>- interwencje:</u> Badanie podstawowe ALLEGRO 2b/3 Etap indukcji: <ul style="list-style-type: none"> • RIT (50 mg/dobę) • PLC Etap podtrzymania: <ul style="list-style-type: none"> • RIT (50 mg/dobę) • PLC (grupy PLC1 i PLC2) Etap przedłużenia: <ul style="list-style-type: none"> • RIT (50 mg/dobę) • PLC→RIT (50mg/dobę) (PLC1) • PLC→RIT (200 mg/dobę) → RIT (50mg/dobę) (PLC2) 	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥12 lat; • AA z co najmniej 50% utratą włosów na skórze głowy (wynik w skali SALT ≥50) – włączając AA całkowite oraz uogólnione; • aktualny epizod AA trwający ponad 6 miesięcy, ale nie dłużej niż 10 lat. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • inne przyczyny łysienia; • istotna klinicznie depresja; • ostre, zmienne lub postępujące stany związane ze słuchem; • stosowanie inhibitorów JAK w wywiadzie; • inne stany chorobowe mogące wpływać na skuteczność lub bezpieczeństwo terapii. <u>Liczba pacjentów:</u> Populacja ogółem: RIT 50 mg: N=130 PLC (pooled): N=131 Populacja młodzieży: RIT 50 mg: N=18 PLC (pooled): N=19 W badaniu przedłużonym ALLEGRO LT: N= 191	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SALT ≤20 w 24 tyg. (maksymalnie 20% skóry głowy zajęte chorobą) <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SALT ≤10 w 24 tyg., 12 i 24 miesiącu (maksymalnie 10% skóry głowy zajęte chorobą) • SALT ≤20 w 12 i 24 miesiącu (maksymalnie 20% skóry głowy zajęte chorobą) • odpowiedź wg kwestionariusza PGI-C dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.); • odpowiedź wg kwestionariusza AAPPO dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.); • wynik w skali EBA dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.); • wynik w skali ELA dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.); • odpowiedź wg kwestionariusza P-Sat dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT i PLC→RIT (48 tyg.).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Faza przedłużona ALLEGRO LT <ul style="list-style-type: none"> RIT (50 mg/dobę) 		<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa dla RIT vs PLC (24 tyg.) oraz RIT (48 tyg.). profil bezpieczeństwa
BRAVE-AA1 NCT03570749 BRAVE-AA2 NCT03899259 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly na podstawie licencji udzielonej przez Incyte	BRAVE-AA1 – badanie II fazy, BRAVE-AA2 – badanie III fazy. Międzynarodowe (BRAVE-AA1 4 kraje, BRAVE-AA2 – 9 krajów), wieloośrodkowe (169 ośrodków), randomizowane, dwuramiennie, zaślepione badania, w układzie grup równoległych. <u>- typ hipotezy:</u> superiority; <u>- okres obserwacji:</u> Badanie podstawowe <ul style="list-style-type: none"> 36 tygodni Faza przedłużona <ul style="list-style-type: none"> 52 tyg. dla BAR 2 mg/dobę 54,3 tyg. dla BAR 4 mg/dobę <u>- interwencje:</u> Badanie podstawowe <ul style="list-style-type: none"> BAR 2 mg/dobę BAR 4 mg/dobę PLC 	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-60 lat (mężczyźni), 18-70 lat (kobiety); AA o nasileniu ciężkim lub bardzo ciężkim, tj.: SALT wynoszące ≥ 50; aktualny epizod AA trwający ponad 6 miesięcy, ale krótszy niż 8 lat bez samoistnej poprawy; wyrażenie zgody na niestosowanie następujących metod leczenia łysienia plackowatego podczas badania: <ul style="list-style-type: none"> terapię ogólnoustrojową (np. metotreksat, cyklosporyna, kortykosteroidy, inhibitory JAK, apremilast, pochodne fumaranu dimetylu, hydroksychlorochina, mykofenolan mofetylu, IFNγ, azatiopryna) i leki biologiczne (np. przeciwciała monoklonalne); śródskórne wstrzyknięcia kortykosteroidów; terapię miejscową, w tym środki drażniące i immunoterapie (np. difenylcyklopropanon); fototerapia; wstrzyknięcie osocza bogatopłytkowego; inhibitory reduktazy HMG CoA lub statyny (np. simwastatyna, simwastatyna + ezetymib); krioterapia. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> inne przyczyny łysienia; istotna klinicznie depresja; ostre, zmienne lub postępujące stany związane ze słuchem; stosowanie inhibitorów JAK w wywiadzie; leczenie następującymi lekami: <ul style="list-style-type: none"> miejscowe glikokortykosteroidy na skórę głowy lub brwi w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją; glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo lub do zmian chorobowych (w tym wstrzyknięcia dostawowe) w ciągu 8 tygodni przed randomizacją; 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> SALT ≤ 20 (24 tyg.) <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> SALT ≤ 10 profil bezpieczeństwa (52 tyg.) Nie uwzględniono punktów końcowych dla których nie można było przeprowadzić porównania z badaniem ALLEGRO 2b/3.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe lub doustne inhibitory JAK w ciągu odpowiednio 4 lub 8 tygodni przed randomizacją. • inne stany chorobowe mogące wpływać na skuteczność lub bezpieczeństwo terapii; • niewystarczająca odpowiedź na leczenie po co najmniej 12 tygodniach leczenia u chorych stosujących doustne inhibitory JAK. <p><u>Liczba pacjentów:</u> BAR 2 mg: N=156 BAR 4 mg: N=234 PLC: N=156</p> <p>Populacja młodzieży: RIT 50 mg: N=18 PLC (pooled): N=19</p> <p>W badaniu przedłużonym ALLEGRO LT: N= 191</p>	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6.2 oraz 13.8 AKL wnioskodawcy. Szczegółowy opis włączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 13.6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Opis punktów końcowych stosowanych w badaniach

Punkt końcowy/wskaźnik	Definicja
SALT (ang. Severity of Alopecia Tool)	Wskaźnik określający ciężkość choroby na podstawie powierzchni skóry głowy pozbawionej włosów. Zakres SALT wynosi od 0 do 100 pkt, przy czym 0 oznacza całkowite owłosienie głowy, a 100 pkt całkowity brak włosów. Wynik SALT ≤ 20 oznacza łagodne nasilenie objawów (maksymalnie 20% skóry głowy zajętej chorobą), SALT 20-49 umiarkowaną postać choroby oraz SALT ≤ 50 ciężką postać choroby. Według EPAR 2023 osiągnięcie SALT ≤ 20 oznacza zmianę istotną klinicznie, natomiast jako cel terapeutyczny według Panelu ekspertów europejskich 2024 przyjmuje się SALT 10 albo poprawę o 90%.
PGI-C (ang. Patient's Global Impression of Change)	Kwestionariusz PGI-C określa subiektywną ocenę zmiany objawów choroby względem początku leczenia w 7-punktowej skali. Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie znacznej poprawy lub umiarkowanej poprawy.
AAPPO (ang. Alopecia Areata Patient Priorities Outcome)	Kwestionariusz ocenia osobno domeny związane z owłosieniem głowy, brwi, rzęs oraz ciała, a także domeny odnoszące się do objawów emocjonalnych oraz ograniczeń aktywności fizycznej. Wskaźnik ten został zwalidowany dla AA ⁶ , jednak nie ustalono istotnej minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla domen emocjonalnej i aktywności fizycznej ⁷ .
P-Sat (ang. Patient Satisfaction with Hair Growth)	Kwestionariusz mierzący satysfakcję chorego z odrostu włosów. Ocenia 3 domeny: odrost włosów ogółem, ilościowy odrost włosów oraz jakościowy odrost włosów. Jako odpowiedź na leczenie sklasyfikowano odpowiedzi chorych: satysfakcja niewielka, umiarkowana lub duża.
EBA/ELA (ang. Eyebrows Assessment)/ (Eyelash Assessment)	Kwestionariusze mierzą stan owłosienia brwi (EBA) i rzęs (ELA). Są to 4-punktowe skale, których zakres wynosi od 0-3, gdzie 0 oznacza brak brwi/rzęs, a 3 – normalne brwi/rzęsy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook (Risk of Bias 2)

Badanie	Proces Randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogólne ryzyko błędu
ALLEGRO 2b/3	niskie	niskie	niskie	niskie	umiarkowane	umiarkowane
BRAVE-AA1	niskie	niskie	niskie	niskie	umiarkowane	umiarkowane
BRAVE-AA2	niskie	niskie	niskie	niskie	umiarkowane	umiarkowane

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniach ALLEGRO 2b/3, BRAVE-AA1 oraz BRAVE-AA2 oceniono na umiarkowane we wszystkich domenach za wyjątkiem domeny „wybór prezentowanych wyników”, gdzie wskazano na prawdopodobny brak zgodności analizy danych z określonym wcześniej planem zarówno w badaniu dla RIT, jak i w badaniach dla BAR.

Do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. Wszystkie włączone do AKL przeglądy systematyczne oceniono jako bardzo niskiej jakości (patrz rozdz. 13.6. AKL wnioskodawcy).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla RIT, nie odnaleziono badań RWE umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej ritlecytinibu w populacji docelowej”;
- „nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RIT względem komparatora BAR. Na podstawie przeprowadzonych przeglądów systematycznych zidentyfikowano badania, które umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego obu interwencji w zakresie oceny skuteczności (wspólna referencja PLC) oraz zestawienie wyników z pojedynczych ramion RIT vs BAR w ramach oceny bezpieczeństwa”;
- „w badaniach dla BAR uczestniczyli wyłącznie chorzy dorośli, natomiast pełna populacja w badaniu ALLEGRO 2b/3 obejmowała również młodzież (ok. 14-15% chorych). Różnice we włączonych do badań populacjach wynikają z odmiennej rejestracji obu leków, jednak biorąc pod uwagę fakt, że kluczowe wyniki w podgrupie młodzieży są zbliżone do wyników dla chorych ogółem, w związku z czym wyniki uzyskane w populacji chorych ogółem można ekstrapolować na populację młodzieży. Podejście to jest zgodne z zaprezentowanym w dokumencie EPAR 2023”;

⁶ Wyrwich 2022

⁷ Sinclair 2024

- „chorzy uczestniczący w badaniu ALLEGRO 2b/3 zostali włączeni do badania długookresowego ALLEGRO LT (RIT w dawce 50 mg). Chorych analizowano łącznie, niezależnie od uprzednio stosowanej dawki RIT w badaniu pierwotnym. Dane o tym jaki odsetek chorych stanowili chorzy otrzymujący RIT zgodnie z ChPL przez cały analizowany okres obserwacji nie zostały przedstawione”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Różnice pomiędzy populacją dorosłych a młodzieży przedstawiono jedynie w formie opisowej, bez przeprowadzenia analizy statystycznej. Podejście takie zostało podyktowane niewielką liczebnością pacjentów w wieku 12-17 lat, jednak stanowi ono pewne ograniczenie analizy w tej subpopulacji.

Nie uzyskano pełnych wyników z fazy przedłużonej badania ALLEGRO LT: wg Piliang 2024 całe badanie ma trwać 36 miesięcy, natomiast dane dotyczące skuteczności dostępne są dla okresu 24 miesiące. Tym samym, brak jest długookresowych wyników, co może nie oddawać w pełni skuteczności RIT w dłuższym czasie.

Dodatkowo, nie jest możliwe wnioskowanie nt. prawdopodobieństwa nawrotu choroby po zaprzestaniu stosowania terapii. Jednakże, odnaleziono dane wskazujące na wysokie prawdopodobieństwo nawrotu po zaprzestaniu stosowania innych terapii w leczeniu AA. W przypadku GKS systemowych 16,9-66,51%⁸ pacjentów dozna nawrotu, a w przypadku BAR odsetek ten był jeszcze wyższy – ponad 80%⁹. Biorąc to pod uwagę, możliwe że po zaprzestaniu terapii RIT będziemy obserwować podobną tendencję do nawrotów, szczególnie mając na uwadze, że lek ten należy do tej samej grupy co BAR.

W PL widnieje zapis mówiący o ocenie skuteczności leczenia po 6 miesiącach używając wskaźnika SALT ≤ 20 i 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej. Wyniki badania ALLEGRO wskazują, że po 24 tyg. jedynie 23,4% pacjentów w populacji ogółem uzyskało wynik SALT ≤ 20 oraz ██████ uzyskało 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej. Jednakże, wraz z trwaniem badania odsetek pacjentów, u których uzyskano SALT ≤ 20 wzrósł w 12 miesiącu do 40,3% (populacja LOCF) oraz w 24 miesiącu do 46,1% (LOCF). W 48 tyg. redukcję o 50% wyniku SALT względem wartości początkowej obserwowano u ██████. Wyniki te sugerują, że ze wzrostem czasu stosowania RIT wzrasta prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi. Wydaje się zatem, iż ocena skuteczności leczenia po 6 miesiącach może spowodować wykluczenie pacjentów, którzy długofalowo odnieśliby zadowalającą korzyść z leczenia.

W badaniu Allegro dla punktów końcowych SALT ≤ 20 i 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej wyniki przedstawiono osobno, natomiast zapisy programu lekowego mówią o pozostaniu w programie w przypadku osiągnięcia 1 z 2 wyników. Jednak ze względu na fakt, iż aby zostać zakwalifikowanym do programu lekowego wymagany jest wynik SALT ≥ 50 , to wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli wynik SALT ≤ 20 będą musieli również osiągnąć 50% redukcję wyniku SALT względem wartości początkowej, zatem można przewidywać, że odsetek pacjentów, jaki zostanie wykluczony z PL po pierwszych 6 miesiącach wyniesie ██████

W badaniach ALLEGRO 2b/3 oraz ALLEGRO LT nie stosowano wskaźników mierzących jakość życia. Według piśmiennictwa, AA jest chorobą, która ma znaczący wpływ na jakość życia. Brak użycia jakiegokolwiek ze wskaźników dostosowanych do alopecji lub chociażby dla schorzeń dermatologicznych (jak stosowany w PL DLQI) stanowi ograniczenie badań ALLEGRO¹⁰, tym bardziej że ocena jakości życia jest zawarta w PL.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „porównanie pośrednie BAR i RIT możliwe było wyłącznie w odniesieniu do 2 punktów końcowych (SALT ≤ 10 i SALT ≤ 20), niemniej jednak były to kluczowe punkty końcowe w obu badaniach, które uznawane są za istotne klinicznie”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wnioskodawca nie przedstawił badań porównujących RIT vs BSC, które to jest podstawowym komparatorem. W analizie klinicznej nie przedstawiono badań dotyczących stosowanej w BSC farmakoterapii: GKS oraz leki immunosupresyjne. Wnioskodawca w uzupełnieniach stwierdził, że przeprowadził wyszukiwanie pod kątem GKS jako komparatorów, jednak zawęził poszukiwania jedynie do badań randomizowanych. W ramach wyszukiwań własnych odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową porównujący GKS do RIT (Guan 2024)

⁸ Piliang 2024

⁹ King 2024. Należy zaznaczyć, że utratę odpowiedzi u ponad 80% pacjentów obserwowano po 152 tygodniach od zakończenia terapii. Dodatkowo, w przypadku wznowienia terapii, 85% uzyskało ponownie odpowiedź na leczenie.

¹⁰ Mimo to, należy nadmienić iż badaniach klinicznych dot. AA ocena jakości życia związanej ze zdrowiem jest rzadko występującym punktem końcowym, mimo iż AA wpływa na jakość życia pacjentów i ingeruje w aktywności dnia codziennego. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Mateos-Haro 2023 na 63 włączonych badań w leczeniu AA jedynie w jednym mierzono jakość życia związaną ze zdrowiem.

oraz abstrakt przeglądu systematycznego gdzie przedstawiono zakres skuteczności wybranych terapii (Ray 2024).

Czas obserwacji przedstawiony w AKL wnioskodawcy różni się danych źródłowych. Wnioskodawca uwzględnił dane z abstraktu konferencyjnego Piliang 2024, pisząc m. in. że 40,3% pacjentów w grupie LOCF uzyskało wynik SALT ≤ 20 w okresie 48 tygodni (str. 75 AKL). Jednakże, przedstawione wyniki są dla okresu 12 miesięcy. Podobnie stwierdzono, że dalszy okres obserwacji wynosił 96 tygodni, natomiast w dokumencie źródłowym są to 24 miesiące. Analogicznie, część wyników zaprezentowanych w dostarczonym przez wnioskodawcę dokumencie Takie przesunięcie czasowe może wpływać na interpretację wyników, sugerując iż poprawa wystąpiła szybciej niż w rzeczywistości. Należy zauważyć, że różnice 48 tyg. vs 12 miesięcy oraz 96 tyg. vs 24 miesiące, choć zauważalne (odpowiednio 336 dni vs 352 dni oraz 672 dni vs 704) to prawdopodobnie nie wpłyną na wnioskowanie dot. skuteczności terapii RIT. Dodatkowo, w PL ocenę skuteczności dokonuje się co 6 miesięcy, a nie co 24 tygodnie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji. Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

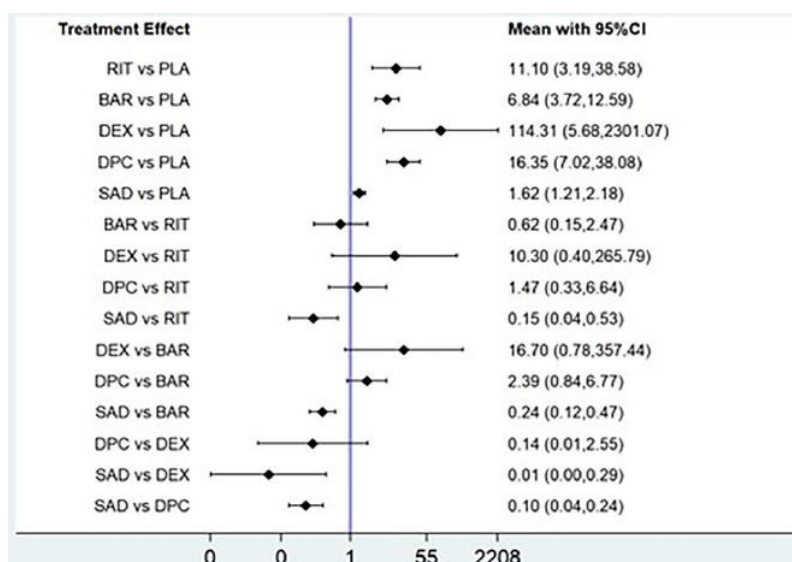
Porównanie bezpośrednie RIT vs BSC

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową porównujący pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo RIT vs GKS – Guan 2024.

Przegląd systematyczny został poddany ocenie w skali AMSTAR 2. Jego jakość została oceniona jako niska, ze względu na uchybienia w zakresie dwóch domen krytycznych, tj. brak jednoznacznej informacji o ustaleniu metodologii przeglądu przed przystąpieniem do jego realizacji, oraz brak listy wyłączonych badań wraz z podaniem uzasadnienia dla ich wyłączenia. Brak jest również uzasadnienia dla określenia rodzaju włączanych badań (S – study design). Ze względu na szerokie kryteria, tj. możliwość włączenia badań innych, niż prospektywne próby z randomizacją, nie ma to istotnego wpływu na ocenę jakości przeglądu. Dodatkowo, autorzy nie wskazali, iż w procesie selekcji badań brało udział dwóch analityków. Nie podano również informacji o źródłach finansowania badań uwzględnionych w przeglądzie.

W przeglądzie przeprowadzono porównanie terapii stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci AA. Data wyszukiwania w bazach to 12 listopada 2023 r. Możliwe było stosowanie doustnych RIT lub BAR, immunoterapia miejscowa i doustne GKS systemowe. Jako punkt końcowy przyjęto SALT ≤ 10 . Finalnie włączono 6 RCT (2 badania RIT vs PLC, 3 BAR vs PLC, 1 deksametazon [DEX] z difenylcyklopropenonem [DPCP]), 7 badań kontrolowanych bez randomizacji (ang. non-randomised clinical trials, NRCT) (5 porównań DPCP oraz 1 porównanie z estrem dibutylovym kwasu skwarowego [ang. squaric acid dibutylester, SADBE] w metodyce self-control¹¹ i 1 SADBE bez kontroli) i jedno badanie retrospektywne (DPCD w metodyce self-control) obejmujące razem 2501 pacjentów. Wyniki skuteczności raportowano według powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) i wskazuje ona na malejącą skuteczność (od największej do najmniejszej skuteczności): DEX (95,9%), DPCD (74,5%), doustny RIT (62,6%), doustny BAR (46,9%), SADBE (20,1%) oraz placebo (0%). Wynik dla skuteczności terapii wyniósł (na podstawie wskaźnika dobrej odpowiedzi [ang. good response rate]): DEX vs RIT RR=10,3 (95% CI: 0,4; 254,79), DEX vs BAR RR=16,7 (0,78; 357,44) oraz BAR vs RIT RR=0,62 (0,15; 2,47).

¹¹ w badaniu w metodyce self-control każdy pacjent służy jako własna kontrola. Takie badania pozwalają na osiągnięcie istotności statystycznej i klinicznej z mniejszą liczbą pacjentów (Louis 1992).



Ryc. 1. Wykres forest plot przedstawiający skuteczność jako wskaźnik dobrej odpowiedzi (Guan 2024)

Porównanie bezpośrednie RIT vs PLC (ALLEGRO 2b/3)

Wyniki przedstawione w niniejszej AWA pochodzą z publikacji King 2023 (publikacja główna), Hordinsky 2023 (wyniki dla subpopulacji młodzieży), EPAR 2023, [redacted] oraz z plakatów lub abstraktów konferencyjnych: Sinclair 2023, Guttman-Yassky 2022, King 2023, Piliang 2024, Craiglow 2024 oraz prezentacji konferencyjnej Piliang 2024b.

W badaniu ALLEGRO 2b/3 planowano zrekrutować co najmniej 120 pacjentów dla każdej dawki RIT, aby uzyskać moc testu na poziomie 90%. Miało to na celu ocenę skuteczności RIT w dawce 200 mg→50 mg w porównaniu do placebo przy różnicy min. 24% dla SALT ≤20 w 24 tyg., przy założeniu że odpowiedź na placebo będzie ≤5% oraz p=0,05. Finalnie do badania zostało włączonych od 130 do 132 pacjentów do grup o różnych dawkach RIT, z czego w grupie RIT 200 mg→50 mg 10 pacjentów przerwało leczenie po 24 tygodniach oraz 8 w grupie RIT 50 mg.

Dla okresu 24 tygodni (etap podtrzymania) przeprowadzono porównanie RIT 50 mg vs PLC. Po tym czasie pacjenci przyjmujący wcześniej PLC zostali przydzieleni do dwóch grup: jedna grupa przyjmująca RIT w dawce 50 mg/dobę oraz druga RIT 200 mg/dobę. Jednakże, zależnie od publikacji źródłowej, część autorów przedstawiała osobno wyniki dla grupy przyjmującej RIT od początku badania i dla tych, którzy rozpoczęli terapię RIT po 24 tygodniach (wyniki dla okresu obserwacji 48 tygodni), natomiast część włączała obie podgrupy do jednej grupy RIT (wyniki dla okresu obserwacji 12 i 24 miesiące).

Należy zwrócić uwagę, że w niniejszej AWA przedstawiono wyniki jedynie dla grupy PLC→RIT 50 mg, gdyż takie dawkowanie jest zgodne z ChPL.

Różnice pomiędzy populacją dorosłych, a młodzieży zostały przedstawione jedynie w formie opisowej, bez przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na niewielką liczebność pacjentów w wieku 12-17 lat.

Odpowiedź według wskaźnika SALT (Severity of Alopecia Tool) dla RIT

Tabela 15. Odpowiedź SALT dla RIT w 24 tygodniu (King 2023, EPAR 2023, [redacted])

Punkt końcowy	Populacja	RIT 50 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Różnica* (95% CI)	IS
		%	n/N	%	n/N					
SALT ≤20 (King 2023, [redacted])	Ogółem	23,4	29/124	1,5	2/130	[redacted]	[redacted]	[redacted]	21,85 (14,65; 30,23)	p<0,0001
	Młodzież (12-17 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Dorośli (≥18 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	AT/AU	7,3	4/55	b/d	(b/d)/ 60	-	-	-	7,27 (0,98; 17,32)	TAK

Punkt końcowy	Populacja	RIT 50 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Różnica* (95% CI)	IS
		%	n/N	%	n/N					
	nie-AT/AU	36,2	25/69	b/d	(b/d)/ 70	-	-	-	33,37 (21,66; 45,65)	TAK
SALT ≤10 (King 2023, EPAR 2023)	Ogółem	13,7	17/124	1,5	2/130				12,17 (6,27; 19,53)	p=0,0002
	Młodzież (12-17 lat)	12,5	2/16	0	0/19	-	-	-	12,5 (-5,93; 36,42)	NIE
	Dorośli (≥18 lat)	13,9	15/108	1,8	2/111	-	-	-	12,1 (5,57; 20,11)	TAK
	AT/AU	3,6	2/55	0	0/60	-	-	-	3,6 (-2,55; 12,38)	NIE
	nie-AT/AU	21,7	15/69	2,9	2/70	-	-	-	18,9 (8,82; 30,43)	TAK
50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej	Ogółem									

*różnica pomiędzy grupami podana w King 2023, brak informacji o zastosowanym wskaźniku. Wnioskodawca w celu obliczenia 95% CI zastosował metodę Miettinen i Nurminen, a w celu oszacowania p-wartości dla różnic między grupami metodę Farringtona-Manninga, dane utracone kwalifikowano jako brak odpowiedzi (z wyjątkiem danych utraconych z powodu COVID-19, które wykluczono z analizy)

Skróty: AA – alopecia areata; NNT (ang. number needed-to-treat) – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Tabela 16. Zmiana wyniku SALT dla RIT względem wartości początkowej w 24. tyg. (Guttman-Yassky 2022 i Hordinsky 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg		PLC*		MD (95% CI)	IS
			Średnia	N	Średnia	N		
Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej (Guttman-Yassky 2022, Hordinsky 2023)	24 tyg.	Ogółem	-33,3	130	-5,1 (b/d)	131	-28,3 (n/o)	p<0,000001
		Młodzież (12-17 lat)	-47,3	18	b/d	19	n/o	b/d

*dane dla grup PLC dla 24 tyg. w abstrakcie Guttman-Yassky były sumowane (grupa PLC→RIT 200 mg + 50 mg oraz PLC→RIT 50 mg). W publikacji Hordinsky 2023 podano natomiast dane na wykresie dla obu grup PLC rozdzielone (odpowiednio -0,9 oraz -2,8), co uniemożliwiło ich przedstawienie w tabeli w sposób spójny z danymi dla innych punktów końcowych

Skróty: b/d – brak danych; MD – różnica średnich (ang. mean difference); n/o – nie stwierdzono; SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Przedstawiono również wyniki dla SALT jako estymowanego wskaźnika odpowiedzi. Wyniki wyrażone za pomocą estymowanego parametru z dopasowaniem przedstawiono w EPAR 2023 (dla brakujących danych z powodu COVID-19 zastosowano imputację przeprowadzoną w oparciu o rozkład predykcyjny Bernoulliego z prawdopodobieństwem równym prawdopodobieństwu z losowym mechanizmem generowania braków danych (MAR) obliczonemu przy użyciu rejestrowanych parametrów). Odpowiedź SALT ≤20 w 24. tyg. uzyskano u 22,98% (SE=3,75) pacjentów w grupie RIT vs 1,55% (1,09) w grupie placebo, gdzie różnica pomiędzy grupami wynosi MD=21,43 (95% CI: 13,37; 29,48, p<0,000001). Dla SALT ≤10 wartości te wynoszą 13,42% (3,03) dla RIT vs 1,54% (1,08) dla PLC, gdzie MD=11,88 (95% CI: 5,42; 18,33, p=0,003).

W 48 tyg. odpowiedź SALT ≤20 uzyskano u 43,2% (SE=4,43) pacjentów w grupie RIT vs 18,75% (4,88) w PLC→RIT 50 mg. Dla SALT ≤10 wartości te wynoszą 31,2% (3,14) dla RIT vs 14,06% (4,35) dla PLC→RIT 50 mg.

W niniejszej AWA wyniki dot. przedłużonej fazy badania ALLEGRO LT dla niektórych punktów końcowych przedstawiono dla innego okresu niż zaprezentowany w AKL wnioskodawcy, gdzie wszystkie wyniki przedstawiono jako pochodzące z okresu 24, 48 i 96 tygodni, natomiast w dokumentach źródłowych (np. Piliang 2024b), widnieją czasy obserwacji 12 i 24 miesiące. Dokładny opis rozbieżności znajduje się w rozdziale 4.1.4.

Dane dla grup AT/AU oraz nie-AT/AU (Piliang 2024b) przedstawione poniżej dotyczą subpopulacji pacjentów z alopecją całkowitą – *alopecia totalis* (AT), uogólnioną – *alopecia universalis* (AU) oraz nie-AT/AU – z inną postacią alopecji. Pacjenci AT/AU mieli wyjściowy wynik SALT 100.

Tabela 17. Ocena skuteczności SALT dla RIT w 48 tygodniu i 12 miesiącu (Guttman-Yassky 2022, Hordinsky 2023, Piliang 2024, Piliang 2024b [redacted])

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg*		PLC→RIT 50 mg**	
			%	n/N	%	n/N
SALT ≤20 (Piliang 2024, Piliang 2024b)	12 miesięcy	Ogółem (OC)	45,1	74/164	-	
		Ogółem (LOCF)	40,3	77/191		
		AT/AU (OC)	34,8	24/69		
		AT/AU (LOCF)	29,1	25/86		
		nie-AT/AU (OC)	52,6	50/95		
		nie-AT/AU (LOCF)	49,5	52/105		
SALT ≤10 (Piliang 2024, Piliang 2024b)	12 miesięcy	Ogółem (OC)	34,1	56/164	-	
		Ogółem (LOCF)	30,9	59/191		
		AT/AU (OC)	26,1	18/69		
		AT/AU (LOCF)	22,1	19/86		
		nie-AT/AU (OC)	40,0	38/95		
		nie-AT/AU (LOCF)	38,1	40/105		
50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej [redacted]	48 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmiana wyniku SALT względem wartości początkowej (Guttman-Yassky 2022, Hordinsky 2023)	48 tyg.	Ogółem	-48,6	(b/d)/130	b/d	(b/d)/66
		Młodzież (12-17 lat)	-69,4	(b/d)/18	-43,4	(b/d)/9

*dla punktów końcowych odpowiedź SALT ≤20 i ≤10 uwzględniono zarówno pacjentów od początku przyjmujących RIT 50 mg jak i tych, którzy w 24 tyg. przeszli z grupy PLC.

**dla punktu końcowego 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej przedstawiono dane w grupie RIT 50 mg i PLC→RIT 50 mg oddzielnie.

Skróty: AT – łysienie całkowite (ang. alopecia totalis); AU – łysienie uogólnione (ang. alopecia universalis); FAS – full analysis set; LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. last observation carried forward), dla tej populacji brakujące wyniki były imputowane; OC – obserwacja ogółem (ang. observed).

Tabela 18. Odpowiedź SALT dla RIT w 24 miesiącu (Piliang 2024, Piliang 2024b, Craiglow 2023 i [redacted])

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg*	
			%	n/N
SALT ≤20 (Piliang 2024, Craiglow 2023)	24 miesiące	Ogółem (OC)	60,8	73/120
		Ogółem (LOCF)	46,1	88/191
		Młodzież (OC)	78,6	11/14
		Młodzież (LOCF)	48,2	13/27
SALT ≤20 (Piliang 2024, Piliang 2024b, [redacted])	24 miesiące	Chorzy ogółem z odpowiedzią SALT≤20 w 12 miesiącu, którzy utrzymali odpowiedź w 24 miesiącu	79,7	51/64
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		AT/AU z odpowiedzią SALT≤20 w 12 miesiącu, którzy utrzymali odpowiedź w 24 miesiącu	81,8	18/22
		nie-AT/AU z odpowiedzią SALT≤20 w 12 miesiącu, którzy utrzymali odpowiedź w 24 miesiącu	78,6	33/42

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg*	
			%	n/N
SALT ≤20 (Piliang 2024b)	24 miesiące	AT/AU (OC)	59,6	28/47
		AT/AU (LOCF)	36,1	31/86
		nie-AT/AU (OC)	61,6	45/73
		nie-AT/AU (LOCF)	54,3	57/105
SALT ≤10 (Piliang 2024, [redacted])	24 miesiące	Ogółem (OC)	50,8	61/120
		Ogółem (LOCF)	37,7	72/191
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
SALT ≤10 (Piliang 2024b)	24 miesiące	AT/AU (OC)	53,2	25/47
		AT/AU (LOCF)	31,4	27/86
		nie-AT/AU (OC)	49,3	36/73
		nie-AT/AU (LOCF)	42,9	45/105

* uwzględniono zarówno pacjentów od początku przyjmujących RIT 50 mg jak i tych, którzy w 24 tyg. przeszli z grupy PLC.

Odpowiedź według wskaźnika PGI-C (Patient's Global Impression of Change) dla RIT

Tabela 19. Odpowiedź PGI-C dla RIT w 24 tyg. (Hordinsky 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
PGI-C (Hordinsky 2023)	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	10 (58,8)	17	3 (15,8)	19	n/o*	b/d

*z uwagi na niewielką liczebność grup, odstąpiono od obliczeń różnic między grupami

W populacji ogólnej w 24 tyg. estymowany wskaźnik odpowiedzi PGI-C wyniósł 49,17% (SE=4,44) dla grupy RIT oraz 9,23% (2,54) dla PLC. Różnica pomiędzy grupami wyniosła MD=39,96 (95% CI: 28,85; 51,06, p<0,0001). W 48 tyg. wskaźnik ten wyniósł 56% (4,44) dla grupy RIT oraz 43,75 (6,2) dla PLC→RIT 50 mg.

Tabela 20. Odpowiedź PGI-C dla RIT w 48 tygodniu i 12 miesiącu (Piliang 2024, Piliang 2024b i Hordinsky 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg*		PLC→RIT 50 mg**	
			%	N	%	n/N
PGI-C (Piliang 2024, Piliang 2024b)	12 miesięcy	Ogółem (OC)	61,6	101/164	-	
		Ogółem (LOCF)	57,7	109/189		
		AT/AU (OC)	55,1	38/69		
		AT/AU (LOCF)	50,0	43/86		
		nie-AT/AU (OC)	66,3	63/95		
		nie-AT/AU (LOCF)	64,1	66/103		
PGI-C (Hordinsky 2023)	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	72,2	13/18	44,4	4/9

*dla populacji ogółem i AT/AU uwzględniono zarówno pacjentów od początku przyjmujących RIT 50 mg jak i tych, którzy w 24 tyg. przeszli z grupy PLC.

**dla populacji młodzieży przedstawiono dane w grupie RIT 50 mg i PLC→RIT 50 mg oddzielnie.

Tabela 21. Odpowiedź PGI-C dla RIT w 24 miesiącu (Piliang 2024, Piliang 2024b oraz Craiglow 2024)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg	
			%	n/N
	24 miesięcy	Ogółem (OC)	70,0	84/120
		Ogółem (LOCF)	56,6	107/189

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg	
			%	n/N
PGI-C (Piliang 2024, Piliang 2024b)		AT/AU (OC)	61,7	29/47
		AT/AU (LOCF)	46,5	40/86
		nie-AT/AU (OC)	75,3	55/73
		nie-AT/AU (LOCF)	65,1	67/103
PGI-C (Craiglow 2024)	24 miesięcy	Młodzież (OC)	100,0	14/14
		Młodzież (LOCF)	73,1	19/26

Odpowiedź według wskaźnika AAPPO (Alopecia Areata Patient Priorities Outcome) dla RIT

Tabela 22. Odpowiedź AAPPO – pacjenci, którzy zaobserwowali poprawę w domenach oceny owłosienia dla RIT w 24 i 48 tyg. (Sinclair 2022, Hordinsky 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	Domena	RIT 50 mg		PLC/ PLC→RIT 50 mg	
				%	n/N*	%	n/N*
AAPPO (Sinclair 2022)	24 tyg.	Ogółem	Ocena włosów głowy	26	b/d	9	b/d
AAPPO (Hordinsky 2023)	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	Ocena włosów głowy	37,5	6/16	10,5	2/19
			Ocena włosów brwi	77,8	7/9	7,7	1/13
			Ocena włosów rzęs	71,4	6/7	0,0	0/12
			Ocena włosów na ciele	36,4	4/11	23,5	4/17
AAPPO (Hordinsky 2023)	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	Ocena włosów głowy	52,9	9/17	22,2	2/9
			Ocena włosów brwi	66,7	6/9	33,3	2/6
			Ocena włosów rzęs	71,4	5/7	40,0	2/5
			Ocena włosów na ciele	58,3	7/12	37,5	3/8

*chorzy z wynikiem ≥ 2 pkt utraty włosów w momencie rozpoczęcia badania.

Autorzy publikacji Hordinsky 2023 wskazują, że poprawa w ocenie owłosienia skóry głowy utrzymywała się do 48 tyg., podobnie jak dla oceny brwi, rzęs oraz ciała.

Tabela 23. Zmiana wyniku AAPPO względem wartości początkowej – domeny objawów emocjonalnych oraz ograniczeń aktywności fizycznej dla RIT w 24 i 48 tyg. (Hordinsky 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	Domena	RIT 50 mg		PLC/ PLC→RIT 50 mg	
				LSM	N	LSM	N
AAPPO (Hordinsky 2023)	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	Objawy emocjonalne	-0,84	14	b/d*	19
			Aktywność fizyczna	-0,21	14	b/d*	19
	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	Objawy emocjonalne	-1,05	14	-0,76	9
			Aktywność fizyczna	-0,09	14	-0,34	9

*w publikacji podano dane na wykresie dla obu grup PLC rozdzielone (odpowiednio -0,68 oraz -0,53 dla objawów emocjonalnych oraz -0,22 i -0,31 dla aktywności fizycznej), co uniemożliwiło ich przedstawienie w tabeli.

Autorzy publikacji Hordinsky 2023 wskazują, że nie było zauważalnych różnic w domenie emocjonalnej i aktywności fizycznej pomiędzy grupami, wskazując jednocześnie na możliwy wpływ małej liczby pacjentów na wynik.

W publikacji Sinclair 2022 nie podano dokładnych wartości dla domen objawów emocjonalnych oraz ograniczenia aktywności fizycznej dla populacji ogólnej, jedynie wskazano iż średnie zmiany w 24 tyg. względem wartości początkowych w ocenie zbliżone między grupą RIT a PLC. Według autorów obserwowano dalszą poprawę w 48 tygodniu dla oceny objawów emocjonalnych, natomiast niewielkie różnice w ograniczeniu aktywności fizycznej.

Ocena włosów brwi i rzęs – EBA (Eyebrow Assessment) i ELA (Eyelash Assessment) dla RIT**Tabela 24. Estymowany wskaźnik odpowiedzi dla EBA i ELA dla RIT w 24 tyg. (EPAR 2023)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
			% (SE)	n/N**	% (SE)	n/N**		
EBA (EPAR 2023)	24 tyg.	Ogółem	29,00 (4,54)	100*	4,67 (2,04)	107*	24,33 (14,82; 34,48)	p=0,000002
		Młodzież (12-17 lat)	40,0	4/10	6,3	1/16	n/o	
ELA (EPAR 2023)	24 tyg.	Ogółem	28,89 (4,78)	90*	5,15 (2,25)	97*	23,73 (13,61; 34,50)	p=0,000013
		Młodzież (12-17 lat)	20,0	2/10	7,1	1/14	n/o	

*podano N dla chorych z prawidłowym wynikiem EBA/ELA na początku badania

Skróty: SE – błąd standardowy (ang. standard error)

Tabela 25. Ocena włosów ELA i EBA dla RIT w 48 tyg. (EPAR 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg		PLC→RIT 50 mg	
			% (SE)	n/N	% (SE)	N
EBA (EPAR 2023)	48 tyg.	Ogółem	43,56 (4,93)*	101	31,37 (6,50)*	51
		Młodzież (12-17 lat)	66,7	8/12	57,1	4/7
ELA (EPAR 2023)	48 tyg.	Ogółem	40,00 (5,16)*	90	35,56 (7,14)*	45
		Młodzież (12-17 lat)	72,7	8/11	50,0	3/6

*estymowany wskaźnik odpowiedzi; dane estymowane przedstawiono na podstawie EPAR 2023, z uwagi na bardziej szczegółowe dane względem King 2023

Tabela 26. Ocena skuteczności według ELA i EBA dla RIT w 12 i 24 miesiącu (Piliang 2024b)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	RIT 50 mg*	
			%	n/N
EBA (Piliang 2024b)	12 miesięcy	AT/AU (OC)	49,3	33/67
		AT/AU (LOCF)	44,1	37/84
		nie-AT/AU (OC)	48,4	31/64
		nie-AT/AU (LOCF)	45,7	32/70
	24 miesięcy	AT/AU (OC)	52,2	24/46
		AT/AU (LOCF)	42,9	36/84
		nie-AT/AU (OC)	63,0	30/46
		nie-AT/AU (LOCF)	51,4	36/70
ELA (Piliang 2024b)	12 miesięcy	AT/AU (OC)	40,6	26/64
		AT/AU (LOCF)	38,8	31/80
		nie-AT/AU (OC)	50,9	27/53
		nie-AT/AU (LOCF)	49,2	29/59
	24 miesięcy	AT/AU (OC)	46,7	21/45
		AT/AU (LOCF)	40,0	32/80
		nie-AT/AU (OC)	56,4	22/39
		nie-AT/AU (LOCF)	47,5	28/59

* uwzględniono zarówno pacjentów od początku przyjmujących RIT 50 mg jak i tych, którzy w 24 tyg. przeszli z grupy PLC.

Odpowiedź według kwestionariusza P-Sat (Patient Satisfaction with Hair Growth) dla RIT

Dane dotyczące satysfakcji chorego z odrostu włosów przedstawiono jedynie w publikacji Hordinsky 2023 dla grupy młodzieży 12-17 lat.

Tabela 27. Odpowiedź według P-sat dla RIT – pacjenci zadowoleni z odrostu włosów w 24 i 48 tyg. (Hordinsky 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja	Domena	RIT 50 mg***		PLC/PLC→ RIT 50 mg***	
				%**	n/N	%**	n/N
P-sat (Hordinsky 2023, Supplemental Materials)	24 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	Odrost włosów ogółem	80	12/15	22*	2/9
			Ilościowy odrost włosów	80	12/15	22*	2/9
			Jakościowy odrost włosów	80	12/15	22*	2/9
	48 tyg.	Młodzież (12-17 lat)	Odrost włosów ogółem	93	14/15	56	5/9
			Ilościowy odrost włosów	93	14/15	56	5/9
			Jakościowy odrost włosów	93	14/15	44	4/9

*wynik podany przez wnioskodawcę różni się od tego przedstawionego w publikacji Hordinsky 203 (Supplemental Materials). Podano wynik z publikacji źródłowej.

**wynik przedstawiony w publikacji, (prawdopodobnie zaokrąglony)

***wynik odczytany z wykresu

Porównanie pośrednie RIT vs BAR (ALLEGRO 2b/3 vs BRAVE-AA1 oraz BRAVE-AA2) – komparator dodatkowy

Porównanie pośrednie przeprowadzono dla barycetynybu (BAR) oraz RIT. Wyniki dla BAR uzyskano z badań BRAVE-AA1 oraz BRAVE-AA2, w których to był on porównywany z PLC, które to posłużyło jako wspólna referencja. Badania te zostały zaprojektowane w bliźniaczej metodyce i opisano je w 1 publikacji King 2022. Stosowane dawki w badaniach to 2 mg i 4 mg/dobę. Wnioskodawca przedstawił porównanie dla obu dawek, jednak podstawową dawką jest 4 mg, gdyż taka jest najczęściej zalecana w AA, zatem dane dla tej dawki zostały przedstawione w niniejszej AWA.

Pomiędzy badaniami rejestracyjnymi dla RIT i BAR obserwowano wysoką homogeniczność. Do porównania wybrane zostały 3 punkty końcowe o jednakowej definicji i okresie obserwacji: SALT ≤ 20 , SALT ≤ 10 oraz 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej w 24. tygodniu badań. Wnioskodawca wyliczył OR oraz RD, przy czym istotność statystyczna została policzona na podstawie RD. Wyniki dla RIT zostały przedstawione powyżej w Tabeli 15. Odpowiedź SALT dla RIT w 24 tygodniu (King 2023, EPAR 2023,)

Odpowiedź SALT dla BAR vs PLC**Tabela 28. Odpowiedź SALT w 24 tygodniu dla BAR 4 mg (King 2022) – BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	BAR 4 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			%	n/N	%	n/N				
SALT ≤ 20	BRAVE-AA1 (King 2022)	24 tyg.	26,7	75/281	4,8	9/189	7,28 (3,55; 14,96)	0,22 (0,16; 0,28)	5 (4; 7)	p$\leq 0,001$
	BRAVE-AA2 (King 2022)		28,2	66/234	1,3	2/156	30,25 (7,29; 125,60)	0,27 (0,21; 0,33)	4 (3; 5)	p$\leq 0,001$
	BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (Metaanaliza)		27,4	141/515	3,2	11/345	13,06 (3,14; 54,24)	0,24 (0,20; 0,29)	5 (4; 5)	TAK
SALT ≤ 10	BRAVE-AA1 (King 2022)	24 tyg.	18,1	51/281	2,6	5/189	8,16 (3,19; 20,86)	0,16 (0,10; 0,21)	7 (5; 10)	p$\leq 0,001$
	BRAVE-AA2 (King 2022)		18,8	44/234	0,6	1/156	35,89 (4,89; 263,49)	0,18 (0,13; 0,23)	6 (5; 8)	p$\leq 0,001$
	BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (Metaanaliza)		18,4	95/515	1,7	6/345	12,77 (5,52; 29,51)	0,17 (0,13; 0,20)	6 (5; 8)	TAK
50% redukcja wyniku SALT	BRAVE-AA1 (King 2022)	24 tyg.	39,1	110/281	7,9	15/189	7,46 (4,18; 13,32)	0,31 (0,24; 0,38)	4 (3; 5)	TAK

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	BAR 4 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			%	n/N	%	n/N				
względem wartości początkowej	BRAVE-AA2 (King 2022)		43,2	101/234	3,2	5/156	22,93 (9,07; 57,99)	0,40 (0,33; 0,47)	3 (3; 4)	TAK
	BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 (Metaanaliza)		41,0	211/515	5,8	20/345	11,15 (6,87; 18,08)	0,35 (0,30; 0,40)	3 (3; 4)	TAK

Odpowiedź SALT dla RIT 50 mg vs BAR 4 mg

Tabela 29. Odpowiedź SALT w 24 tygodniu dla BAR 4 mg (King 2022) – BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2

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

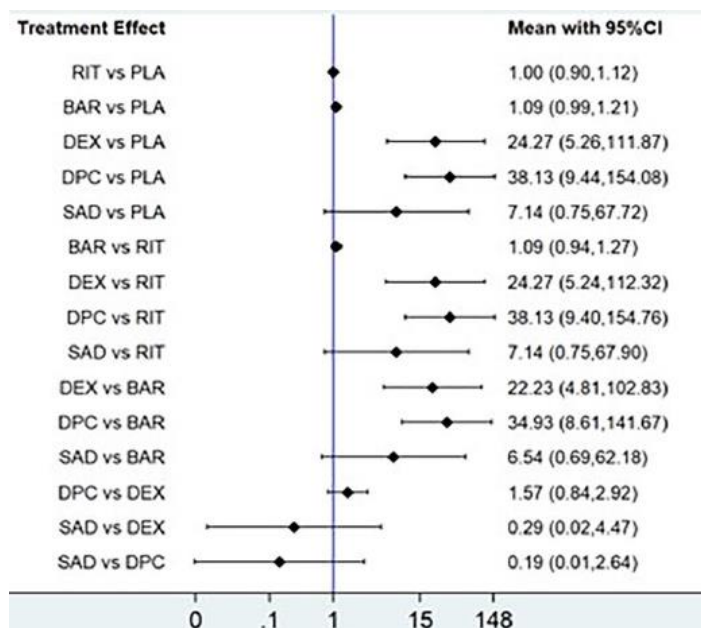
Wnioskodawca przeprowadził porównanie populacji ogółem (pacjenci dorośli) dla BAR osobno z populacją ogółem i populacją dorosłą RIT. Nie wykazano IS różnicy pomiędzy interwencjami RIT i BAR dla punktów końcowych SALT ≤20, SALT ≤10 oraz 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej w 24 tyg., zatem można wnioskować iż obie interwencje mają podobną skuteczność.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego RIT vs BSC

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono ranking bezpieczeństwa stosowania terapii (od najmniejszej ilości zdarzeń niepożądanych do największej): placebo (88,4%), doustny RIT (86,5%), doustny BAR (62,1%), SADBE (37,0%) doustny DEX (22,3%), DPCP (3,8%). Obserwowano znacząco większą częstotliwość zdarzeń niepożądanych na niekorzyść DEX vs RIT: RR= 24,27 (95% CI: 5,24; 112,32), przy czym DEX miał IS więcej AEs niż RIT. Wyniki analizy wskazują na IS gorszy profil dla DEX vs RIT RR=24, 27 (5,24; 112,32) oraz DEX vs BAR RR=22,23 (4,81; 102,83). Również dla porównania RIT vs BAR uzyskano IS gorszy profil bezpieczeństwa dla BAR RR=1,09 (0,94; 1,27). Wyniki, choć liczbowo przemawiają na korzyść DEX, nie były IS. Autorzy analizy wskazują, że niektóre AEs deksametazonu i DPCP były całkowicie nietolerowane przez pacjentów, natomiast AEs dla RIT i BAR były lepiej tolerowane. W publikacji zwrócono również uwagę na utracenie korzyści z terapii po zaprzestaniu stosowania leków: po 52 tygodniach u 80% pacjentów przyjmujących BAR¹² oraz 16,9- 66,51% stosujących GKS systemowe.

¹² w publikacji King 2024, której celem było przedstawienie wyników z badania BRAVE-AA1, odnaleziono informację, że po 8 tygodniach 10- 11% pacjentów doświadczyło nawrotu, natomiast po 152 tyg. od zaprzestania terapii aż 80% i więcej. W przypadku rozpoczęcia terapii ponownie, uzyskano odpowiedź u 85% pacjentów w grupie BAR 4 mg.



Ryc. 2. Wykres forest plot przedstawiający bezpieczeństwo jako częstość występowania zdarzeń niepożądanych (Guan 2024)

Wyniki porównania RIT vs PLC

Ogólny profil bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego RIT z placebo z badania ALLEGRO 2b/3 w zakresie bezpieczeństwa dla całej populacji z badania oraz z wyszczególnieniem populacji młodzieżowej. Okres obserwacji wynosił 24 tyg. W żadnej z badanych grup nie obserwowano zgonu pacjentów, liczba zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, AEs prowadzących do przerwania terapii lub do rezygnacji z terapii, a także liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu badanych grupach (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Ogólny profil bezpieczeństwa RIT vs PLC – wyniki porównania bezpośredniego z badania ALLEGRA 2b/3, okres obserwacji: 24 tyg.

Populacja ogólna z badania				
Punkt końcowy	n (%) RIT 50 mg, N=130	n (%) PLC, N=131	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zgony	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,01; 0,01)
AEs ogółem	98 (75,4)	93 (71,0)	1,25 (0,72; 2,17)	0,04 (-0,06; 0,15)
AEs prowadzące do przerwania terapii	13 (10,0)	7 (5,3)	1,97 (0,76; 5,10)	0,05 (-0,02; 0,11)
AEs prowadzące do rezygnacji z terapii	2 (1,5)	2 (1,5)	1,01 (0,14; 7,26)	0,00 (-0,03; 0,03)
SAEs	0 (0,0)	3 (2,3)*	0,13 (0,01; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Podgrupa: młodzież (12-17 lat)				
Punkt końcowy	n (%) RIT 50 mg, N=18	n (%) PL, N=19	OR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs ogółem	15 (83,3)	15 (78,9)	1,33 (0,25; 7,01)	0,04 (-0,21; 0,30)
AEs prowadzące do rezygnacji z terapii	1 (5,6)	0 (0,0)	7,81 (0,15; 394,22)	0,06 (-0,08; 0,19)
SAEs	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,10; 0,10)

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

Dane z dłuższego okresu czasu (48 tyg. oraz 96 tyg.) dostępne są wyłącznie dla pacjentów leczonych RIT.

Dane dla całej populacji z badania po 48 tyg. terapii RIT wskazują, że zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem wystąpiły u 84,6% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowano u 2 (1,5%) chorych. Ponadto, 20 (15,4%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia AEs, a 4 (3,1%) chorych zrezygnowało z dalszej terapii z powodu AEs. Dane dla podgrupy młodzieży są zbieżne z danymi z krótszego okresu obserwacji.

Dane dla całej populacji z badania po 96 tyg. terapii RIT wskazują, że zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem wystąpiły u 96,3%, a ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) u 5,8% chorych. Ponadto, 33% przerwało terapię z powodu AEs, a 10,5% zrezygnowało z dalszej terapii z powodu AEs. W całym okresie trwania badania nie stwierdzono zgonów.

Szczegółowe dane dotyczące danych z dłuższego okresu obserwacji przedstawiono w rozdziale 7.2 AKL wnioskodawcy.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)

Wyniki porównania bezpośredniego RIT z placebo z badania ALLEGRA 2b/3 wskazują, iż w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych. Wyniki podgrupy młodzieżowej są spójne z wynikami dla całej populacji z badania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Wyniki z dłuższego okresu czasu (48 tyg. oraz 96 tyg.) dostępne są wyłącznie dla pacjentów leczonych RIT. Są one spójne z wynikami dla okresu randomizowanego. Zostały szczegółowo przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.2.2.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wyniki porównania bezpośredniego RIT vs PLC z badania ALLEGRA 2b/3, okres obserwacji: 24 tyg.

Punkt końcowy		Podgrupa	RIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zakażenia i zarażenia pasożytni	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	13 (10,0)	130	8 (6,1)	131	1,71 (0,68; 4,27)	0,04 (-0,03; 0,10)
		Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	0 (0,0)	19	8,28 (0,50; 137,89)	0,11 (-0,06; 0,28)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	8 (6,2)	130	10 (7,6)	131	0,79 (0,30; 2,08)	-0,01 (-0,08; 0,05)
		Młodzież (12-17 lat)	0 (0,0)	18	3 (15,8)	19	0,13 (0,01; 1,31)	-0,16 (-0,34; 0,02)
	Zapalenie mieszków włosowych	Ogółem	4 (3,1)	130	3 (2,3)	131	1,35 (0,30; 6,17)	0,01 (-0,03; 0,05)
	Zakażenie skóry	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18	0 (0,0)	19	7,81 (0,15; 394,22)	0,06 (-0,08; 0,19)
	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	0 (0,0)	130	2 (1,5)	131	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,04; 0,01)
	Grypa	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18	0 (0,0)	19	7,81 (0,15; 394,22)	0,06 (-0,08; 0,19)
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Młodzież (12-17 lat)	0 (0,0)	18	2 (10,5)	19	0,13 (0,01; 2,25)	-0,11 (-0,27; 0,06)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Ogółem	12 (9,2)	130	11 (8,4)	131	1,11 (0,47; 2,61)	0,01 (-0,06; 0,08)
		Młodzież (12-17 lat)	3 (16,7)	18	2 (10,5)	19	1,70 (0,25; 11,59)	0,06 (-0,16; 0,28)
	Zawroty głowy	Ogółem	3 (2,3)	130	1 (0,8)	131	3,07 (0,32; 29,91)	0,02 (-0,01; 0,05)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Ogółem	12 (9,2)	130	5 (3,8)	131	2,56 (0,88; 7,49)	0,05 (-0,01; 0,11)
	Nudności	Ogółem	3 (2,3)	130	7 (5,3)	131	0,42 (0,11; 1,65)	-0,03 (-0,08; 0,02)
		Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	0 (0,0)	19	8,28 (0,50; 137,89)	0,11 (-0,06; 0,28)

Punkt końcowy		Podgrupa	RIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Ogółem	8 (6,2)	130	6 (4,6)	131	1,37 (0,46; 4,05)	0,02 (-0,04; 0,07)
		Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	1 (5,3)	19	2,25 (0,19; 27,22)	0,06 (-0,12; 0,23)
	Pokrzywka	Ogółem	6 (4,6)	130	3 (2,3)	131	2,06 (0,51; 8,44)	0,02 (-0,02; 0,07)
		Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	0 (0,0)	19	8,28 (0,50; 137,89)	0,11 (-0,06; 0,28)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Ogółem	1 (0,8)	130	1 (0,8)	131	1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,02; 0,02)
	Zwichnięcie więzadła	Młodzież (12-17 lat)	2 (11,1)	18	0 (0,0)	19	8,28 (0,50; 137,89)	0,11 (-0,06; 0,28)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Młodzież (12-17 lat)	1 (5,6)	18	0 (0,0)	19	7,81 (0,15; 394,22)	0,06 (-0,08; 0,19)

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESIs)

Wyniki porównania bezpośredniego RIT z placebo z badania ALLEGRA 2b/3 wskazują, iż w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESIs) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktach końcowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESIs) – wyniki porównania bezpośredniego RIT vs PLC z badania ALLEGRA 2b/3, okres obserwacji: 24 tyg.

Punkt końcowy	n (%) RIT 50 mg, N=130	n (%) PLC, N=131	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia oportunistyczne ogółem	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,01; 0,01)
Zdarzenia neurologiczne ogółem	3 (2,3)	4 (3,1)	0,75 (0,16; 3,42)	-0,01 (-0,05; 0,03)
Zdarzenia audiologiczne ogółem	1 (0,8)	0 (0,0)	7,45 (0,15; 375,27)	0,01 (-0,01; 0,03)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,01; 0,01)

Wyniki z dłuższego okresu czasu (48 tyg. oraz 96 tyg.) z badań ALLEGRO 2b/3 oraz ALLEGRO LT dostępne są wyłącznie dla pacjentów leczonych RIT. Spośród AESIs obserwowanych w dłuższym okresie czasu najczęściej występowało zakażenie wirusem opryszczki (ok. 3-4 % pacjentów) oraz półpasiec (ok. 4% chorych). W poniższej tabeli przedstawiono dane liczbowe dotyczące AESIs, które wystąpiły u pacjentów leczonych RIT w dłuższym okresie czasu. Więcej szczegółów zawarto w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.2.3.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESIs), które wystąpiły u pacjentów leczonych RIT w dłuższym okresie czasu w badaniu ALLEGRA 2b/3 (okres obserwacji: 48 tyg.) oraz w badaniu ALLEGRO LT (okres obserwacji: 96 tyg.)

Punkt końcowy		n (%) RIT 50 mg, N=130 badanie ALLEGRO 2b/3, okres obserwacji: 48 tyg.	n (%) RIT 50 mg, N=191 badanie: ALLEGRO LT, okres obserwacji: 96 tyg.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie wirusem opryszczki	5 (3,8)	5 (2,6)
	Półpasiec	-	8 (4,2)
	Ciężkie zakażenia	-	2 (1,0)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nowotwór piersi	1 (0,8)	-
	Nowotwory ogółem	-	3 (1,6)

Zaburzenia naczyniowe	Zatorowość płucna	1 (0,8)	-
	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	-	1 (0,5)

Wyniki RIT vs BAR

Wnioskodawca w przekazanej analizie bezpieczeństwa odstąpił od porównania pośredniego z barycetynybem przez placebo. Zdaniem wnioskodawcy różnica w długości okresu obserwacji (24 tyg. dla porównania RIT vs placebo, 36 tyg. dla porównania BAR vs placebo) jest na tyle znaczna, że wyniki porównania byłyby niewiarygodne.

W celu przedstawienia danych z najbardziej zbieżnego okresu obserwacji, analizę bezpieczeństwa przygotowano w oparciu o wyniki badań przedłużonych ALLEGRO 2b/3 dla interwencji (okres obserwacji: 48 tyg.) oraz BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 dla komparatora (okres obserwacji: 52 tyg.; wyniki połączone, tzw. analiza pooled). Zdaniem wnioskodawcy ogólny profil bezpieczeństwa RIT i BAR można uznać za zbliżony.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa RIT vs BAR – zestawienie danych

Punkt końcowy	n (%)		
	RIT 50 mg N=130 Okres obserwacji: 48 tyg.	BAR 4 mg N=565 Okres obserwacji: 52 tyg.	BAR 2 mg N=383 Okres obserwacji: 52 tyg.
Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (AE)*	110 (84,6)	-	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE)*	-	428 (75,8)	265 (69,2)
AE prowadzące do przerwania terapii	20 (15,4)	61 (10,8)	27 (7,0)
AE prowadzące do rezygnacji z terapii	4 (3,1)	21 (3,7)	11 (2,9)
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	2 (1,5)	27 (4,8)	10 (2,6)

*wnioskodawca przedstawił tę kategorię zdarzeń niepożądanych jako AE ogółem, jednakże publikacja King 2023a dla barycetynybu wskazuje „any TEAE”, dlatego przedstawiono je jako osobne punkty końcowe

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESIs)

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESIs), które wnioskodawca włączył do analizy bezpieczeństwa.

Kategoria punktów końcowych	Punkt końcowy	n (%)		
		RIT 50 mg N=130 Okres obserwacji: 48 tyg.	BAR 4 mg N=565 Okres obserwacji: 52 tyg.	BAR 2 mg N=383 Okres obserwacji: 52 tyg.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie wirusem opryszczki	5 (3,8)	12 (2,1)	9 (2,3)
	Zakażenia oportunistyczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Ciężkie zakażenia	0 (0)	6 (1,1)	2 (0,5)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nowotwory	1 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,3)
Zaburzenia serca	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)
Zaburzenia naczyniowe	Zatorowość płucna	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu wnioskodawca włączył 2 opracowania wtórne: Husein-EIAhmed 2023 oraz Gupta 2022.

Tabela 35. Opracowania wtórne włączone do przeglądu wnioskodawcy

Publikacja	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Gupta 2022	<p>Celem przeglądu było podsumowanie nowych leków stosowanych w przewlekłej AA u dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem RCT dotyczących leków biologicznych celujących w cytokiny, małe cząsteczki inhibujące rodzinę JAK i PDE-4 (fosfodiesteraza-4).</p> <p>Przeszukano bazy: PubMed i clinicaltrials.gov (data przeszukania baz: 25 lipca 2022 r.).</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 12 RCT, w których uczestniczyło łącznie 2556 pacjentów. W przeglądzie opisane 11 cząsteczek, z czego tylko barycytynib był dopuszczony do obrotu przez FDA w czasie publikacji.</p> <p>Leki takie jak ruksolitynib, tofacytynib, apremilast, dupilumab, aldesleukina i sekukinumab były dopuszczone do obrotu, jednak stosowane w AA off-label, natomiast ritlecytynib, deuruxolitinib, brepocytynib i delgocytynib były w fazie badań klinicznych.</p> <p>W przeglądzie Gupta 2022 nie przeprowadzono analizy porównawczej pomiędzy interwencjami. Autorzy przeglądu przytaczają wyniki badań ALLEGRO 2b/3 oraz BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 w 24 tyg. (opisane wcześniej w tym rozdziale). Inhibitory JAK były dobrze tolerowane przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W publikacji wskazuje się na niską skuteczność leków biologicznych (dupilumabu, aldesleukiny oraz sekukinumabu) i inhibitorów PDE-4 (apremilast). Wskazano również na niewielką skuteczność inhibitorów JAK stosowanych miejscowo.</p>
Husein-EIAhmed 2023	<p>Celem przeglądu z metaanalizą było porównanie skuteczności inhibitorów JAK i leków biologicznych w leczeniu AA.</p> <p>Przeszukano bazy: PubMed i clinicaltrials.gov (data przeszukania baz: czerwiec 2023 r.).</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 10 badań dla 17 interwencji (8 substancji plus placebo), w których uczestniczyło łącznie 2227 pacjentów. W czasie publikacji 2 z 4 JAKi były dopuszczone do obrotu przez FDA we wskazaniu AA: barycytynib i ritlecytynib.</p> <p>W analizie oceniano średnią zmianę w skali SALT oraz redukcję w skali SALT o 50% (SALT₅₀).</p> <p>Barycytynib 4 mg miał największe prawdopodobieństwo odpowiedzi według średniej zmiany SALT (0,7949656), natomiast ritlecytynib w dawce 200 mg, a następnie 50 mg znajdował się na 2. miejscu (0,7391906) oraz RIT 50 mg na 5. miejscu (0,6713688). Dla skuteczności terapii na podstawie SALT₅₀ na pierwszym miejscu znalazł się znowu BAR 4 mg (0,83584687), na 2. RIT 200 mg→50 mg (0,79986094) oraz na 6. miejscu RIT 50 mg (0,66193437).</p> <p>Autorzy wskazują, że żaden z analizowanych JAKi (prócz brepocytynibu dla punktu SALT₅₀) nie wykazał IS większej skuteczności niż placebo. Należy jednak mieć na uwadze, że pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu ALLEGRO 2b/3 oraz odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną przez Program Lekowy był SALT ≤20 oraz wytyczne kliniczne wskazują, że całkowita odpowiedź na leczenie to osiągnięcie SALT ≤10 lub redukcja wyniku SALT o 90%. Nie jest więc jasne jaka jest rzeczywistość skuteczność badanych terapii dla istotnych punktów końcowych. Dodatkowo, autorzy wskazali, inhibitory których białek JAK mają największą skuteczność: JAK1 i JAK3.</p> <p>W publikacji stwierdzono, że pozytywne efekty terapii JAKi są zależne od dawki i stężenia leku, z niewielką możliwością manipulacji ze względu na profil bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioskodawca wskazał, że do metaanalizy włączono badania różniące się czasem obserwacji, jednak jedynie dla BAR i dla interleukiny-2 wskazano czas dla follow-up inny niż 24 tygodnie: odpowiednio 36 i 52 tygodnie.</p>

Skróty: BAR – barycytynib; JAKi – inhibitory kinaz Janusowych (ang. Janus-activated kinase inhibitors); RIT – ritlecytynib; SALT – wskaźnik oceny nasilenia łysienia (ang. severity of alopecia tool)

W wyniku wyszukiwań własnych włączono 7 publikacje do przeglądu systematycznego:

- Guan 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w ciężkiej postaci AA takich jak doustne JAKi, doustne GKS i miejscową immunoterapię (opisany w rozdziale Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy);
- Ray 2022 – abstrakt przeglądu systematycznego, mający na celu identyfikację i ocenę terapii obecnie stosowanych w badaniach klinicznych w leczeniu AA;
- Craiglow 2023 – abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki skuteczności RIT u pacjentów z AA z badania ALLEGRO 2b/3;
- Lo Sicco 2024 – abstrakt konferencyjny zawierający porównanie wyników bezpieczeństwa stosowania RIT u pacjentów z AA badania ALLEGRO z wynikami uzyskanymi w ramach praktyki rzeczywistej;
- Mateos-Haro 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w AA;
- Piliang 2024b – prezentacja konferencyjna, na której przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa RIT u pacjentów z AA z badania ALLEGRO 2b/3;
- Senna 2024 – abstrakt konferencyjny porównujący bezpieczeństwo stosowania RIT przez 36 miesięcy u pacjentów z AA biorących udział w badaniach ALLEGRO.

Mateos-Haro 2023

Autorzy przeprowadzili analizę terapii stosowanych w leczeniu AA. Do przeglądu włączano publikacje do lipca 2022 r., co wiąże się z brakiem porównania z RIT. W publikacji analizowano skuteczność i bezpieczeństwo BAR, cyklosporyny, prednizolonu (GKS), azatiopryny i innych interwencji. W dokumencie wskazuje się na wyniki świadczące o IS skuteczności BAR vs PLC w krótkoterminowym odroście włosów o $\geq 75\%$ (RR=8,49; 95% CI 4,70; 15,34; N=1200 pacjentów w 2 badaniach i długoterminowym (RR=8,49; 95% CI 4,7; 15,34; N=78 pacjentów), przy niewielu ciężkich zdarzeniach niepożądanych. Autorzy wskazują także, że wpływ innych terapii na odrost włosów jest niepewny. W przypadku porównania cyklosporyny lub doustnego prednizolonu z PLC (autorzy przedstawili wyniki dla cyklosporyny i prednizolonu zbiorczo), wyniki są niepewne (RR=4,68, 95% CI 0,57; 38,27; N=79 pacjentów w 2 badaniach), natomiast dla porównania doustnego betametazonu vs prednizolon lub azatiopryna (wyniki dla azatiopryny i prednizolonu przedstawiono zbiorczo), wyniki są na korzyść betametazonu, ale bez IS (RR=1,67, 95% CI 0,96; 2,88; N=80 w 2 badaniach). Zwraca się również uwagę, iż jest niewiele dowodów, aby terapia stosowana w leczeniu AA wpływała na jakość życia.

Ray 2022

Przegląd został przedstawiony w postaci abstraktu. Wyszukiwanie objęło okres do października 2021 r. Do przeglądu włączono 136 publikacji z 129 badań klinicznych (N=7618): 73 RCT, 12 badań bez randomizacji i 39 badań jednoramiennych. W abstrakcie nie sprecyzowano, czy chodzi o populację ogółem z AA czy z ciężką postacią. We włączonych badaniach nie raportowano podziału na grupę młodzieży i dorosłych. Najczęściej stosowanymi w badaniach interwencjami (w monoterapii lub w skojarzeniu) były GKS (45% badań), JAKi (14%), fototerapia (13%), osocze bogatopłytkowe (ang. platelet rich plasma, PRP) w płytce krwi (12%) i DPCD (8%). Średnia względna zmiana w wyniku SALT w 24 tygodniu została przedstawiona dla 11 RCT, gdzie zakres wyniósł: 7-52% GKS (liczba badań=3), 31-64% JAKi (ritlecytynib, brepocytynib, tofacytynib, barycytynib) (4), 1-9% PRP (3) i 35% DPCP (1). W 16 badaniach mierzono punktu końcowe oceniane przez pacjentów, przy czym najczęściej stosowanym była ocena satysfakcji z terapii. Wskaźniki oceniające jakość życia były rzadziej uwzględniane.

Lo Sicco 2024

Odnaleziono abstrakt konferencyjny dot. badania RWD Lo Sicco 2024, w którym analizowano wskaźniki zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AA stosujących RIT. W badaniu uczestniczyły 2 grupy pacjentów: grupa 1 z badania ALLEGRO, których mediana ekspozycji na RIT (do grupy RIT 50 mg włączono również pacjentów RIT 200 mg→50 mg, N=1228, średnia wieku 33,8 lat) wyniosła 788 dni oraz grupa 2 RWD z US claims database dla których okres follow-up był ≥ 180 dni (N=5370, średnia wieku 42,9 lat). Dla drugiej grupy nie podano mediany ekspozycji. Kryteria włączenia dla obu grup były podobne. W wywiadzie 45% pacjentów w grupie ALLEGRO nie miało czynników ryzyka dla zdarzeń sercowo-naczyniowych. Historię występowania nadciśnienia i cukrzycy w grupie 1 miało 6% i 5% badanych, natomiast w grupie 2 odsetek ten wyniósł odpowiednio 19,3% i 7%. Wyniki wskazują, że poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 0,4% (0,21/100 pacjentolat) w grupie 1 oraz 2% (1,2/100 pacjentolat) w grupie 2. Dla zdarzeń żylnych zakrzepowo-zatorowych wartości te wyniosły odpowiednio 0,1% (0,05/100 pacjentolat) i 0,4% (0,22/100 pacjentolat), natomiast dla tętniczych zakrzepowo-zatorowych 0,2% (0,11/100 pacjentolat) i 0,1% (0,05/100 pacjentolat). We wnioskach autorzy wskazują, że częstość występowania tych zdarzeń była niska dla obu grup. Należy zwrócić uwagę, iż w grupie pacjentów RWD ok 2,5 razy częściej występowała nadciśnienie w wywiadzie.

Senna 2024b

Dokument w postaci abstraktu konferencyjnego dotyczy aktualizacji analizy bezpieczeństwa przez okres 36 miesięcy dla pacjentów z badań ALLEGRO 2a, ALLEGRO 2b/3 oraz przedłużonej fazy badania. Przedstawione dane zostały przedstawione zbiorczo (pooled) z różnych badań i pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa 1 przyjmowała dowolną dawkę RIT (any-RIT) (N=1294, mediana stosowania RIT wyniosła 812 dni [2571,3 pacjentolata]), natomiast grupa 2 RIT 50 mg (N=1228, mediana RIT wyniosła 788 dni [2293,2 pacjentolata]), przy czym włączono do jednej grupy pacjentów RIT 50 mg oraz RIT 200 mg→50 mg). Zaobserwowano AEs u 1125 pacjentów w grupie any-RIT (86,9%) oraz 1033 (84,1) w RIT 50 mg. Częstość występowania ciężkich AEs była porównywalna w obu grupach – 5%, z czego obserwowano 2 zgony w grupie RIT 50 mg (rak piersi oraz ostra niewydolność oddechowa). W grupie any-RIT leczenie ze względu na AEs przerwało 7,1% pacjentów, a w RIT 50 mg 6,7%. Najczęściej występujące AEs to ból głowy, pozytywny wynik na SARS-CoV-2 oraz zapalenie nosogardzieli. Infekcje oportunistyczne, występowanie herpes zoster oraz poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały z podobną częstotliwością w obu grupach. W podsumowaniu autorzy wskazują, iż terapia RIT była dobrze tolerowana, a profil bezpieczeństwa był spójny z poprzednio opublikowanymi danymi.

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

Informacje na podstawie ChPL Litfulo (ostatnia aktualizacja 14.10.2024 r.)

ChPL Litfulo zawiera informację, że lek ten jest objęty dodatkowym monitorowaniem i oznaczony symbolem ▼. Oznacza to, że osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Litfulo, do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $<1/10$) występujących po leczeniu ritlecytynibem łysienia plackowatego należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: półpasiec, zapalenie mieszków włosowych, zakażenia górnych dróg oddechowych;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: trądzik, pokrzywka, wysypka;
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

EMA, WHO, URPL, FDA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Litfulo na stronach amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniach niepożądanych leków EudraVigilance (ADRREPORTS).

Analitik Agencji w dniu 10.01.2025 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Litfulo (ritlecytynib) na stronach internetowych URPL, EMA, WHO, FDA. W bazie danych EudraVigilance do 05.01.2025 r. odnotowano 109 doniesień (118 dla substancji czynnej ritlecytynib), a w bazie VigiAccess 690 doniesień (z czego 160 dotyczyło niepełnego efektu terapeutycznego lub nieskuteczności leku). Na stronie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) widnieją 618 zgłoszonych przypadków (517 w 2024 r. i 104 w 2023 r.), z czego 8 wymagało hospitalizacji. Na stronie URPL brak doniesień. W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby ujęte w aktualnych zapisach ChPL Litfulo.

4.3. Komentarz Agencji

RIT vs BSC

W warunkach Polskich przy braku refundacji JAKi (jedynie w ramach RDTL) komparatorem dla RIT jest BSC. W skład farmakoterapii wchodzi GKS oraz leki immunosupresyjne (metotreksat, cyklosporyna). Należy podkreślić, że ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa GKS powinny być stosowane krótkoterminowo. Wnioskodawca przeprowadził przeszukiwania dla terapii BSC, stosując zawężenie do badań randomizowanych jednak nie odnalazł publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W wyniku przeszukiwań własnych odnaleziono 3 przeglądy systematyczne dotyczące poszczególnych składowych BSC stosowanych w leczeniu AA: 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową Guan 2024 i Mateos-Haro 2023 oraz przegląd systematyczny Ray 2022. Publikacja Ray 2022 dostępna jest jedynie w postaci abstraktu, w którym nie wskazano czy przeprowadzony przegląd został zawężony o pacjentów z ciężką postacią AA. Autorzy wskazują, że średnia względna zmiana w wyniku SALT (wskaźnik mówiący o ciężkości choroby na podstawie powierzchni głowy pozbawionej włosów) w 24 tygodniu zawierała się w zakresie 7-52% dla GKS oraz 31-64% dla JAKi (m. in. ritlecytynib i barycytynib). W przeglądzie systematycznym Guan 2024 uwzględniono jedynie badania, w których uczestniczyli pacjenci z ciężką postacią AA, a oceniane interwencje to ustnie podawane RIT i BAR, ustne GKS systemowe i immunoterapia miejscowa. Dla oceny skuteczności wykorzystano wynik SALT ≤ 10 . Ranking SUCRA wskazuje, że deksametazon (DEX, który należy do grupy GKS) jest skuteczniejszy od RIT oraz BAR, natomiast oba JAKi mają porównywalną skuteczność z przewagą RIT, jednak różnice nie były IS. Pod względem bezpieczeństwa zarówno RIT jak i BAR miały IS mniej AEs od DEX, a pomiędzy samymi RIT i BAR obserwowano IS różnicę na korzyść RIT (RR=1,09 [0,94; 1,27]). Warto nadmienić, że w przypadku GKS ok. 17-67% pacjentów doświadcza nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia, przy czym

odsetek ten jest jeszcze większy dla BAR – ponad 80%. Jednakże, w przypadku BAR, około 85% pacjentom udaje się uzyskać odpowiedź na leczenie po ponownym rozpoczęciu terapii. W publikacji Mateos-Haro 2023 przedstawiono skuteczność terapii na podstawie odrostu włosów o $\geq 75\%$. Autorzy wskazują BAR jako terapię wpływającą na odrost włosów oraz niepewność pozostałych interwencji. Nie wykazano IS różnic pomiędzy cyklosporyną lub doustnym prednizolonem (wyniki dla prednizolonu i cyklosporyny przedstawiono zbiorczo) vs PLC w zakresie odrostu włosów o $\geq 75\%$. Pomimo większej skuteczności betametazonu w porównaniu do prednizolonu lub azatiopryny (wyniki dla azatiopryny i prednizolonu przedstawiono zbiorczo), wyniki nie były IS.

RIT vs PLC

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIT vs PLC uwzględnił randomizowane badanie ALLEGRO 2b/3 wraz z fazą przedłużoną ALLEGRO LT. Zgodnie z zaproponowanymi zapisami PL ocena skuteczności będzie przeprowadzana na podstawie SALT ≤ 20 i 50% redukcji wyniku SALT względem wartości początkowej. Eksperti ankietowani przez Agencję również wskazują SALT ≤ 20 jako kluczowy punkt końcowy.

Wyniki w 24 tyg. dla SALT ≤ 20 wskazują na IS przewagę RIT nad PLC: w populacji ogółem, młodzieży oraz w populacji dorosłych. Podobnie w przypadku podziału pacjentów ze względu na alopecję uogólnioną (AU), całkowitą (AT) (razem podgrupa AT/AU) oraz z innymi postaciami choroby (nie-AT/AU) zanotowano IS różnicę w obu grupach. W przypadku SALT ≤ 10 wynik IS osiągnięto jedynie w grupach: ogółem, w populacji dorosłych oraz w grupie nie-AT/AU. W przypadku 50% redukcji wyniku SALT względem wartości początkowej obserwowano IS poprawę u [REDACTED] pacjentów w populacji ogółem.

Dla punktu końcowego zmniejszenie wyniku SALT względem wartości początkowej w 24 tyg. zaobserwowano IS poprawę w populacji ogółem o 33,3 dla RIT i o 5 dla PLC (różnica pomiędzy RIT a PLC wyniosła 28,3 na korzyść RIT). W grupie młodzieży obserwowano poprawę o 47,3 dla RIT oraz 2,8 dla PLC \rightarrow RIT 50 mg.

Dla kolejnych okresów obserwacji (48 tyg., 12 i 24 miesiące) zanotowano dalszą poprawę wyników SALT ≤ 20 , SALT ≤ 10 oraz 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej. Oznacza to, że dla kluczowych z punktu widzenia PL punktów końcowych, im dłużej trwała terapia, tym więcej pacjentów osiągało wymaganą odpowiedź. Warto nadmienić, iż 79,7% pacjentów ogółem z SALT ≤ 20 osiągniętym w 12 miesiącu utrzymało odpowiedź w 24 miesiącu. Dla młodzieży odsetek ten wyniósł [REDACTED]. Podobne wartości (około 80%) zaobserwowano zarówno dla pacjentów AT/AU jak i nie-AT/AU.

Ogólny profil bezpieczeństwa RIT oceniony po 24 tyg. był porównywalny z placebo (brak IS różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby AEs ogółem, AEs prowadzących do przerwania terapii lub do rezygnacji z terapii, a także liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych). W żadnej z grup nie odnotowano zgonu. Wyniki uzyskane w podgrupie młodzieżowej były spójne z wynikami populacji ogólnej. Wyniki z dłuższych okresów obserwacji (po 48 tyg. i 96 tyg.) są dostępne wyłącznie dla ramienia RIT i wskazują, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych zwiększał się wraz z wydłużeniem okresu obserwacji.

Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy RIT a placebo po 24 tyg. obserwacji w zakresie żadnego z ocenianych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs), ani w zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (ang. Adverse events of special interest, AESIs) zaś wyniki z dłuższego okresu czasu (po 48 tyg. i po 96 tyg.) są dostępne wyłącznie dla ramienia leczonego RIT i są spójne z wynikami uzyskanymi po 24 tyg. Warto zwrócić uwagę na wyniki dotyczące TEAEs uzyskane w populacji młodzieżowej – mimo, iż nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RIT a placebo, można zaobserwować trend częstszego występowania w populacji młodzieżowej leczonej RIT w porównaniu z placebo zapalenia nosogardzieli, zakażeń skóry, grypy, nudności, pokrzywki, zwknięcia więzadła i zmęczenia. Z uwagi na niewielką liczebność populacji (odpowiednio w grupie RIT i placebo N=18 i N=19) konieczne są dalsze badania w celu właściwego wnioskowania.

RIT vs BAR

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego skuteczności RIT (ALLEGRO 2b/3) i BAR (BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2) poprzez wspólny komparator PLC. Przeanalizowano dane z 24 tygodnia dla punktów końcowych SALT ≤ 20 , SALT ≤ 10 oraz 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej do populacji dorosłych, młodzieży oraz ogółem. Nie wykazano IS różnic pomiędzy interwencjami.

W ramach przeglądu wnioskodawca włączył 2 opracowania wtórne. W przeglądzie Gupta 2022 nie przeprowadzono analizy porównawczej pomiędzy interwencjami, a jedynie przytoczono wyniki badań ALLEGRO i BRAVE-AA1 oraz BRAVE-AA2 (opisane powyżej) w 24 tygodniu. Druga publikacja to przegląd systematyczny z metaanalizą Husein-EI Ahmed 2023, w którym na podstawie średniej zmiany SALT oraz redukcji SALT o 50% oceniano skuteczność m. in. RIT i BAR. Wyniki analizy wskazują, że BAR 4 mg miał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi według średniej zmiany SALT niż RIT 50 mg. Podobnie dla redukcji SALT o 50%, BAR uzyskał lepsze wyniki niż RIT.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań (w szczególności RCT) bezpośrednio porównujących RIT vs BSC (GKS, metotreksat, cyklosporyna lub azatiopryna). Nie odnaleziono również porównań pośrednich przez wspólny komparator: autorzy przeglądów systematycznych nie włączyli takich badań w analizach (data przeprowadzenia przeszukania dla Mateos-Haro 2023 wykluczała możliwość włączenia RIT do analizy). W badaniu Mateos-Haro 2023 podkreśla się niepewność co do skuteczności różnych terapii w leczeniu AA, natomiast Guan 2024 wskazuje na wysokie ryzyko nawrotu po zaprzestaniu leczenia. Włączony przegląd z metaanalizą porównujący RIT vs GKS był niskiej jakości w skali AMSTAR2. Wyniki dla SALT ≤ 20 i 50% redukcji wyniku SALT względem wartości początkowej opublikowano oddzielnie, tymczasem w proponowanym PL warunkiem kontynuacji jest osiągnięcie co najmniej 1 z 2 wskaźników skuteczności. Jednakże, aby zostać zakwalifikowanym do programu lekowego pacjent musi uzyskać wynik SALT ≥ 50 . W praktyce oznacza to, że wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli wynik SALT ≤ 20 osiągnęli również 50% redukcję wyniku SALT względem wartości początkowej. Odsetek pacjentów, jaki zostanie wykluczony z PL po pierwszych 6 miesiącach jest zależny od 50% redukcji wyniku SALT względem wartości początkowej. W badaniu ALLEGRO 2b/3 nie uwzględniono wskaźników mierzących jakość życia (np. uwzględniony w PL DLQI), a jedynie mierzące satysfakcję pacjenta z odrostu włosów (P- sat).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce ritlecytynibu (Litfulo) w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania RIT względem BSC oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z baricytynibem (BAR) wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią choroby.

Ponadto wnioskodawca przedstawił analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Litfulo porównano z:

- BSC (w analizie podstawowej obejmującą wyłącznie zakup peruk),
- Dodatkowy komparator BAR (w ramach RDTL).

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (do 100 r. ż.).

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

CUA

Dostarczony przez wnioskodawcę model kosztów użyteczności jest dostosowanym do warunków polskich (w zakresie danych kosztowych oraz komparatorów, czasu oceny odpowiedzi na leczenie, a także m.in. danych dotyczących charakterystyk populacji oraz tablic trwania życia na podstawie GUS) modelem kohortowym opracowanym w programie MS Excel. Model uwzględnia 9 stanów:

- aktywne leczenie z wynikiem SALT ≥ 50 ,
- aktywne leczenie z wynikiem SALT 21-49,
- aktywne leczenie z wynikiem SALT 11-20,
- aktywne leczenie z wynikiem SALT ≤ 10 ,
- poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥ 50 ,
- poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 21-49,
- poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT 11-20,
- poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≤ 10 ,
- zgon.

Należy mieć na uwadze, iż modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia i ponownego wznowienia go „ze względu na brak danych, które pozwoliłyby na modelowanie skuteczności takiego leczenia”.

Długość cyklu wynosiła 12 tyg., zastosowano korektę połowy cyklu.

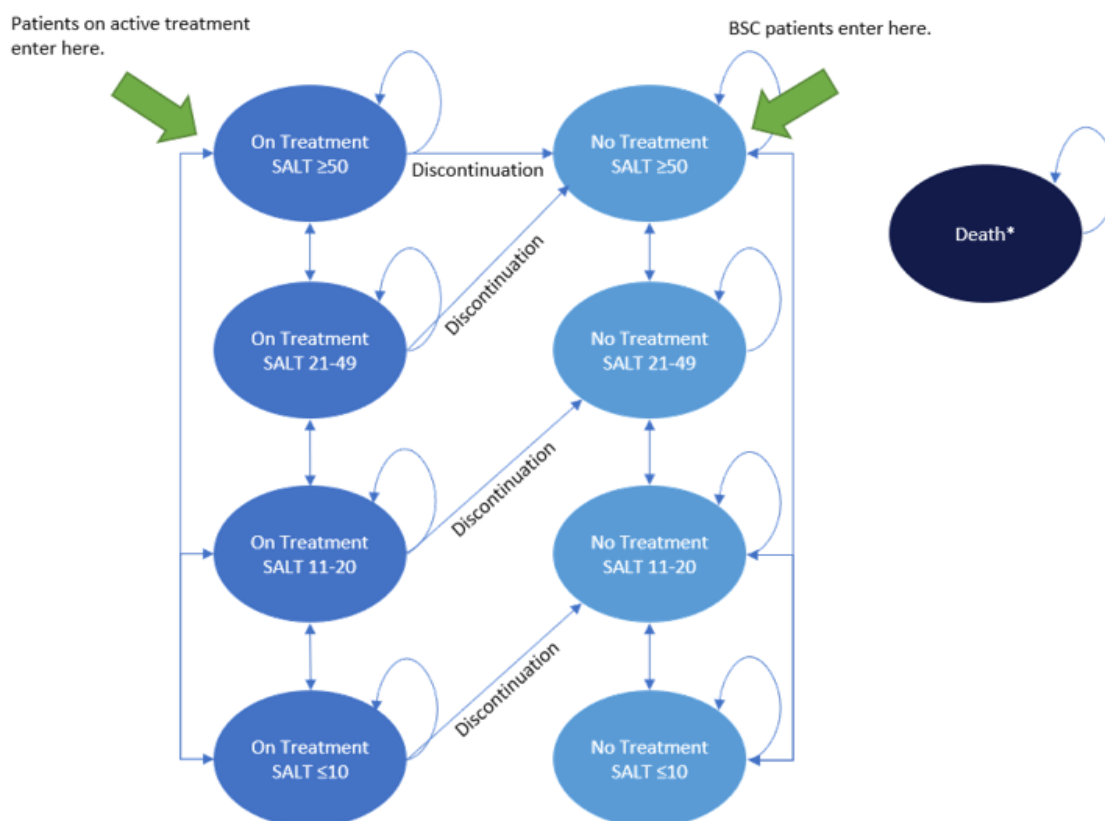
Stanem początkowym jest stan „aktywne leczenie z wynikiem SALT ≥ 50 ” dla pacjentów w ramieniu RIT oraz stan „poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥ 50 ” dla pacjentów w ramieniu BSC. Przez pierwsze trzy cykle terapii chorzy mogą pozostać w tym stanie, bądź w przypadku poprawy stanu zdrowia przejść do pozostałych stanów w zależności od wyniku SALT.

Następnie, po ocenie odpowiedzi w ramieniu RIT (po 24 tygodniach – w 3 cyklu) pomijane są stany: aktywne leczenie z wynikiem SALT ≥ 50 oraz aktywne leczenie z wynikiem SALT 21-49, ze względu na wyłączenie pacjentów u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie z programu. Ponadto w modelu przyjęto, że po 3. cyklu terapii wyniki SALT nie mogą już ulec poprawie w ramieniu RIT.

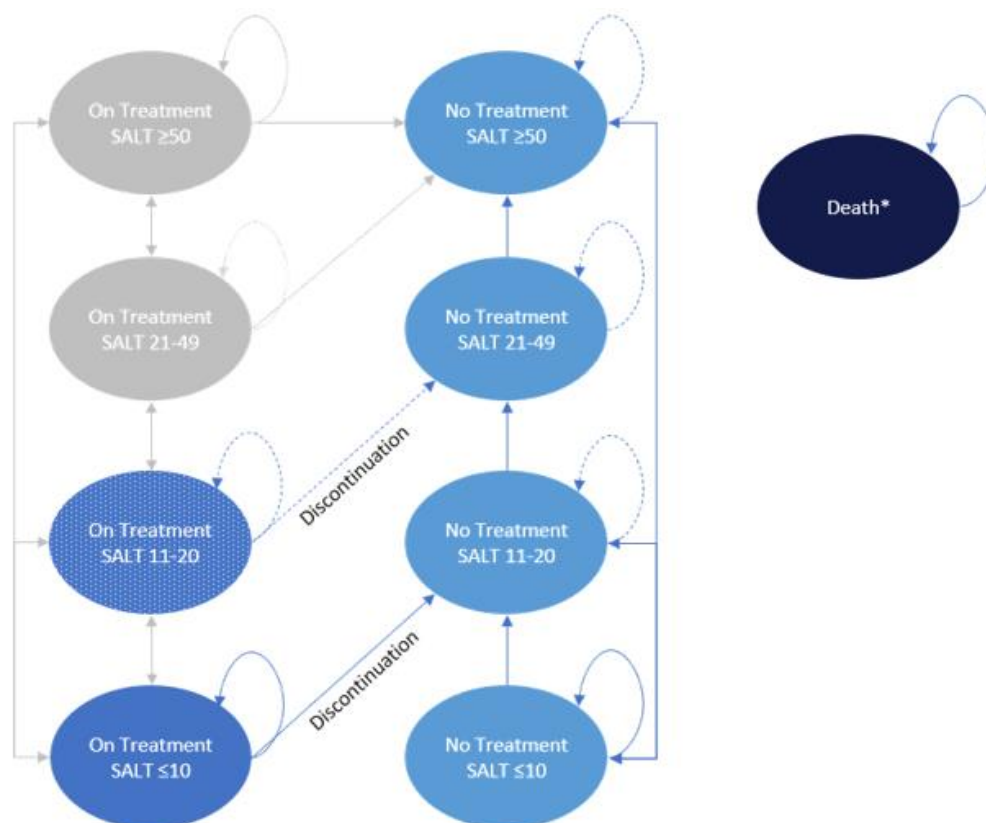
W przypadku ramienia BSC, gdzie stanem początkowym jest stan poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≥ 50 , uwzględniono jednak możliwość wystąpienia spontanicznej remisji, w związku z czym chorzy będący w stanach poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT >10 mogą przejść do stanu poza aktywnym leczeniem z wynikiem SALT ≤ 10 i pozostać w tym stanie do śmierci.

Należy jednak zauważyć, że w modelowaniu wnioskodawcy nie uwzględniono stanu „No Treatment SALT ≤ 10 ” (bez leczenia, SALT ≤ 10), pomimo możliwości zakończenia leczenia przez pacjenta w przypadku uzyskania trwałej remisji choroby w opinii lekarza, co wnioskodawca argumentował brakiem danych.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na rycinach poniżej.



Rys. 1. Schemat modelu CUA wnioskodawcy dla pierwszych 3 cykli terapii



Rys. 2. Schemat modelu CUA wnioskodawcy od 4. cyklu terapii

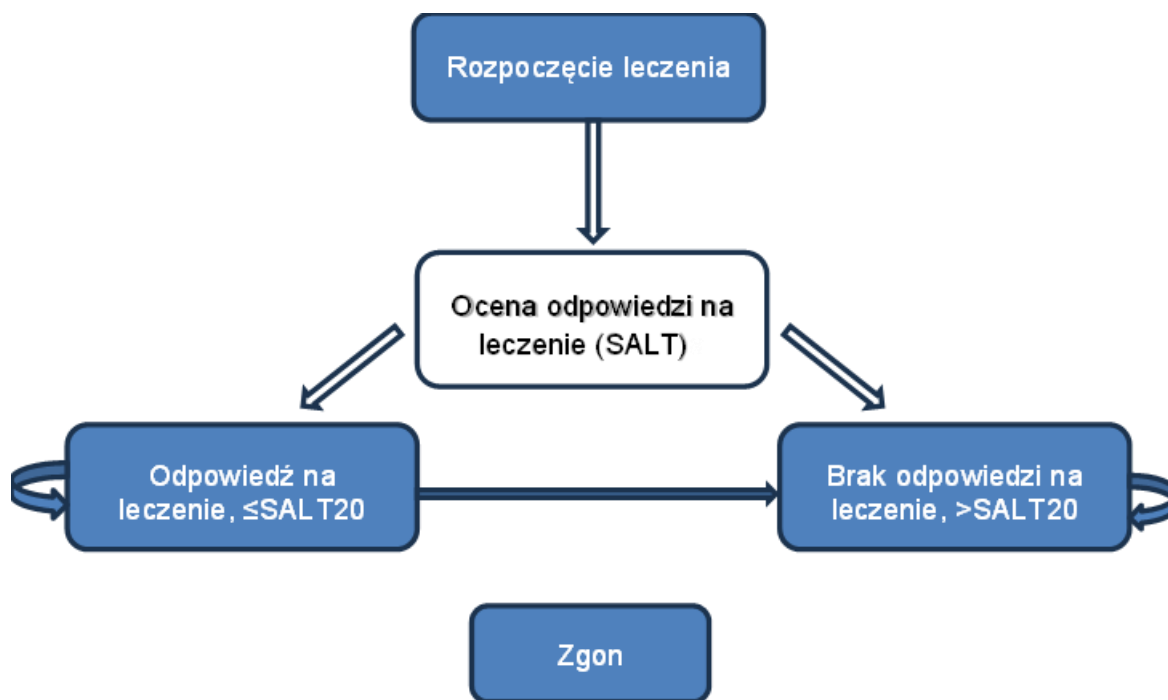
CMA – dodatkowy komparator

Model został stworzony przez wnioskodawcę de novo z wykorzystaniem programu MS Excel. Zmiany pomiędzy stanami mogły zachodzić w cyklach 12-tygodniowych w horyzoncie dożywotnim (analogicznie do modelu CUA). W modelowaniu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Stanem początkowym, jest stan „Rozpoczęcie leczenia”. Chory znajduje się w tym stanie do czasu oceny odpowiedzi na leczenie (w analizie podstawowej 24 tyg.) określonej z wykorzystaniem odsetka odpowiedzi, tj. osiągnięcia oceny SALT ≤ 20 . W zależności od oceny odpowiedzi na leczenie, chory może przejść do stanu „Odpowiedź na leczenie” lub do stanu „Brak odpowiedzi na leczenie”. Oba stany to stany przejściowe. Ze stanu „Odpowiedź na leczenie” chory może przejść do stanów „Leczenie” lub „Brak leczenia”, natomiast ze stanu „Brak odpowiedzi na leczenie” chory może przejść jedynie do stanu „Brak leczenia” lub „Zgon”. W stanie „Leczenie” chory może przebywać do dyskontynuacji leczenia lub końca modelowania (chyba, że nastąpi zgon). Chorzy, którzy trafiają do stanu „Brak leczenia” pozostają w nim do końca modelowania (chyba, że nastąpi zgon).

Z każdego z uwzględnionych cykli w modelowaniu chory może przejść do stanu „Zgon”.

Należy zwrócić uwagę, iż na poniższym schemacie modelu uwzględniającym możliwe przejścia pomiędzy stanami, przedstawionym przez wnioskodawcę, nie uwzględniono stanów „Leczenie” oraz „Brak leczenia”.



Rys. 3. Schemat modelu CMA wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w AE wnioskodawcy uwzględniono w oparciu o dane z badania ALLEGRO2/3 (na podstawie publikacji King 2022, King 2023 oraz danych jednostkowych udostępnionych przez wnioskodawcę).

W ramach analizy podstawowej założono ocenę odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach leczenia (zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego), na podstawie wyniku SALT. W kolejnych cyklach założono utrzymywanie się efektu w czasie. Pacjenci w grupie RIT mogli jednak doświadczyć „dyskontynuacji” zgodnie z danymi z badania ALLEGRO 2b/3 dla 48 tyg., gdzie dyskontynuacja leczenia nastąpiła u 13,08% chorych, co w przeliczeniu na cykl prowadzi do przyjęcia prawdopodobieństwa dyskontynuacji na poziomie 3,4%. W przypadku dyskontynuacji leczenia chorzy przechodzą do stanu o wyższej wartości SALT (o jeden stopień nasilenia), niż przebywali w trakcie leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne warianty czasu oceny odpowiedzi na leczenie, a także dane dla pacjentów dorosłych oraz pacjentów stosujących leczenie systemowe.

Dodatkowo, przyjęto założenie, że chorzy mogą doświadczyć spontanicznej remisji po zaprzestaniu aktywnego leczenia – zgodnie z przyjętym odsetkiem dla ramienia BSC [redacted]. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono możliwości występowania spontanicznej remisji.

W każdym cyklu pacjenci w obu ramionach mogli doświadczyć zgonu, wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia GUS.

Tabela 36. Rozkład chorych w pierwszych cyklach modelu z badania ALLEGRO 2b/3

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]		

*W tabeli zaprezentowano odsetki z 36 tyg. oraz 48 tyg. leczenia, jednak w analizie odsetki dla 36 i 48 tyg. uwzględnione są jedynie w wariantcie analizy wrażliwości, w którym ocena następuje w 36 i 48 tyg. leczenia.

Uwzględnione koszty

W CUA uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty leczenia wspomagającego (peruki w ramach BSC, ang. best supportive care);
- koszty kwalifikacji do leczenia;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;

Koszty leczenia AEs dla porównania RIT vs BSC w zostały uwzględnione jedynie w ramach analizy wrażliwości, natomiast dla porównania RIT vs BAR nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo wnioskodawca założył [redacted] compliance dla RIT oraz BAR na podstawie badania ALLEGRO 2b/3 (ze względu na brak alternatywnych danych).

Wnioskodawca w ramach CMA jako koszt różniący uwzględnił jedynie koszt leków. Pozostałe koszty zostały uznane za nieróżniące i nie uwzględniono ich w modelowaniu.

Tabela 37. Koszty produktu leczniczego Litfulo

Wariant	Prezentacja	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Bez RSS	50 mg, 30 kaps.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
Z RSS*	50 mg, 30 kaps.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 38. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej [zł]

Substancja	Koszt za mg		Koszt opakowania – cena hurtowa brutto		Koszt w 12-tygodniowym cyklu*	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
RIT bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RIT z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BAR	19,25	30,54	2 695,13	4 275,88	6 300,13	9 995,30

*Uwzględnia compliance

Tabela 39. Koszty leczenia wspomagającego (BSC) w analizie podstawowej wnioskodawcy

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ, roczny (zł)	Koszt p. wspólna, roczny (zł)
Leczenie wspomagające – peruka, 12-17	350,00	350,00
Leczenie wspomagające – peruka, 18+	315,00	350,00
Leczenie wspomagające w populacji 12+	318,32	350,00

Tabela 40. Koszty leczenia wspomagającego (BSC) – farmakoterapia

Substancje		Koszt za mg		Koszt za całą terapię		Średni koszt farmakoterapii	
		persp. NFZ (zł)	persp. wspólna (zł)	persp. NFZ (zł)	persp. wspólna (zł)	persp. NFZ (zł)	persp. wspólna (zł)
Glikokortykosteroidy doustne	Deksametazon	0,74	0,80	691,93	747,65	1 274,28	1 309,66
	Cyklosporyna	0,06	0,06	1 960,94	1 994,38		
Leki immunosupresyjne	Metotreksat p.o.	0,07	0,09	84,81	117,83		
	Metotreksat s.c.	2,65	2,67	3 451,46	3 486,91		
	Azatiopryna	0,01	0,01	182,25	201,55		

Komentarz Analityków

Należy zwrócić uwagę, iż pomimo wskazania kosztów w ramach leczenia wspomagającego, wnioskodawca nie uwzględnił kosztów farmakoterapii w ramieniu BSC ze względu na niewłaściwą implementację danych w modelu.

Tabela 41. Zużycie zasobów i koszty w podziale na stan zdrowia w cyklu w ramieniu BSC (również po zakończeniu aktywnej terapii RIT)

Parametr	SALT ≥ 50	SALT 21-49	SALT 11-20	SALT ≤ 10
Koszty				
Koszt (zł)	71,69			
BSC i brak aktywnej terapii				
Częstotliwość porad w cyklu	■	■	■	■
Koszty całkowite (zł)	■	■	■	■

Użyteczności stanów zdrowia

W wariancie podstawowym użyteczność stanów zdrowia w modelu określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z badania winietowego, wykorzystującego metodykę handlowania czasem – TTO (ang. time trade off study) (Aggio 2024). W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusze wykorzystujące dwa alternatywne źródła danych, które zostały również odnalezione w przeglądzie, (publikacje Bewley 2022 oraz Vañó-Galván 2023, które nie wskazują wartości wszystkich użyteczności dopasowanych do stanów uwzględnionych w modelu, jednak wnioskodawca włączył je do analizy jako źródła alternatywne). W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

W modelu uwzględniono również korektę użyteczności dla populacji generalnej w celu oszacowania utraconej użyteczności z każdym rokiem życia chorych na AA, w każdym z ramion modelu. W analizie podstawowej korektę oszacowano na podstawie danych z publikacji Zrubka 2019 (-0,003), natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano dane z publikacji Ara i Brazier 2011 (-0,004).

Tabela 42. Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Miara jakości życia	Stan zdrowia				Źródło
	SALT ≥ 50	SALT 21-49	SALT 11-20	SALT ≤ 10	
Analiza podstawowa					
TTO	0,554	0,703	0,853	0,919	Aggio 2024
Analiza scenariuszy					
EQ-5D	0,770	0,850	0,890	0,890	Bewley 2022

Miara jakości życia	Stan zdrowia				Źródło
	SALT ≥ 50	SALT 21-49	SALT 11-20	SALT ≤ 10	
	0,780	0,850	0,900	0,900	Vañó-Galván 2023

W modelu chorzy po przerwaniu leczenia RIT przechodzą do stanu zdrowia „poza aktywnym leczeniem” z wyższym poziomem zaawansowania objawów wg SALT. Założono, że spadek jakości związany z dyskontynuacją leczenia nie nastąpi od razu. W analizie podstawowej przyjęto spadek użyteczności równy 50% różnicy między stanami, co oznacza utrzymanie połowy korzyści zdrowotnych z wyższego stanu w kolejnym cyklu.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej CUA – perspektywa płatnika

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	RIT	BSC	RIT	BSC
Koszt leczenia [zł]		10 149,80		10 149,80
Koszt inkrementalny [zł]	88 625,93			
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,48			
ICUR [zł/QALY]	185 991,68			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ritlectynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze zarówno w wariantcie z bez RSS jak i z RSS. Oszacowany ICUR dla porównania RIT vs BSC wyniósł 186 tys. zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej były zbieżne w uzyskanymi w pespektywie płatnika, szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej CUA – perspektywa wspólna

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	RIT	BSC	RIT	BSC
Koszt leczenia [zł]		10 714,50		10 714,50
Koszt inkrementalny [zł]	88 585,63			
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,48		0,48	
ICUR [zł/QALY]	185 907,11			

Dodatkowo dla porównania RIT z BAR wnioskodawca przeprowadził CMA. Wyniki w obu perspektywach dla analizowanego porównania są tożsame.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej CMA – porównanie z dodatkowym komparatorem

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	RIT	BAR	RIT	BAR
Koszt całkowity [zł]*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	36 319,86		[REDACTED]	[REDACTED]

* uwzględniono jedynie koszty leków

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RIT w miejsce BAR jest droższe zarówno w wariantcie z bez RSS jak i z RSS. Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły 36 tys. zł bez RSS [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Dla porównania RIT vs PLC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z brakiem wykazania istotnej wyższości ritlecytynibu nad komparatorem (BSC z uwzględnieniem farmakoterapii) w ramach randomizowanych badań klinicznych w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań wynikających z okoliczności art. 13 ustawy o refundacji., wskazując, że wykazano wyższość nad PLC.

Struktura modelu wnioskodawcy (w tym także błędna implementacja kosztu farmakoterapii w BSC w analizie wnioskodawcy) nie umożliwia przeprowadzenia oszacowań z uwzględnieniem kosztu farmakoterapii w BSC w oszacowaniach własnych przeprowadzonych przez analityków Agencji.

Oszacowania wynikające z okoliczności art. 13 ustawy o refundacji przeprowadzono jedynie uwzględniając dawkowanie zgodnie z AE wnioskodawcy oraz koszty substancji za miligram w horyzoncie 12 miesięcy. Należy mieć na uwadze, iż przedstawione oszacowanie obarczone jest znacznymi ograniczeniami. Nie uwzględniono kosztów: kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii, podania leku, leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, należy mieć na uwadze różnice w czasie stosowania RIT oraz BSC (które zawiera różne terapie, niezalecane do długotrwałego stosowania).

W ramach kosztu farmakoterapii w BSC uwzględniono średnią arytmetyczną kosztów terapii poszczególnymi substancjami, zgodnie z założeniami przyjętymi w AE wnioskodawcy. Stosowanie peruk uznano za koszt nieróżniący.

Mając powyższe na uwadze, wyniki oszacowania z perspektywy płatnika wskazują na CZN produktu leczniczego Litfulo [REDACTED]

¹³ 217 641 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizy: jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) scenariuszową oraz probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 7 AE wnioskodawcy.

5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

CUA

W ramach deterministycznej AW przetestowano łącznie 16 wariantów analizy uwzględniając m.in.: alternatywny 10-letni horyzont czasowy analizy, alternatywne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia RIT, a także alternatywne wartości uwzględnionych parametrów kosztowych.

CMA

5.2.3.2. Scenariuszowa analiza wrażliwości

CUA

W ramach analizy scenariuszy wnioskodawca przetestował wpływ wybranych parametrów na wyniki analizy.

W wariancie bez RSS do wartość progu została przekroczona w ramach wszystkich ww. scenariuszy.

Tabela 46. Wybrane wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz	ICUR z RSS [zł/QALY]	ICUR bez RSS [zł/QALY]	Zmiana % ICUR
Analiza podstawowa	n/d	n/d		185 907,11	
Czas oceny odpowiedzi	24 tygodnie	48 tygodni		228 621,96	
Uwzględnienie możliwości zmiany SALT 11-49 na SALT 50-100	Tak	Nie		357 604,98	

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz	ICUR z RSS [zł/QALY]	ICUR bez RSS [zł/QALY]	Zmiana % ICUR
Analiza podstawowa	n/d	n/d		185 907,11	
Uwzględnienie spontanicznej remisji	Tak	Nie		246 581,10	
Źródło użyteczności	Badanie TTO	Vano-Galvan 2023		515 390,53	
Źródło użyteczności	Badanie TTO	Bewley 2022		517 911,75	

CMA

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości dla porównania RIT z BAR

w wariancie bez RSS nie doszło do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej w żadnym z wariantów. Największy wpływ na wyniki analizy bez RSS miało uwzględnienie kosztu BAR na podstawie Obwieszczenia MZ.

Tabela 47. Wybrane wyniki analizy scenariuszy dla porównania RIT vs BAR z uwzględnieniem RSS

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz	Koszt inkrementalny [zł]	Zmiana kosztu inkrementalnego
Analiza podstawowa	n/d	n/d		
Dyskonto	Dyskonto 5% dla kosztów	Dyskonto 0% dla kosztów		
Ocena odpowiedzi na leczenie – SALT50 – badania BRAVE AA-1, BRAVE AA-2	Odpowiedź SALT ≤ 20, Populacja FAS, 18+	Odpowiedź redukcja 50% SALT, dane z badania BRAVE AA-1/BRAVE AA-2, 18+		
Czas oceny odpowiedzi	24 tyg.	36 tyg.		
Alternatywne źródło danych kosztowy – Obwieszczenie MZ	Dane NFZ	Obwieszczenie MZ		

5.2.3.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). Przedstawiona analiza uwzględnia aktualną wartość progu. prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna dla technologii wnioskowanej wynosi 80,6% w wariancie bez RSS oraz , uzyskane współczynniki ICUR wynoszą 188 677 (95% CI: 146 556 – 261 781) zł/QALY w wariancie bez RSS oraz .

Wyniki PSA dla wariantu z RSS w perspektywie płatnika publicznego zostały przedstawione na rysunkach poniżej.



Rys. 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania RIT vs BSC. Wariant z RSS



Rys. 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania RIT vs BSC – krzywa akceptowalności. Wariant z RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził porównania z BSC oraz dostępnym w ramach RDTL BAR. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w ramieniu BSC nie uwzględniono farmakoterapii (GKS, immunosupresja). W żadnym z wariantów wnioskodawca nie uwzględnił żadnego dodatkowego efektu klinicznego związanego ze skutecznością lub bezpieczeństwem tych leków. Wnioskodawca wskazał, iż koszty farmakoterapii w ramach BSC uwzględniono w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości, jednak ze względu na sposób implementacji w modelu nie zostały właściwie uwzględnione.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	Dla porównania z BSC wnioskodawca przedstawił CUA, natomiast dla porównania z BAR wykorzystano CMA. Należy mieć jednak na uwadze, iż w ramach modelowania w CUA w ramieniu BSC nie uwzględniono kosztu leków oraz żadnego dodatkowego efektu klinicznego dla GKS i immunosupresji. Tym samym wnioskowanie na podstawie przedstawionej analizy wnioskodawcy jest ograniczone. Wybór CMA uznano za zasadny, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania RIT vs BAR przedstawionych w AKL.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (do 100 r. ż., średni wiek wejścia ok 33 lata), testowano także horyzont 10-letni w ramach analizy wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Należy zwrócić uwagę na niespójność uwzględnionego dyskontowania w AE wnioskodawcy. W ramach CUA uwzględniono dyskontowanie po pierwszym roku, podczas gdy w ramach CMA dyskontowanie rozpoczęło od początku horyzontu.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości: jednokierunkową, scenariuszową oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- „W modelowaniu założono, że efekt terapeutyczny ritlectytynibu będzie utrzymywał się w czasie – chorzy pozostaną w określonym odsetkami z badania stanie do końca modelowania, chyba, że doznają dyskontynuacji leczenia lub zgonu. Stanowi to pewne ograniczenie, jednak wyniki badań długookresowych *ALLEGRO LT*, wskazują, że przynajmniej do 96. tyg. większość chorych utrzymuje uzyskaną odpowiedź, a ci, u których następuje nawrót choroby w modelowaniu, uwzględnieni są w ramach chorych dyskontynuujących leczenie. Założono również, że po dyskontynuacji leczenia nastąpi przejście do stanu o wyższej wartości SALT”.
- „Pewne ograniczenie w odniesieniu do zapisów proponowanego Programu lekowego stanowi również brak modelowania przerwy w leczeniu. Brakuje jednak danych, które wiarygodnie pozwoliłyby na modelowanie skuteczności leczenia ritlectytynibem po takiej przerwie”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- W modelu wnioskodawcy w ramieniu BSC nie uwzględniono kosztów farmakoterapii. Wnioskodawca wskazał oszacowania dla uśrednionego kosztu uwzględniającego terapię GKS oraz immunosupresji (w tym cyklosporynę, metotreksat oraz azatioprynę) jednak wyniki uzyskane w modelu wskazują na zwiększenie kosztu całkowitego jedynie o koszt diagnostyki i monitorowania w ramieniu BSC (wzrost kosztu w ramieniu BSC wynosił 71,69 zł).
- Występują rozbieżności w oszacowanych przez wnioskodawcę kosztach stosowania RIT, pomiędzy CUA a CMA. Wynika to najprawdopodobniej z różnic w zaimplementowaniu dyskontowania, tj. w obu analizach przyjęto tę samą stopę dyskontową dla kosztów, wynoszącą 5% rocznie, jednak w CUA dyskontowanie rozpoczęto po 1 roku horyzontu, podczas gdy w CMA dyskontowanie rozpoczęto od samego początku. Taka rozbieżność powoduje ograniczenie w interpretacji wyników, gdyż pomimo uwzględnienia identycznych kosztów dla RIT oraz identycznego horyzontu w analizie, otrzymane wyniki różnią się w niewielkim stopniu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- „W ramieniu BSC modelowania CUA wyniki z badania *ALLEGRO 2b/3* pozwalają jedynie na uwzględnienie wyników z 24. tyg., gdyż badanie zostało zaprojektowane w taki sposób, że po 24. tyg. następowała zamiana leczenia na aktywną terapię RIT. W modelowaniu założono więc, że odsetki z 24. tyg. będą wyznaczały prawdopodobieństwa zmiany stanów, a dodatkowo uwzględniono również, że wśród chorych w kolejnym rozpatrywanym cyklu (czyli 36. tyg.) nastąpi pogorszenie i przeniesienie do stanu SALT 50-100. Stanowi to pewne ograniczenie. Mimo, że nie jest to założenie konserwatywne stanowi wiarygodne przybliżenie progresji choroby w przypadku braku jej leczenia. W analizie wrażliwości testowano jednak wariant alternatywny, w którym dalszy rozkład prawdopodobieństw BSC na rozpatrywane stany w modelu nie uwzględnia pogorszenia objawów choroby i bazuje na ocenie z 24 tyg. z ramienia PLC z badania *ALLEGRO 2b/3*”.
- „W analizie podstawowej uwzględniony rozkład na stany i odsetki odpowiedzi (jako odpowiedź przyjęto kryterium osiągnięcia oceny co najmniej SALT 20, zgodnie z zapisami proponowanego PL) na podstawie danych z badania *ALLEGRO 2b/3* dla pełnej populacji FAS. W analizie wrażliwości testowano jednak zarówno alternatywne punkty oceny, tj. 36 i 48 tyg., jak i źródła danych uwzględniające chorych z wcześniejszym leczeniem systemowym oraz jedynie chorych dorosłych. Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na wyniki nie ma źródło oceny odpowiedzi a jej czas. Wybrano jednak punkt 24 tyg., który zgodny jest z zapisami PL”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania TTO, które budzi pewne wątpliwości. Głównym ograniczeniem ww. badania było możliwe przeszacowanie negatywnych efektów związanych z chorobą, ze względu na brak uwzględnienia aspektów, na które przebieg choroby nie ma wpływu np. poruszanie się. Powyższe ograniczenie może mieć istotny wpływ na interpretację wyników AE, ze względu na wyniki analizy wrażliwości, które wskazywały, iż przyjęcie innych wartości użyteczności stanów zdrowia prowadziły do największego wzrostu ICUR dla porównania RIT z BSC (w tym do ponad 2-krotnego przekroczenia wysokości progu opłacalności). Tym samym wnioskowanie z analizy podstawowej (wynik ICUR poniżej progu) obarczone jest niepewnością.
- W ramieniu BSC nie uwzględniono kosztów farmakoterapii (GKS, immunosupresja). Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż w żadnym z wariantów wnioskodawca nie uwzględnił żadnego dodatkowego efektu klinicznego związanego ze skutecznością lub bezpieczeństwem tych leków. Wnioskodawca wskazał, iż odstąpił od uwzględnienia skuteczności farmakoterapii w ramach BSC ze względu na brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Nieuwzględnienie efektów klinicznych farmakoterapii w ramach BSC wiąże się z ograniczeniem wiarygodności oszacowanych wyników zdrowotnych w ramieniu BSC, tym samym, wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej należy zinterpretować z ostrożnością.
- Modelowanie skuteczności leczenia RIT w ramach porównania z BSC nie w pełni odpowiada zapisom programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu lekowego, gdzie odpowiedź na leczenie jest definiowana jako: uzyskanie co najmniej SALT20 **lub 50% redukcja SALT po 6 miesiącach** (± 14 dni) od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymywanie się co najmniej uzyskanej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 mies. (± 14 dni) w trakcie aktywnego leczenia w programie.

W analizie wnioskodawcy przyjęto jedynie [redacted] (w porównaniu do odsetka pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% redukcja SALT po 6 miesiącach, [redacted] na podstawie odpowiedzi SALT20. Brak uwzględnienia wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie prowadzi do zaniżenia oszacowanych efektów zdrowotnych przy jednoczesnym zaniżeniu kosztów w ramieniu RIT.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w ramach walidacji wewnętrznej testowano wartości kluczowych parametrów (w tym wartości skrajne lub nierealne) w celu sprawdzenia czy wygenerowane wyniki będą zgodne z oczekiwaniami. Zgodnie z przedstawionymi wynikami z walidacji, nie odnaleziono błędów w modelu.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca odniósł się do wyników długoterminowego badania ALLEGRO-LT, którego wyniki wskazują, że większość chorych uzyskuje odpowiedź na leczenie w pierwszym roku terapii, a ci chorzy, którzy mieli odpowiedź $SALT \leq 20$ w 48. tyg. w zdecydowanej większości utrzymują ją w 96. tyg., tj. u 79,7% chorych ogółem.

„Przyjęte założenie dotyczące modelowania, obejmujące uwzględnienie utrzymywania się efektu terapeutycznego ritlecytynibu z jednoczesnym przyjęciem dyskontynuacji leczenia na poziomie ok. 15% rocznie w dużej mierze korelują z wynikami badań długookresowych potwierdzając poprawność przeprowadzonego modelowania”.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną [NICE TA958], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Zarówno założenia jak i wnioski (RIT jest droższy i skuteczniejszy względem BSC) płynące z odnalezionej analizy były spójne z prezentowanymi w AE wnioskodawcy.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za niewystarczający. Analitycy Agencji odnaleźli błąd w implementacji kosztu farmakoterapii w ramieniu BSC (szczegółowo przedstawiono w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA). Dodatkowo w ramach CUA nie uwzględniono alternatywnej wartości odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie w badaniu ALLEGRO 2b/3 (50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej).

W pozostałym zakresie walidację wnioskodawcy uznano za wystarczającą.

W toku weryfikacji odnaleziono rekomendację NICE TA958 odnoszącą się do oceny produktu leczniczego Litfulo w ocenianym wskazaniu. W rekomendacji zwrócono uwagę na m.in. na brak standardowego postępowania farmakologicznego i niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, a także na poważne skutki dla zdrowia psychicznego spowodowane utratą włosów. Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem przedstawienia porównania w AE wnioskodawcy z istniejącą praktyką obejmującą farmakoterapię poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania RIT oraz farmakoterapii w ramach RIT.

Mając na uwadze brak adekwatnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla farmakoterapii, która może być stosowana w ramieniu BSC, poniżej przedstawiono koszty stosowania RIT oraz farmakoterapii w ramach BSC. Komparator obejmujący wszystkie dostępne opcje terapeutyczne jest uzasadniony także w świetle specyfiki analizowanego schorzenia. AA cechuje bardzo zróżnicowany przebieg i wymaga terapii przewlekłej, trwającej wiele lat. A zatem, komparator stanowiący BSC powinien odzwierciedlać uśrednione koszty i efekty terapii stosowanej aktualnie w Polsce oraz, zgodnie z wytycznymi, możliwymi do zastosowania w analizowanym stanie klinicznym, tj. glikokortykosteroidy stosowane systemowo oraz leki immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna).

Ze względu na strukturę modelu (w tym także błędną implementację kosztu farmakoterapii w BSC w analizie wnioskodawcy, nie jest możliwe przeprowadzenie oszacowań z uwzględnieniem kosztu farmakoterapii w BSC w oszacowaniach własnych przeprowadzonych przez analityków Agencji.

Należy zwrócić uwagę na szereg ograniczeń z jakimi związane są przeprowadzone oszacowania. Koszty oszacowano uwzględniając jedynie dawkowanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy, koszty substancji za miligram w horyzoncie 12 miesięcy. Należy mieć na uwadze, iż poniższe zestawienie kosztów obarczone jest znacznymi ograniczeniami:

Uwzględniono jedynie koszt leków (RIT oraz farmakoterapia w ramach BSC). Należy zwrócić uwagę, że nie uwzględniono kosztów: kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii, podania leku, leczenia zdarzeń niepożądanych. Stosowanie peruk uznano za koszt nieróżniący.

Dodatkowo, należy mieć na uwadze różnice w czasie stosowania RIT oraz BSC (które zawiera różne terapie, niezalecane do długotrwałego stosowania).

Tabela 49. Zestawienie kosztów RIT oraz farmakoterapii w ramach BSC w horyzoncie 12 miesięcy terapii.

Substancje	Dawkowanie / dobę [mg]	Koszt za mg NFZ [zł]	Roczny koszt za substancję [zł]	Koszt farmakoterapii* [zł]
GKS doustne - deksametazon	5,088	0,74	691,93	1 274,28
Cyklosporyna	190,8	0,06	1 960,94	
Metotreksat p.o.	3,57	0,07	84,81	
Metotreksat s.c.	3,57	2,65	3 451,46	
Azatiopryna	95,4	0,01	182,25	
Ritlecetynib bez RSS	50			
Ritlecetynib z RSS				

* W ramach kosztu farmakoterapii w BSC uwzględniono średnią arytmetyczną kosztów terapii poszczególnymi substancjami, zgodnie z założeniami przyjętymi w AE wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów dla porównania RIT z BSC, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego w horyzoncie dożywotnim. W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł 186 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS

Powyższe wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

Dla porównania RIT z BAR wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, wyniki wskazują, iż zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RIT w miejsce BAR jest droższe zarówno w wariancie z bez RSS jak i z RSS. Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły 36 tys. zł bez RSS

W ramieniu BSC nie uwzględniono kosztów farmakoterapii (GKS, immunosupresja). Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż w żadnym z wariantów wnioskodawca nie uwzględnił efektów klinicznych związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem tych leków. Wnioskodawca wskazał, iż odstąpił od uwzględnienia skuteczności farmakoterapii w ramach BSC ze względu na brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono adekwatnych danych umożliwiających ocenę porównawczą skuteczności RIT vs BSC (uwzględniając farmakoterapię). Nieuwzględnienie efektów klinicznych farmakoterapii w ramach BSC wiąże się z ograniczeniem wiarygodności oszacowanych wyników zdrowotnych w ramieniu BSC, tym samym, wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej należy z interpretować ze znaczną ostrożnością. Mając powyższe na uwadze, analitycy Agencji przedstawili zestawienie kosztów za substancję w rocznym horyzoncie (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA).

Koszty RIT, natomiast średni koszt BSC oszacowano zgodnie z AE wnioskodawcy na 1 274,28 zł.

Należy zwrócić uwagę, że w zestawieniu nie uwzględniono kosztów: kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii, podania leku, leczenia zdarzeń niepożądanych. Stosowanie peruk uznano za koszt nieróżniący. Dodatkowo, należy mieć na uwadze różnice w czasie stosowania RIT oraz BSC (które zawiera różne terapie, niezalecane do długotrwałego stosowania).

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia i ponownego wznowienia go, ze względu na brak danych, które pozwoliłyby na modelowanie skuteczności takiego leczenia. Należy mieć na uwadze, iż założenie to jest konserwatywne i może prowadzić do przeszacowania ponoszonych kosztów.

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania winietowego, wykorzystującego metodykę handlowania czasem – TTO (ang. time trade off study) (Aggio 2024), które budzi pewne wątpliwości. Głównym ograniczeniem ww. badania było możliwe przeszacowanie negatywnych efektów związanych z chorobą, ze względu na brak uwzględnienia aspektów, na które przebieg choroby nie ma wpływu np. poruszanie się. Powyższe ograniczenie może mieć istotny wpływ na interpretację wyników AE, ze względu na wyniki analizy wrażliwości, które wskazywały, iż przyjęcie innych wartości użyteczności stanów zdrowia prowadziły do największego wzrostu ICUR dla porównania RIT z BSC (w tym do ponad 2-krotnego przekroczenia wysokości progu opłacalności). Tym samym wnioskowanie z analizy podstawowej (wynik ICUR poniżej progu) obarczone jest niepewnością.

Występują rozbieżności w oszacowanych przez wnioskodawcę kosztach stosowania RIT, pomiędzy CUA a CMA. Wynika to najprawdopodobniej z różnic w zaimplementowaniu dyskontowania, tj. w obu analizach przyjęto tę samą stopę dyskontową dla kosztów, wynoszącą 5% rocznie, jednak w CUA dyskontowanie rozpoczęto po 1 roku horyzontu, podczas gdy w CMA dyskontowanie rozpoczęto od samego początku. Taka rozbieżność powoduje ograniczenie w interpretacji wyników, gdyż pomimo uwzględnienia identycznych kosztów dla RIT oraz identycznego horyzontu w analizie, otrzymane wyniki różnią się w niewielkim stopniu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Litfulo (ritlecytinib) w leczeniu ciężkich przypadków łusienia plackowatego u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci oraz młodzież w wieku 12 lat i starsza z ciężką postacią łusienia plackowatego. Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Litfulo u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ciężką postacią łusienia plackowatego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Litfulo w ramach nowego programu lekowego. Lek będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca w wariantcie podstawowym analizy populację docelową określił w oparciu o opinie 9 polskich ekspertów klinicznych

W modelu uwzględniono dyskontynuację leczenia dla RIT (bazujący na danych z badania ALLEGRO 2b/3) oraz stopniowe włączanie pacjentów w PL wynoszące 8,3% udziałów w każdym miesiącu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Oszacowanie rocznej liczebności populacji stosujące RIT w scenariuszu nowym (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5 oraz 8.3)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)	
A.	Populacja chorych w Polsce z łysieniem plackowatym – młodzież 12-17 lat			
B.	Populacja chorych w Polsce z łysieniem plackowatym – dorośli			
C.	Populacja chorych w Polsce z łysieniem plackowatym – dorośli oraz młodzież w wieku 12 lat i starsza			A.+B.
D.	Populacja chorych z ciężkim łysieniem plackowatym [SALT ≥ 50] – młodzież 12-17 lat			
E.	Populacja chorych z ciężkim łysieniem plackowatym [SALT ≥ 50] – dorośli			
F.	Populacja chorych z ciężkim łysieniem plackowatym [SALT ≥ 50] – dorośli oraz młodzież w wieku 12 lat i starsza			D.+E.
G.	Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej – młodzież 12-17 lat włączana do PL			
H.	Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej – dorośli włączani do PL			
I.	Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej – dorośli oraz młodzież w wieku 12 lat i starsza włączana do PL			
J.	Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej – dorośli oraz młodzież w wieku 12 lat i starsza			W modelu uwzględniono dyskontynuację leczenia zgodnie z wynikami badania klinicznego ALLEGRO 2b/3.

Dawkowanie

Dawkowanie technologii ocenianej oparto o informacje zawarte w ChPL Litfulo. Zgodnie z ChPL zalecana dawka to dawce 50 mg raz na dobę.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty kwalifikacji chorych do leczenia,
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszty leczenia wspomagającego,
- koszty leczenia działań niepożądanych (analiza wrażliwości).

Koszty RIT, BAR oraz peruk zostały przedstawione w rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania. W wariantcie podstawowym w ramieniu BSC nie uwzględniono żadnej terapii farmakologicznej. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant uwzględniający koszty farmakoterapii obejmującej glikokortykosteroidy systemowe oraz leki immunosupresyjne – cyklosporynę, metotreksat oraz azatioprynę.

Tabela 51. Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach farmakoterapii – wariant analizy wrażliwości

Substancje		Dawkowanie	Dawka na dobę [mg]	Czas trwania terapii [miesiące]	Koszt za całą terapię – perspektywa NFZ [zł]	Średni koszt farmakoterapii – perspektywa NFZ [zł]
Glikokortykosteroidy doustne	Deksametazon	Dawka równoważna – przeliczone z dawki 0,5 mg prednizolonu na kg m.c. / dobę	5,09	6	691,93	1 274,28
	Cyklosporyna	3 mg/kg m.c./dobę	190,8	6	1 960,94	
Leki immunosupresyjne	Metotreksat p.o.	25 mg/tydzień	3,57	12	84,81	
	Metotreksat s.c.	25 mg/tydzień	3,57	12	3 451,46	
	Azatiopryna	1-2 mg/kg m.c./dobę	95,4	6	182,25	

Udziały w rynku



Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 52. Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym oraz nowym – wariant podstawowy analizy

Scenariusz	Terapia	I rok	II rok	I rok	II rok
		Populacja w wieku 12-17 lat		Populacja dorosła	
Istniejący	RIT	■		■	
	BSC	■		■	
	BAR	■		■	
Nowy	Chorzy zdiagnozowani				
	RIT	■	■	■	■

Scenariusz	Terapia	I rok	II rok	I rok	II rok
		Populacja w wieku 12-17 lat		Populacja dorosła	
	BSC	■	■	■	■
	BAR	■	■	■	■
	Chorzy nowodiagnozowani				
	RIT	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■
	BAR	■	■	■	■

Tabela 53. Liczebność populacji z tysiennym plackowatym stosująca poszczególne terapie – wariant podstawowy analizy

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
RIT	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■
BAR	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS wskazują na wzrost wydatków o 5,3 mln zł w I roku oraz 9,1 mln zł w II roku refundacji,

Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	5,27	9,08	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględnione założenia były zgodne z AKL i AE wnioskodawcy, należy przy tym zaznaczyć, że w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów farmakoterapii, bowiem wnioskodawca nie uważa go za adekwatny komparator. Koszt farmakoterapii został uwzględniony przez wnioskodawcę w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości. W niniejszej analizie uznano farmakoterapię w oparciu o opinie ekspertów jako aktualną praktykę kliniczną w Polsce.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Żaden z inhibitorów JAK nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu (z wyłączeniem RDTL w AA), wobec czego możliwość wnioskowania na podstawie danych NFZ jest ograniczona. Należy przy tym zaznaczyć, że dane płatnika w zakresie sprawozdawczości ciężkich postaci łysienia plackowatego tj. postaci uogólnionej oraz całkowitej wskazują, że liczebność populacji docelowej <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości obejmującą analizę jednokierunkową oraz analizę scenariuszy ()

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

Komentarz Analityków Agencji

Liczebności pacjentów, u których produkt leczniczy Litfulo byłby stosowany po objęciu refundacją wskazane przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję tj. łącznie 220-270 w I roku oraz 400-550 w II roku. Warto zaznaczyć, że w oparciu o dane NFZ nie można precyzyjnie określić ilu pacjentów będzie spełniało kryteria włączenia do programu lekowego, w tym występowanie ciężkiej postaci choroby definiowanej jako wynik w skali SALT (Severity of Alopecia Tool) ≥ 50 (co najmniej 50% utraconych włosów zgodnie z badaniem SALT) oraz łysienie plackowate trwające bez odrostu od 6 miesięcy. Jednak dane wskazują, że liczebność populacji mogłaby być znacznie wyższa i będzie się zwiększała poza 2-letni horyzont czasowy analizy. Mianowicie, liczebność pacjentów w wieku 12 lat i starszych u których sprawozdano najcięższe postacie łysienia plackowatego tj. postać uogólnioną oraz całkowitą wyniosła w latach 2019-2023 r. od 2,7 tys. do 3,9 tys. osób rocznie, zaś łączna liczba pacjentów (unikalne numery id) na przestrzeni pięciu lat wyniosła ok. 16,1 tys. pacjentów. Powyższe dane oraz dane z badań klinicznych tj. fakt długookresowego stosowania RIT u pacjentów u których odnotowano odpowiedź oraz znaczny odsetek pacjentów u których zaobserwowano nawrót po zakończeniu terapii dla innego JAK tj. BAR wskazują, że liczebność populacji leczonej w PL w kolejnych latach będzie najprawdopodobniej rosła.

3. „Ze względu na brak oficjalnego rejestru chorych korzystających z technologii w ramach RDTL, niemożliwe jest określenie faktycznej wielkości refundacji takiego leczenia w analizowanej jednostce chorobowej.

Komentarz Analityków Agencji

Istotnie jak wskazuje wnioskodawca informacje dot. refundacji technologii w ramach RDTL w ocenianym wskazaniu nie były dostępne. W toku prac nad raportem uzyskano dostęp do ww. danych. W 2023 roku we wskazaniu AA zrefundowano barycetyninib oraz upadacytinib u odpowiednio 15 oraz 6 pacjentów. Koszty wyniosły 148 397 zł dla barycetyninibu i 63 524 zł dla upadacytinibu. Natomiast do czerwca 2024 roku BAR zrefundowano u 21 pacjentów na kwotę 145 749 zł, UPA u 7 pacjentów na kwotę 50 049 zł.

W modelu wnioskodawcy w ramach RDTL uwzględniono wyłącznie BAR, należy przy tym zaznaczyć,

Z uwagi na niewielkie koszty oraz fakt, iż jest on stosowany w RDTL w ramach off-label odstąpiono od obliczeń własnych i nie uwzględniono kosztów UPA.

4. „Modelowanie niniejszej analizy uwzględnia parametry skuteczności i dyskontynuacji na podstawie AE dla RIT i BAR, nie wykorzystuje jednak bezpośrednio modelowanych tam kosztów. Uproszczone modelowanie niniejszej analizy wpływu na budżet zakłada analogiczną jak w AE ocenę skuteczności w 24 tyg. leczenia, jednak ze względu na inną długość uwzględnionych cykli w analizie wpływu na budżet odnosi się do 7 cyklu leczenia. Takie przyjęcie odsetka oceny odpowiedzi stanowi niewielkie ograniczenie, jest to jednak założenie konserwatywne”.
5. „Dla RIT i BAR przyjęto te same odsetki dyskontynuacji, analogicznie jak założono w AE. Przyjęte założenie zostało podyktowane udowodnioną zbliżoną skutecznością obu leków. Stanowi to pewne ograniczenie, zwłaszcza w sytuacji gdy obie substancje refundowane są w ramach innej formy dostępu. W analizie wrażliwości testowano jednak zróżnicowane odsetków dyskontynuacji dla obu substancji”.

Dodatkowe ograniczenia

1. Wnioskodawca uwzględnił koszty farmakoterapii GKS i leków immunosupresyjnych w ramieniu komparatora BSC w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyniosły (w nawiasie przedstawiono różnicę procentową względem wariantu podstawowego):

–

Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów działań niepożądanych, co stanowi istotne ograniczenie na niekorzyść RIT z uwagi na mniej korzystny profil bezpieczeństwa terapii stosowanych w ramieniu BSC.

2. Modelowanie skuteczności leczenia RIT w ramach porównania z BSC odpowiada w pełni zapisom programu lekowego w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z zapisami programu lekowego, gdzie odpowiedź na leczenie jest definiowana jako: uzyskanie co najmniej SALT20 lub 50% redukcja SALT po 6 miesiącach (± 14 dni) od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymywanie się co najmniej uzyskanej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 mies. (± 14 dni) w trakcie aktywnego leczenia w programie. W analizie wnioskodawcy jako odpowiedź uwzględniono wyłącznie na podstawie odpowiedzi SALT20. Natomiast w przypadku 50% redukcji wyniku SALT względem wartości początkowej po 24 tyg. Odpowiedź odnotowano [redacted] pacjentów w populacji ogółem. Z uwagi na powyższe zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń własnych i uwzględnienie ww. odsetka.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę scenariuszy, w przypadku której testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie, [redacted] (szczegóły: rozdz. 3 AWB wnioskodawcy).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W zakresie danych wejściowych wnioskodawca uwzględnił odpowiedź zgodną z SALT20, nie uwzględniono natomiast 50% redukcji wyniku SALT, powyższe kryterium jest uwzględnione jako odpowiedź (poza SALT20) w proponowanych zapisach PL. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne.

Dla wariantu uwzględniającego 50% redukcji wyniku SALT w ramieniu RIT oraz koszty farmakoterapii w ramieniu BSC wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS wyniosły [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Wyniki obliczeń własnych Agencji, perspektywa NFZ

Parametr	Wydatki inkrementalne [mln zł]		Różnica [%]	
	I rok	I rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-
Wariant uwzględniający odpowiedź na podstawie 50% redukcji wyniku SALT w ramieniu RIT oraz koszty farmakoterapii w ramieniu BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Litfulo spowoduje wzrost wydatków w wariacie bez RSS o 5,3 mln zł w I roku oraz 9,1 mln zł w II roku refundacji, [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości wnioskodawcy uwzględniającej koszty farmakoterapii tj. wariantem uznanym za podstawowy w toku weryfikacji [REDACTED]

W zakresie odpowiedzi na leczenie wnioskodawca uwzględnił kryterium SALT 20 (odpowiedź odnotowano u 23% pacjentów w ramieniu RIT w 24 tyg.), nie odpowiada to w pełni zapisom PL, gdzie odpowiedź na leczenie jest definiowana jako: uzyskanie co najmniej SALT20 lub 50% redukcja SALT po 6 miesiącach. Dla wariantu uwzględniającego 50% redukcji wyniku SALT w ramieniu RIT oraz koszty farmakoterapii w ramieniu BSC wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS wyniosły [REDACTED]

[REDACTED] Wnioskodawca zarówno liczebność populacji docelowej jak i stosującą RIT w scenariuszu nowym określił w oparciu [REDACTED] Oszacowania ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję [REDACTED] Należy mieć przy tym na uwadze, że dane płatnika w zakresie sprawozdawczości ciężkich postaci łysienia plackowatego tj. postaci uogólnionej oraz całkowitej wskazują, że [REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji, która będzie stosowała leczenie RIT, szczególnie w zakresie wykraczającym poza 2-letni horyzont czasowy analizy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 58. Uwagi ekspertów do uzgodnionego programu lekowego.

Część programu	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Określenie czasu leczenia w programie	Długość leczenia w programie powinna być określana przez lekarza.	Brak uwag.
Dawkowanie i modyfikacja dawkowania	Dawkowanie powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego – w przypadku jej zmian zapis jest bardziej elastyczny i nie wymaga zmian w treści programu lekowego.	Proponuję zapis: dawkowanie zgodne z ChPL.

Zapisy Programu Lekowego są spójne z ChPL w kontekście oceny stanu zdrowia pacjenta oraz oceny bezpieczeństwa rozpoczęcia farmakoterapii. Jednocześnie, program lekowy jest bardziej rygorystyczny ze względu na okres trwania AA bez odrostu od 6 miesięcy oraz wymóg oceny zaawansowania choroby przed wdrożeniem leczenia (badanie trichoskopowe, ocena nasienia objawów choroby w skali SALT).

Zapisy programu lekowego wykorzystują jedną ze skal, które były wykorzystane w badaniu klinicznym, tj. SALT (Severity of Alopecia Tool). W kontekście oceny jakości życia, zakłada się jej weryfikację za pomocą kwestionariusza DLQI u dorosłych oraz cDLQI u osób < 18 r.ż. (punkt 3. Diagnostyka wykonywana w ramach PL). Narzędzia DLQI i cDLQI są specyficzne i dedykowane dla pacjentów cierpiących na choroby skóry. Zawierają 10 pytań o wpływ choroby skóry na jakość życia w ciągu ostatniego tygodnia. Analitycy nie zgłaszają uwag do wyboru metody oceny jakości życia. Można rozważyć dodanie oceny jakości życia do punktu 3. Kryteria oceny skuteczności leczenia.

Zastosowanie skali SALT jest zasadne. Ocena dokonywana jest przez lekarza, przez co może być bardziej obiektywna w stosunku do oceny dokonywanej przez pacjenta w ramach narzędzia PGI-C (ogólne wrażenie zmian według pacjenta). Inne narzędzia diagnostyczne, tj. skale oceny brwi i rzęs (EBA oraz ELA) są to skale czterostopniowe, a zatem można poddać pod dyskusję ich czułość i możliwość odnotowania odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Kryteria wyłączenia pacjentów z programu obejmują, w kontekście oceny skuteczności i zasadności kontynuacji terapii, m.in.:

- 1) brak uzyskania co najmniej adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z definicją przedstawioną w pkt a) Kryteria oceny skuteczności leczenia tj. uzyskanie co najmniej SALT20 lub 50% redukcja SALT po 6 miesiącach (± 14 dni) od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymywanie się co najmniej uzyskanej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (± 14 dni) w trakcie aktywnego leczenia w programie;
- 2) uzyskanie trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia zakończenie podawania leku w ramach programu;

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi istotny aspekt leczenia AA, to konieczność długotrwałego stosowania farmakoterapii. Zarówno w zaleceniach klinicznych, jak i opinii ankietowanych ekspertów klinicznych, możemy odszukać informacje, iż aktualnie dostępne leki nie zaspokajają potrzeb pacjentów, ze względu na brak możliwości bezpiecznego ich stosowania przez dłuższy czas.

Analitycy zgłaszają następującą uwagę do zapisów programu lekowego:

Łysienie plackowate jest chorobą przewlekłą, cechującą się nieprzewidywalnym i różnorodnym przebiegiem. Możliwe są remisje, nawroty, ale też nieustająca utrata włosów. Z tego względu, warto rozważyć doprecyzowanie kryterium uzyskania „trwałej remisji choroby”. Istnieje obawa, iż z powodu zbyt pochopnej decyzji o zaprzestaniu terapii można narazić pacjenta na wznowę i jednocześnie, utracić uzyskane efekty w postaci poprawy stanu skóry i odrosniętych włosów. Jednym z rozwiązań może być określenie minimalnego czasu stosowania leczenia, po którym można poddawać pod ocenę uzyskanie trwałej remisji choroby, w przypadku uzyskania co najmniej adekwatnej odpowiedzi na leczenie.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Litfulo (ritlecytynib) we wskazaniu ciężka postać łysienia plackowatego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.01.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Litfulo, ritlecitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne w tym 3 warunkowe. Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych wskazywano na wyższą skuteczność w porównaniu do placebo w zakresie poprawy odrostu włosów w 24. tyg. obserwacji. Jako warunki wskazano przestrzeganie porozumień cenowych (RSS) oraz w rekomendacji niderlandzkiej brak skuteczności wcześniejszego leczenia farmakologicznego obejmującego środki działające miejscowo i co najmniej jednego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego (metotreksat, cyklosporyna, prednizon). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla Litfulo (ritlecytynibu) w AA

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 (Anglia)	Ciężka postać AA u pacjentów w wieku 12 i więcej lat	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Ritlecitinib jest rekomendowany, w granicach decyzji o dopuszczeniu do obrotu, w leczeniu ciężkiego łysienia plackowatego u pacjentów w wieku 12 i więcej lat. Warunkiem rekomendacji jest zapewnienie dostępu do leku przez producenta zgodnie z zawartym z dostawcą leku porozumieniem handlowym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma standardowego leczenia ciężkiego łysienia plackowatego, a dostęp do leczenia jest bardzo zróżnicowany. • Utrata włosów może powodować poważne problemy natury psychologicznej. • Dowody z badań klinicznych pokazują, że ritlecitinib jest skuteczniejszy niż placebo w poprawie odrostu włosów do 24 tygodni. • Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego zalecany jest ritlecitinib.
SMC 2024 (Szkocja)	Ciężka postać AA u pacjentów w wieku 12 i więcej lat	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z badań klinicznych pokazują, że ritlecitinib jest skuteczniejszy niż placebo w poprawie odrostu włosów do 24 tygodni. <p>Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie pod warunkiem dostarczenia RIT w cenie nie wyższej niż uzgodniona w ramach PAS, zapewniającej efektywność kosztową.</p>
ZIN (Niderlandy)	Ciężka postać AA u pacjentów w wieku 12 i więcej lat	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Refundacja ritlecytynibu jest zalecana wyłącznie w przypadku spełnienia poniższych warunków:</p> <p>Wyłącznie na receptę lekarza dermatologa u pacjentów, z głównym wskazaniem jest leczenie ciężkiego łysienia plackowatego (AA), u którego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SALT ≥ 50 i • Czas trwania obecnego epizodu choroby wynosi poniżej 8 lat; • Odrost włosów jest niewystarczający, pomimo stosowania środków miejscowych i co najmniej jednego ogólnoustrojowego leku

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>immunosupresyjnego (metotreksat, cyklosporyna, prednizon doustnie lub domięśniowo) w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas leczenia, chyba że istnieją udowodnione przeciwwskazania lub skutki uboczne tych środków.</p> <p>Leczenie należy ocenić po 6 miesiącach i przerwać zgodnie z wytycznymi, w przypadku braku skuteczności.</p>
<p>HAS 2024 (Francja)</p>	<p>Ciężka postać AA u pacjentów w wieku 12 i więcej lat</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Produkt leczniczy Litfulo został zatwierdzony do refundacji w ciężkiej postaci AA u pacjentów w wieku 12 i więcej lat</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezaspokojona potrzeba zdrowotna u pacjentów pediatrycznych i jedynie częściowo zaspokojona potrzeba przez baricytinib w populacji dorosłych pacjentów z AA • Wyższość względem placebo w odniesieniu do rozległości utraty włosów, a także oceny w skali SALT. • Nie ma standardowego leczenia ciężkiego łysienia plackowatego, a dostęp do leczenia jest bardzo zróżnicowany.
<p>G-BA 2024 (Niemcy)</p>	<p>Ciężka postać AA u pacjentów w wieku 12 i więcej lat</p>	<p>Produkt leczniczy Litfulo zakwalifikowano do grupy leków wpływających na styl życia (niem. Lifestyle Arzneimittel), nie odnaleziono informacji dotyczącej dodatkowej korzyści.</p> <p>W dokumencie wskazano na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oraz negatywne konsekwencje, w tym obciążenia znaczne obciążenie psychospołeczne (z uwzględnieniem depresji i zaburzeń lękowych).</p> <p>Wskazano, iż Litfulo jest obecnie jedynym lekiem w Niemczech zatwierdzonym do stosowania w ocenianym wskazaniu.</p> <p>IQWiG nie przeprowadził oceny HTA.</p>

AWMSG w 2023 r. wskazało na odstępianie od oceny, ze względu na trwającą ocenę NICE.

NCPE w 2023 r. wskazało na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny HTA. Data pełnej oceny została podana na w styczeń 2024 r. Obecnie zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę produkt leczniczy Litfulo nie jest refundowany w Irlandii.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA we wskazaniu leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)

Państwo	Litfulo (ritlecitynib), kapsułki twarde 50 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062109823		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	Brak refundacji	
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Brak refundacji	Brak refundacji	
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Dania	Brak refundacji	Brak refundacji	
Estonia	Brak refundacji	Brak refundacji	
Finlandia	Brak refundacji	Brak refundacji	
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	100%	Ciężkie AA z utratą włosów na głowie >50% oraz z obecnym epizodem trwającym co najmniej 6 miesięcy. Pacjenci uprzednio leczeni kortykosteroidami systemowymi (w monoterapii lub w skojarzeniu z immunosupresantami). Wykluczenie pacjentów z rozsiałym AA oraz pacjenci, u których obecny epizod trwa >10 lat, chyba że obserwowane były epizody odrastania włosów.	
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Brak refundacji	Brak refundacji	
Norwegia	Brak refundacji	Brak refundacji	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Brak refundacji	Brak refundacji	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	Brak refundacji	Brak refundacji	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Litfulo jest finansowany w jednym kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Litfulo jest finansowany wyłącznie w Hiszpanii, z poziomem refundacji wynoszącym 100%. [redacted] Warto zwrócić uwagę na ograniczenia kliniczne związane z finansowaniem leku.

Terapią refundowaną mogą być objęci pacjenci

1. z ciężką postacią AA, zdefiniowaną jako utrata włosów na głowie >50%,
2. z obecnym epizodem trwającym co najmniej 6 miesięcy,
3. uprzednio leczeni kortykosteroidami systemowymi (w monoterapii lub w skojarzeniu z immunosupresantami).

Wykluczenie dotyczy pacjentów

1. z rozsianym AA oraz
2. pacjentów, u których obecny epizod trwa >10 lat, chyba że obserwowane były epizody odrastania włosów.

Kryteria włączenia do terapii są zbieżne z ustalonym z wnioskodawcą programem lekowym i wytycznymi postępowania klinicznego w kontekście zaawansowania i czasu trwania choroby. Jednakże pozycjonowanie terapii jako druga linia leczenia po kortykosteroidach systemowych nie jest zgodna z aktualnie ocenianym PL. Istnieją doniesienia, świadczące iż oporność na leczenie, długie odstępy pomiędzy epizodami i uporczywa utrata włosów są związane z negatywnymi rokowaniami (Lintzeri 2022), zatem u pacjentów po leczeniu systemowym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie może być niższe.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Litfulo (ritlecytinib) w ramach nowego programu lekowego XXX „Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)”, w ramach którego miałby być dostępny dla pacjentów w wieku 12 lat i powyżej, z rozpoznaniem łysienia plackowatego potwierdzonego badaniem przedmiotowym i badaniem trichoskopowym lub badaniem histologicznym, z ciężką postacią choroby definiowana jako wynik w skali SALT (Severity of Alopecia Tool) ≥ 50 , trwającą bez odrostu od 6 miesięcy.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskiem została objęta jedna prezentacja:

- Litfulo, Ritlecitinibum, Kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062109823

w ramach nowej grupy limitowej.

Lek Litfulo nie podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

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 mieszków włosowych. 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 włosów. Epizod AA może być klasyfikowany jako ostry, samoograniczający się i trwać do 6 miesięcy lub przewlekły – trwający powyżej 6 miesięcy (Lintzeri 2022, Pratt 2017, PTD 2023a, Ramos 2020).

Utrata włosów obejmująca ponad 50% głowy może być uznana za ciężką postać łysienia plackowatego. Można przyjąć, że pacjenci z istotnym pogorszeniem jakości życia cierpią na umiarkowaną – ciężką postać łysienia plackowatego, bez względu na procentową utratę włosów (CERTAAE 2024).

Istotnym czynnikiem w AA jest obciążenie psychospołeczne, które może skutkować wystąpieniem lęku, depresji, zaburzeń emocjonalnych i obniżenia jakości snu (PTD 2023a).

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 mieszków włosowych do regeneracji zostaje zachowana, co pozwala na potencjalną regenerację włosów po ustąpieniu stanu zapalnego. Po pierwszym epizodzie choroby do 50% osób samoistnie wyzdrowieje w czasie jednego roku, jednak odsetek nawrotów wynosi aż 85%, a w długotrwałej obserwacji sięga 100% (Pratt 2017).

Alternatywne technologie medyczne

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali, iż aktualnie stosowane w leczeniu AA są glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne (metotreksat, cyklosporyna). Zarówno w populacji pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych, najpowszechniej stosowaną terapią są GKS, ogólnie i miejscowo – u od 70% do 85%. Metotreksat stosowany jest u 5% – 10% pacjentów (wyłącznie dorosłych), zaś cyklosporyna u 5% do 20% pacjentów.

Polskie wytyczne oraz stanowisko europejskich ekspertów wskazują na grupę leków inhibitorów kinazy janusowej, obejmującą m.in. barycytinib i ritlecytinib, jako preferowaną, pierwszą linię leczenia łysienia plackowatego (PTD 2023b). W przypadku braku dostępności inhibitora JAK należy rozważyć inne metody leczenia ogólnego (poza wskazaniami rejestracyjnymi), np. cyklosporyną w monoterapii lub glikokortykosteroidami w monoterapii lub skojarzone tymi dwiema metodami (PTD 2023). GKS systemowe są przede wszystkim zalecane w leczeniu ostrej postaci AA i w przypadku niemożności zastosowania JAKi.

Komparator obejmujący wszystkie dostępne opcje terapeutyczne jest uzasadniony także w świetle specyfiki analizowanego schorzenia. AA cechuje bardzo zróżnicowany przebieg i wymaga terapii przewlekłej, trwającej wiele lat. A zatem, komparator stanowiący BSC powinien odzwierciedlać uśrednione koszty i efekty terapii stosowanej aktualnie w Polsce oraz, zgodnie z wytycznymi, możliwymi do zastosowania w analizowanym stanie klinicznym, tj. glikokortykosteroidy stosowane systemowo oraz leki immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna). W związku z powyższym farmakoterapia w ramieniu BSC została wybrana jako komparator główny.

Wybór BAR jako komparatora również uznano za prawidłowy, jednak ze względu na brak finansowania w ramach obwieszczenia refundacyjnego, a jedynie w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych, co nie świadczy o powszechnym dostępie dla pacjentów w zbliżonym stanie klinicznym, powinien być on traktowany jako komparator dodatkowy

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIT vs BSC (GKS, metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna) przeprowadził przegląd systematyczny w poszukiwaniu badań randomizowanych z grupą kontrolną (w kryteriach włączenia nie uwzględnił opracowań wtórnych), w wyniku którego nie odnaleziono badań spełniających tak postawione kryteria. W ramach porównania RIT vs PLC uwzględnił badanie randomizowane ALLEGRO 2b/3, natomiast w ramach porównania RIT vs BAR dodatkowo włączył 2 RCT: BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 oraz 2 przeglądy systematyczne Gupta 2022 i Husein-EIAhmed 2023.

Wyniki porównania RIT z BSC

W ramach przeszukiwań własnych uwzględniono 3 przeglądy systematyczne (2 przeglądy z metaanalizą sieciową oraz jeden dostępny jedynie w formie abstraktu). W przeglądzie z metaanalizą Guan 2024 autorzy porównali skuteczność i bezpieczeństwo doustnych RIT lub BAR, immunoterapii miejscowej (difynylocyklopropenonem – DPCP i ester dibutylowy kwasu skwarowego – SADBE) oraz doustnych GKS systemowych (deksametazon – DEX) w leczeniu ciężkiego AA. Do porównania użyto punktu końcowego SALT ≤ 10 . Wyniki wskazują, że skuteczność terapii według powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (SUCRA) przedstawia się następująco (w kolejności malejącej): DEX (95,9%), DPCD (74,5%), doustny RIT (62,6%), doustny BAR (46,9%), SADBE (20,1%) oraz placebo (0%). Analiza porównania skuteczności terapii RIT, BAR oraz DEX wykazała wynik liczbowo na korzyść DEX, ale bez IS (na podstawie wskaźnika dobrej odpowiedzi [ang. good response rate]): DEX vs RIT RR=10,3 (95% CI: 0,4; 254,79), DEX vs BAR RR=16,7 (0,78; 357,44) oraz BAR vs RIT RR=0,62 (0,15; 2,47).

W przeglądzie Mateos-Haro 2023 przedstawiono analizę porównawczą terapii w leczeniu AA, gdzie zebrano wyniki m. in. dla BAR, cyklosporyny, prednizolonu i azatiopryny. Autorzy wskazują, że BAR jest IS skuteczniejszy niż PLC, jednak wpływ innych terapii na odrost włosów jest niepewny. W przypadku porównania cyklosporyny lub doustnego prednizolonu (autorzy przedstawili wyniki 2 badań zbiorczo) vs PLC, wyniki są niepewne (RR=4,68, 95% CI 0,57; 38,27), natomiast dla porównania doustnego betametazonu vs prednizolon lub azatiopryna (wyniki obu badań przedstawiono zbiorczo), odnotowano większą korzyść ze stosowania betametazonu przy brak IS (RR=1,67, 95% CI 0,96; 2,88).

W dostępnym abstrakcie przeglądu systematycznego Ray 2024 odnaleziono wyniki świadczące, że zakres średniej względnej zmiany w wyniku SALT w 24 tygodniu wyniósł: 7-52% GKS, 31-64% JAKi (ritlecytynib, brepocytynib, tofacytynib, barycytynib) i 35% DPCP.

Wyniki porównania bezpośredniego RIT z PLC

Wyniki w 24 tyg. wskazują na IS przewagę RIT nad PLC: w populacji ogółem 23,4% pacjentów osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy (również stosowany w PL w celu oceny skuteczności terapii) SALT ≤ 20 (różnica RIT vs PLC wyniosła 21,85¹⁴ [14,65; 30,23; $p < 0,0001$]), w populacji młodzieży (różnica RIT vs PLC wyniosła 21,85¹⁴ [14,65; 30,23; $p < 0,0001$]) oraz w populacji dorosłych (różnica RIT vs PLC wyniosła 21,85¹⁴ [14,65; 30,23; $p < 0,0001$]). Podobnie w przypadku podziału pacjentów ze względu na alopecję uogólnioną (AU), całkowitą (AT) i z innymi postaciami choroby (nie-AT/AU) zanotowano IS różnicę dla SALT ≤ 20 pomiędzy grupami: 7,3% pacjentów z AT/AU (różnica 7,27 [0,98; 17,32; nie podano p]) oraz 36,2% nie-AT/AU (różnica 33,37 [21,66; 45,65; nie podano p]).

Dla SALT ≤ 10 wynik IS osiągnięto jedynie w grupach: ogółem u 13,7% (OR=10,17 [2,30; 45,00], RD=0,12 [0,06; 0,19], różnica RIT vs PLC 12,17 [6,27; 19,53; $p < 0,0002$]), w populacji dorosłych u 13,9% (różnica RIT vs PLC 12,1 [5,57; 20,11; nie podano wartości p]) oraz w grupie nie-AT/AU u 21,7% (różnica 18,9 [8,82; 30,43; nie podano p]).

W przypadku 50% redukcji wyniku SALT względem wartości początkowej obserwowano IS poprawę u (różnica RIT vs PLC wyniosła 21,85¹⁴ [14,65; 30,23; $p < 0,0001$]) pacjentów w populacji ogółem (różnica RIT vs PLC wyniosła 21,85¹⁴ [14,65; 30,23; $p < 0,0001$]) w 24 tyg. oraz u (różnica RIT vs PLC wyniosła 21,85¹⁴ [14,65; 30,23; $p < 0,0001$]) w grupie RIT i u (różnica RIT vs PLC wyniosła 21,85¹⁴ [14,65; 30,23; $p < 0,0001$]) w grupie PLC → RIT 50 mg.

Dla kolejnych okresów obserwacji (48 tyg., 12 i 24 miesiące) zanotowano dalszą poprawę wyników SALT ≤ 20 , SALT ≤ 10 oraz 50% redukcji wyniku SALT względem wartości początkowej – dla kluczowych z punktu widzenia PL punktów końcowych, wydłużenie terapii skutkowało większym odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź. W przypadku pacjentów ogółem, którzy w 12 miesiącu osiągnęli SALT ≤ 20 odpowiedź utrzymało

¹⁴ w publikacji źródłowej King 2023 nie wskazano jaki wskaźnik został użyty

w 24 miesiącu 79,7%. Podobne wartości (około 80%) zaobserwowano w podgrupach młodzieży, pacjentów AT/AU jak i nie-AT/AU.

Wyniki porównania pośredniego RIT vs BAR

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie RIT vs BAR na podstawie wspólnego komparatora PLC. Wybrane zostały 3 punkty końcowe: SALT ≤ 20 , SALT ≤ 10 oraz 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej. Wyniki analizy wskazują na brak IS we wszystkich ocenianych punktach końcowych.

Autorzy włączonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego z metaanalizą przeprowadzili porównanie skuteczności JAKi oraz leków biologicznych. Na podstawie średniej zmiany w skali SALT BAR 4 mg miał największe prawdopodobieństwo odpowiedzi (0,79), natomiast RIT 50 mg znajdował się na 5. miejscu (0,67) wśród analizowanych interwencji. Dla skuteczności terapii na podstawie SALT50 na pierwszym miejscu znalazł się znowu BAR 4 mg (0,84), a na 6. miejscu RIT 50 mg (0,66). Dla tak przyjętych punktów końcowych RIT oraz BAR nie wykazały IS większej skuteczności niż placebo. Wybrane przez autorów punkty nie odpowiadały zapisom w PL.

W drugim włączonym przeglądzie nie przeprowadzono analizy porównawczej pomiędzy interwencjami, a jedynie przytoczono wyniki badań dla RIT i BAR. Inhibitory JAK były dobrze tolerowane przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania RIT z BSC

Autorzy Guan 2024 opisali ranking bezpieczeństwa według SUCRA (od najmniejszej liczby zdarzeń niepożądanych do największej): placebo (88,4%), doustny RIT (86,5%), doustny BAR (62,1%), SADBE (37,0%) doustny DEX (22,3%), DPCP (3,8%). Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na IS gorszy profil dla DEX vs RIT RR=24, 27 (5,24; 112,32), DEX vs BAR RR=22,23 (4,81; 102,83). Również dla porównania RIT vs BAR uzyskano IS gorszy profil bezpieczeństwa dla BAR RR=1,09 (0,94; 1,27).

Wyniki porównania bezpośredniego RIT z PLC

Wyniki porównania bezpośredniego RIT z placebo z badania ALLEGRO 2b/3 z okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa w obu badanych grupach. W żadnej z grup nie obserwowano zgonu pacjentów, w zakresie liczby AEs ogółem, AEs prowadzących do przerwania terapii lub do rezygnacji z terapii, a także liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami. Wyniki w podgrupie młodzieżowej były spójne z wynikami w populacji ogólnej.

Dane dla całej populacji z badania po 96 tyg. terapii RIT wskazują, że AEs ogółem wystąpiły u 96,3%, a ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) u 5,8% chorych. Ponadto, 33% przerwało terapię z powodu AEs, a 10,5% zrezygnowało z dalszej terapii z powodu AEs. W całym okresie trwania badania nie stwierdzono zgonów.

Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy RIT a placebo po 24 tyg. obserwacji w zakresie żadnego z ocenianych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs), ani w zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (ang. adverse events of special interest, AESI) zaś wyniki z dłuższego okresu czasu (po 48 tyg. i po 96 tyg.) są dostępne wyłącznie dla ramienia leczonego RIT i są spójne z wynikami uzyskanymi po 24 tyg. Warto zwrócić uwagę na wyniki dotyczące TEAEs uzyskane w populacji młodzieżowej – mimo, iż nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RIT a placebo, można zaobserwować trend częstszego występowania w populacji młodzieżowej leczonej RIT w porównaniu z placebo zapalenia nosogardzieli, zakażeń skóry, grypy, nudności, pokrzywki, zwichnięcia więzadła i zmęczenia.

Wyniki porównania RIT vs BAR

Wnioskodawca w przekazanej analizie bezpieczeństwa odstąpił od porównania pośredniego z barycynibem przez placebo. Zdaniem wnioskodawcy różnica w długości okresu obserwacji (24 tyg. dla porównania RIT vs placebo, 36 tyg. dla porównania BAR vs placebo) jest na tyle znaczna, że wyniki porównania byłyby niewiarygodne.

W celu przedstawienia danych z najbardziej zbieżnego okresu obserwacji, analizę bezpieczeństwa przygotowano w oparciu o wyniki badań przedłużonych ALLEGRO 2b/3 dla interwencji (okres obserwacji: 48 tyg.) oraz BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2 dla komparatora (okres obserwacji: 52 tyg.; wyniki połączone, tzw. analiza pooled). Zdaniem wnioskodawcy ogólny profil bezpieczeństwa RIT i BAR można uznać za zbliżony.

Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań (w szczególności RCT) bezpośrednio porównujących RIT vs BSC. W badaniu Mateos-Haro 2023 podkreśla się niepewność co do skuteczności różnych terapii w leczeniu

AA, natomiast Guan 2024 wskazuje na wysokie ryzyko nawrotu po zaprzestaniu leczenia. Włączony przegląd z metaanalizą porównujący RIT vs GKS był niskiej jakości w skali AMSTAR2. Opublikowane są osobno wyniki dla SALT ≤ 20 i 50% redukcja wyniku SALT względem wartości początkowej, tymczasem w proponowanym PL warunkiem kontynuacji jest osiągnięcie co najmniej 1 z 2 wskaźników skuteczności. Jednakże, aby zostać zakwalifikowanym do programu lekowego pacjent musi uzyskać wynik SALT ≥ 50 . W praktyce oznacza to, że wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli wynik SALT ≤ 20 osiągnęli również 50% redukcję wyniku SALT względem wartości początkowej. Odsetek pacjentów, jaki zostanie wykluczony z PL po pierwszych 6 miesiącach jest zależny od 50% redukcji wyniku SALT względem wartości początkowej. W badaniu ALLEGRO 2b/3 nie uwzględniono wskaźników mierzących jakość życia (np. uwzględniony w PL DLQI), a jedynie mierzące satysfakcję pacjenta z odrostu włosów (P- sat).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów dla porównania RIT z BSC, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego w horyzoncie dożywotnym. W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł 186 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS

Powyższe wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono adekwatnych danych umożliwiających ocenę porównawczą skuteczności RIT vs BSC (uwzględniając farmakoterapię). Nieuwzględnienie efektów klinicznych farmakoterapii w ramach BSC wiąże się z ograniczeniem wiarygodności oszacowanych wyników zdrowotnych w ramieniu BSC, tym samym, wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej należy zinterpretować ze znaczną ostrożnością. Mając powyższe na uwadze, analitycy Agencji przedstawili zestawienie kosztów za substancję w rocznym horyzoncie (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA).

Koszty RIT [redacted], natomiast średni koszt BSC oszacowano zgodnie z AE wnioskodawcy na 1 274,28 zł.

Należy zwrócić uwagę, że w zestawieniu nie uwzględniono kosztów: kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii, podania leku, leczenia zdarzeń niepożądanych. Stosowanie peruk uznano za koszt nieróżniący. Dodatkowo, należy mieć na uwadze różnice w czasie stosowania RIT oraz BSC (które zawiera różne terapie, niezalecane do długotrwałego stosowania).

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia i ponownego wznowienia go, ze względu na brak danych, które pozwoliłyby na modelowanie skuteczności takiego leczenia. Należy mieć na uwadze, iż założenie to jest konserwatywne i może prowadzić do przeszacowania ponoszonych kosztów.

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania TTO, które budzi pewne wątpliwości. Głównym ograniczeniem ww. badania było możliwe przeszacowanie negatywnych efektów związanych z chorobą, ze względu na brak uwzględnienia aspektów, na które przebieg choroby nie ma wpływu np. poruszanie się. Powyższe ograniczenie może mieć istotny wpływ na interpretację wyników AE, ze względu na wyniki analizy wrażliwości, które wskazywały, iż przyjęcie innych wartości użyteczności stanów zdrowia prowadziły do największego wzrostu ICUR dla porównania RIT z BSC (w tym do ponad 2-krotnego przekroczenia wysokości progu opłacalności). Tym samym wnioskowanie z analizy podstawowej (wynik ICUR poniżej progu) obarczone jest niepewnością.

W związku z brakiem wykazania istotnej wyższości ritlecytynibu nad komparatorem (BSC z uwzględnieniem farmakoterapii) z ramach randomizowanych badań klinicznych w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań wynikających z okoliczności art. 13 ustawy o refundacji., wskazując, że wykazano wyższość nad PLC.

Struktura modelu wnioskodawcy nie umożliwia przeprowadzenia oszacowań z uwzględnieniem kosztu farmakoterapii w BSC w oszacowaniach własnych przeprowadzonych przez analityków Agencji. Oszacowania wynikające z okoliczności art. 13 ustawy o refundacji przeprowadzono jedynie uwzględniając dawkowanie zgodnie z AE wnioskodawcy oraz koszty substancji za miligram w horyzoncie 12 miesięcy. Należy mieć na uwadze, iż przedstawione oszacowanie obarczone jest znacznymi ograniczeniami. Nie uwzględniono kosztów: kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii, podania leku, leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, należy mieć na uwadze różnice w czasie stosowania RIT oraz BSC (które zawiera różne terapie, niezalecane do długotrwałego stosowania).

W ramach kosztu farmakoterapii w BSC uwzględniono średnią arytmetyczną kosztów terapii poszczególnymi substancjami, zgodnie z założeniami przyjętymi w AE wnioskodawcy. Stosowanie peruk uznano za koszt nieróżniący.

Mając powyższe na uwadze, wyniki oszacowania z perspektywy płatnika wskazują na CZN produktu leczniczego Litfulo [REDACTED]

Dla porównania RIT z BAR wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, wyniki wskazują, iż zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RIT w miejsce BAR jest droższe zarówno w wariantcie z bez RSS jak i z RSS. Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły 36 tys. zł bez RSS [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Litfulo spowoduje wzrost wydatków w wariacie bez RSS o 5,3 mln zł w I roku oraz 9,1 mln zł w II roku refundacji, [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości wnioskodawcy uwzględniającej koszty farmakoterapii tj. wariantem uznanym za podstawowy w toku weryfikacji [REDACTED]

W zakresie odpowiedzi na leczenie wnioskodawca uwzględnił kryterium SALT 20 (odpowiedź odnotowano u 23% pacjentów w ramieniu RIT 24 tyg.), nie odpowiada to w pełni zapisom PL, gdzie odpowiedź na leczenie jest definiowana jako: uzyskanie co najmniej SALT20 lub 50% redukcja SALT po 6 miesiącach. Dla wariantu uwzględniającego 50% redukcji wyniku SALT w ramieniu RIT oraz koszty farmakoterapii w ramieniu BSC wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS [REDACTED]

[REDACTED]. Wnioskodawca zarówno liczebność populacji docelowej jak i stosującą RIT w scenariuszu nowym określił w oparciu [REDACTED]. Oszacowania ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję [REDACTED]. Należy mieć przy tym na uwadze, że dane płatnika w zakresie sprawozdawczości ciężkich postaci łysienia plackowatego tj. postaci uogólnionej oraz całkowitej wskazują, że [REDACTED].

Mianowicie, liczebność pacjentów w wieku 12 lat i starszych u których sprawozdano najcięższe postaci łysienia plackowatego tj. postać uogólnioną oraz całkowitą wyniosła w latach 2019-2023 r. od 2,7 tys. do 3,9 tys. osób rocznie, zaś łączna liczba pacjentów (unikalne numery id) na przestrzeni pięciu lat wyniosła ok. 16,1 tys. pacjentów. Powyższe dane oraz dane z badań klinicznych tj. fakt długookresowego stosowania RIT u pacjentów, u których odnotowano odpowiedź oraz znaczny odsetek pacjentów u których zaobserwowano nawrót po zakończeniu terapii dla innego JAK tj. BAR wskazują, że liczebność populacji leczonej w PL w kolejnych latach będzie najprawdopodobniej rosła.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji, która będzie stosowała leczenie RIT, szczególnie w zakresie wykraczającym poza 2-letni horyzont czasowy analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Łysienie plackowate jest chorobą przewlekłą, cechującą się nieprzewidywalnym i różnorodnym przebiegiem. Możliwe są remisje, nawroty, ale też nieustająca utrata włosów. Z tego względu, warto rozważyć doprecyzowanie kryterium uzyskania „trwałej remisji choroby”. Istnieje obawa, iż z powodu zbyt pochopnej decyzji o zaprzestaniu terapii można narazić pacjenta na wznowę i jednocześnie, utracić uzyskane efekty w postaci poprawy stanu skóry i odrośniętych włosów. Jednym z rozwiązań może być określenie minimalnego czasu stosowania leczenia, po którym można poddawać pod ocenę uzyskanie trwałej remisji choroby, w przypadku uzyskania co najmniej adekwatnej odpowiedzi na leczenie.

Ankietowani eksperci kliniczni odnieśli się do aspektów określenia czasu leczenia w programie oraz dawkowania i modyfikacji dawkowania. Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak zauważyła, iż „*Długość leczenia w programie powinna być określana przez lekarza*”. Oboje eksperci wskazali że dawkowanie leku powinno być zgodne z ChPL.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne w tym 3 warunkowe. Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych wskazywano na wyższą skuteczność w porównaniu do placebo w zakresie poprawy odrostu włosów w 24. tyg. obserwacji. Jako warunki wskazano przestrzeganie porozumień cenowych (RSS) oraz w rekomendacji niderlandzkiej brak skuteczności wcześniejszego leczenia farmakologicznego obejmującego środki działające miejscowo i co najmniej jednego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego (metotreksat, cyklosporyna, prednizon).

W rekomendacji G-BA produkt leczniczy Litfulo zakwalifikowano do grupy leków wpływających na styl życia (niem. Lifestyle Arzneimittel), nie odnaleziono informacji dotyczącej dodatkowej korzyści. Wskazano na niezaspokojoną

potrzebę zdrowotną oraz negatywne konsekwencje, w tym obciążenia znaczne obciążenie psychospołeczne (z uwzględnieniem depresji i zaburzeń lękowych). Wskazano, iż Litfulo jest obecnie jedynym lekiem w Niemczech zatwierdzonym do stosowania w ocenianym wskazaniu.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę jako komparatory uwzględniono BSC oraz baricytinib dostępny w ramach RDTL. Wybór powyższych komparatorów uznano za prawidłowy, należy jednak zauważyć, że w ramieniu BSC nie uwzględniono farmakoterapii, powołując się na opinię ekspertów klinicznych. Z uwagi na informacje w odnalezionych wytycznych klinicznych (PTD 20231, Stanowisko europejskich ekspertów 20242) u pacjentów z ciężką postacią łysienia plackowatego stosowane są glikokortykosteroidy systemowe oraz leki modyfikujące przebieg choroby takie jak cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna. Uwzględniając powyższe zasadnym jest uwzględnienie farmakoterapii w ramieniu BSC.</p> <p>Niespełnienie § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a oraz b Rozporządzenia</p>	NIE	<p>W ramach przekazanych uzupełnień wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dot. braku zasadności uwzględniania farmakoterapii w ramieniu BSC.</p> <p>Jednocześnie wnioskodawca wskazał, iż w AE oraz AWB w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości uwzględniono koszyk farmakoterapii GKS i leków immunosupresyjnych w ramieniu komparatora BSC (z uwzględnieniem skuteczności na podstawie danych dla PLC z badania <i>ALLEGRO 2b/3</i>).</p> <p>Jak wskazano w rozdz. 3.6 niniejszej AWA, komparator obejmujący wszystkie dostępne opcje terapeutyczne jest uzasadniony także w świetle specyfiki analizowanego schorzenia. AA cechuje bardzo zróżnicowany przebieg i wymaga terapii przewlekłej, trwającej wiele lat. A zatem, komparator stanowiący BSC powinien odzwierciedlać uśrednione koszty i efekty terapii stosowanej aktualnie w Polsce oraz, zgodnie z wytycznymi, możliwymi do zastosowania w analizowanym stanie klinicznym, tj. glikokortykosteroidy stosowane systemowo oraz leki immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat oraz azatiopryna).</p> <p>Należy mieć na uwadze, iż ze względu na błąd w implementacji kosztów farmakoterapii w modelu AE, w efekcie ww. koszty nie zostały uwzględnione w AE wnioskodawcy. Jednocześnie należy mieć na uwadze także brak uwzględnienia efektów klinicznych farmakoterapii w ramach przeprowadzonego modelowania w ramieniu BSC.</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aggio 2024 Aggio D., Dixon C., Law E.H. i in., Estimation of health utility values for alopecia areata. *Qual Life Res.* 2024 Mar 29
- Bewley 2022 Bewley A., Vañó Galván S., Johansson E. i in., PCR200 Measuring the Burden of Alopecia Areata With the European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D): Results From a Real-World Survey in 5 European Countries. *Value in Health.* 2022 Dec; 25(12):428-429
- Craiglow 2023 Craiglow et al. Long-term efficacy analysis of ritlecitinib through Month 24 in adolescents with alopecia areata (AA) from the ALLEGRO phase 2b/3 study and long-term phase 3 study, *Pediatric Dermatology* Volume 41, Issue S1 p. 4-44 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pde.15525> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
- EPAR 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: 16.01.2025 r.)
- Guan 2024 Guan, Ruixuan et al. "Comparative efficacy and safety of systemic steroids, oral JAK inhibitors and Contact Immunotherapy in the Treatment of severe alopecia areata: a systematic review and network meta-analysis." *Archives of dermatological research* vol. 316,7 483. 23 Jul. 2024, doi:10.1007/s00403-024-03177-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39042154/> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
- Gupta 2022 Gupta AK., Wang T., Polla Ravi S. i in. Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(4):666-679
- Guttman-Yassky 2022 Guttman-Yassky E., Ito T., Jabbari A. i in. Clinical efficacy of the oral JAK3/TEC inhibitor ritlecitinib (PF-06651600) and patients' perception of improvement in alopecia areata: results from the ALLEGRO Phase 2b/3 trial. *J. Clin. Aesthetic Dermatol.* 2022;15(4 SUPPL 1):S20
- Hordinsky 2023 Hordinsky M., Hebert AA., Gooderham M. i in. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(6):1003-1009
- Husein-EIAhmed 2024 Husein-EIAhmed H., Husein-EIAhmed S. Comparative efficacy of oral Janus kinase inhibitors and biologics in adult alopecia areata: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024; PMID: 38279559
- King 2023 King B., Zhang X., Harcha WG. i in. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet.* 2023; 6;401(10387):1518-1529
- 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.
- Lo Sicco 2024 Lo Sicco et al. 52875 Integrated cardiovascular safety analysis of ritlecitinib in patients with alopecia areata (AA) in the phase 2 and phase 3 ALLEGRO clinical trials, and contextualization with a US cohort of patients with AA, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 91, Issue 3, AB55 [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(24\)01269-6/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(24)01269-6/fulltext) (data dostępu: 16.01.2025 r.)
- Mateos-Haro 2023 Mateos-Haro, Miriam et al. "Treatments for alopecia areata: a network meta-analysis." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 10,10 CD013719. 23 Oct. 2023, doi:10.1002/14651858.CD013719.pub2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870096/> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
- Piliang 2024 Piliang M., Soung J., Brett King B. i in., Long-Term Efficacy of Ritlecitinib up to Month 24 From the ALLEGRO Phase 2b/3 and Long-Term Phase 3 Clinical Studies in Alopecia Areata, presented at the Winter Clinical Dermatology Conference - Hawaii 2024 <https://skin.dermsquared.com/skin/article/view/2616/2032> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
- Piliang 2024b Piliang M. et al. Efficacy of ritlecitinib up to Month 24 in patients with alopecia totalis (AT) and alopecia universalis (AU) from the ALLEGRO phase 2b/3 and long-term phase 3 clinical studies https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/fba0d732-4447-42e2-a9e9-f601aa505262/Piliang_OP_AAD2024.pdf (data dostępu: 16.01.2025 r.)

- Pratt 2017 Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG i in. Alopecia areata. Nature Reviews Disease Primers. 2017, 3, 17011.
- Ray 2022 Ray M., et al. BH07 (P100): Efficacy of current treatments under study in patients with alopecia areata, British Journal of Dermatology, Volume 187, Issue S1, 1 July 2022, Pages 98–99, <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/187/S1/98/6700403?redirectedFrom=fulltext&login=false> (data dostępu: 13.01.2025 r.)
- Senna 2024 Senna et al. 52238 Updated integrated safety analysis of ritlecitynib over 36 months in patients with alopecia areata (AA) from the ALLEGRO clinical trial program, Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 91, Issue 3, AB96 [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(24\)01427-0/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(24)01427-0/fulltext) (data dostępu: 16.01.2025 r.)
- Sinclair 2024 Sinclair, Rodney et al. "Patient-Reported Hair Loss and Its Impacts as Measured by the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes Instrument in Patients Treated with Ritlecitynib: The ALLEGRO Phase 2b/3 Randomized Clinical Trial." American journal of clinical dermatology, 10.1007/s40257-024-00899-4. 23 Oct. 2024, doi:10.1007/s40257-024-00899-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39441519/> (data dostępu 10.01.2025 r.)
- 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.
- Vañó-Galván 2023 Vañó-Galván S., Blume-Peytavi U., Farrant P. i in., Physician- and Patient-Reported Severity and Quality of Life Impact of Alopecia Areata: Results from a Real-World Survey in Five European Countries. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 Dec;13(12):3121-3135

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CERTAAE 2024 Rudnicka L, Trzeciak M, Alpsoy E, Arenberger P, Alper S, Benáková N, Bobko S, Borlu M, Czarnecka Operacz M, Engin B, Ergun T, Sağduyu IE, Filipovská O, Gadzhigoroeva A, Kojanová M, Lesiak A, Michenko A, Murashkin N, Onsun N, Owczarek W, Plzakova Z, Reich A, Seleroová M and Gürbüz BA (2024) Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe alopecia areata; consensus statements, insights, and practices from CERTAAE (Central/Eastern EU, Russia, Türkiye AA experts) Delphi panel. Front. Med. 11:1353354. doi: 10.3389/fmed.2024.1353354. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1353354/full> (dostęp: 31.12.2024 r.)
- G-BA 2024 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Ergänzung Tirzepatid und Ritlecitynib https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6812/2024-09-19_AM-RL-II_Tirzepatid-Ritlecitynib_BAnz.pdf (data dostępu: 11.01.2025 r.)
- HAS 2024 Haute Autorite De Sante, Evaluer les technologies de sante, Avis sur les médicaments, ritlecitynib, Lifulo 50 mg, gelule Primo-inscription, Adopte par la Commission de la transparence le 27 mars 2024
- NICE 2024 Ritlecitynib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over Technology appraisal guidance Published: 27 March 2024 www.nice.org.uk/guidance/ta958, (dostęp: 31.12.2024 r.)
- Panel ekspertów europejskich 2024 Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, Ioannides D, Katoulis AC, Lazaridou E, et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38:687–694. <https://doi.org/10.1111/jdv.19768> (dostęp: 31.12.2024 r.)
- PTD 2023a Rakowska A., Rudnicka L., Olszewska M., Bergler-Czop B., Czuwara J., Brzezińska-Wcisło L., Narbutt J., Placek W., Zegarska B.: Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. Diagnosis and severity assessment. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2023, 110, 89-100. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127792> <https://www.termedia.pl/Alopecia-areata-Diagnostic-and-therapeutic-recommendations-of-the-PolishDermatological-Society-Part-1-Diagnosis-and-severity-assessment,56,50748,0,1.html> (dostęp: 31.12.2024 r.)
- PTD 2023b Rakowska A., Rudnicka L., Olszewska M., Zegarska B., Bergler-Czop B., Czuwara J., Brzezińska-Wcisło L., Placek W., Narbutt J.: Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Dermatology. Part 2: Treatment. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2023, 110, 101-120. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127811> <https://www.termedia.pl/Alopecia-areata-Diagnostic-and-therapeutic-recommendations-r-nof-the-Polish-Society-ofDermatology-Part-2-Treatment,56,50749,1,1.html> (dostęp: 31.12.2024 r.)
- SMC 2024 Scottish Medicines Consortium, Ritlecitynib (Litfulo), <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ritlecitynib-litfulo-full-smc2610/> (data dostępu: 11.01.2025 r.)

ZorgInstituut Nederland GVS advies ritlecitinib (Litfulo®) voor alopecia areata 23 oktober 2024
 ZIN 2024 <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/10/23/gvs-advies-ritlecitinib-litfulo-voor-ernstige-alopecia-areata> (data dostępu: 11.01.2025 r.)

Pozostałe publikacje

AMSTAR 2 Shea B J, Reeves B C, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both BMJ 2017; 358 :j4008 doi:10.1136/bmj.j4008

ChPL Depo-Medrol Charakterystyka Produktu Leczniczego Depo-Medrol, Rejestr Produktów Leczniczych <https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp 07.12.2024 r.)

ChPL Diprophos Charakterystyka Produktu Leczniczego Diprophos, Rejestr Produktów Leczniczych <https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp 07.12.2024 r.)

ChPL Rinvoq Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 08.01.2025 r.)

Dane GUS Tablice trwania życia - <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/a>

King 2024 King B, et al. Baricitinib Withdrawal and Retreatment in Patients With Severe Alopecia Areata: The BRAVE-AA1 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2024;160(10):1075–1081. <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2822460> (dostęp 14.01.2025 r.)

Lee 2020 Lee HH, Gwillim E, Patel KR, Hua T, Rastogi S, Ibler E, Silverberg JI. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2020 Mar;82(3):675-682. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.032. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31437543.

Louis 1992 Louis et al., Medical Uses of Statistics, Chapter Crossover and Self-Controlled Designs in Clinical Research, 1992, <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429187445-5/crossover-self-controlled-designs-clinical-research-thomas-louis-lavori-philip-bailar-john-marcia-polansky> (data dostępu: 13.01.2025 r.)

Obwieszczenie refundacyjne Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2024 r., poz. 137)r.

Obwieszczenie w sprawie wyrobów medycznych 2024 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie

Ramos 2020 Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B i in. Consensus on the treatment of alopecia areata – Brazilian Society of Dermatology. Anais Brasileiros de Dermatologia 2020, 95 Suppl 1, 39-52.

Raport Pfizer Raport dotyczący sytuacji pacjentów z łysieniem plackowatym w Polsce oraz postrzegania choroby i praktyki klinicznej przez lekarzy dermatologów, <https://webfiles.pfizer.com/raport%202024>, dostęp 14.01.2025 r.

Wang 2022 Wang H, Pan L, Wu Y. Epidemiological Trends in Alopecia Areata at the Global, Regional, and National Levels. Front Immunol. 2022 Jul 14;13:874677. doi: 10.3389/fimmu.2022.874677. PMID: 35911734; PMCID: PMC9331164.

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Litfulo stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63) wersja 1.1, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 2024
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Litfulo stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63) wersja 1.1, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa 2024
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Litfulo stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63) wersja 1.1, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 2024
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Litfulo stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63) wersja 1.1, [REDACTED]
[REDACTED], Warszawa, 2024
- Zał. 5. Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań dla leku Litfulo, Ritlecitinibum, stosowanego w leczeniu chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63).