



## Rekomendacja nr 14/2025

z dnia 31 stycznia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Litfulo (ritlecetynib)**

**w ramach programu lekowego: Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Litfulo (ritlecetynib) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63).

### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji ritlecetynibu [RIT], czyli inhibitora kinazy janusowej [JAKi]. Populacją docelową są pacjenci w wieku od 12 r.ż. z ciężką postacią łysienia plackowatego, trwającego bez odrostu od 6 miesięcy. Odnalezione dokumenty wytycznych praktyki klinicznej wskazują podstawę leczenia jako glikokortykosteroidy, w ciężkich postaciach inhibitory JAK, a w przypadku ich niedostępności np. cyklosporynę. Pacjenci z ocenianym problemem zdrowotnym mogą aktualnie skorzystać ze sterydoterapii, immunosupresji (azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat). Weryfikacja danych dla ratunkowego dostępu do technologii lekowych wykazała, że z rozpoznaniem z grupy L63, czyli kodami ICD-10 wskazującymi na łysienie plackowate łącznie skorzystało 23 pacjentów, w latach 2021-2023. Zgodnie z danymi NFZ w tej procedurze rozliczano głównie barycetynib [BAR] – inny przedstawiciel JAKi. Pacjenci z tymi rozpoznaniem byli również kwalifikowani do różnych programów lekowych właściwych do leczenia chorób o etiologii autozapalnej, takich jak łuszczyca plackowata, reumatoidalne zapalenie stawów i inne. Mając na względzie powyższe ocenia się, że populacja docelowa ma umiarkowane zaspokojenie potrzeb zdrowotnych.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniach pośrednich względem najlepszej terapii wspomagającej [BSC], stanowiącej główny komparator oraz względem BAR. Analizie poddano wyniki przeglądów systematycznych oraz wyniki porównania pośredniego względem BAR przeprowadzonego przez wnioskodawcę. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że wyższość pod względem parametrów skuteczności klinicznej JAKi nie jest pewna względem BSC. Przeglądy wskazują na duży zakres niepewności w zakresie skuteczności BSC, jednak numerycznie wyniki mogą sugerować większą korzyść względem JAKi. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniach z BAR, jednak rankingi technologii sugerują, że to BAR może mieć przewagę nad RIT. W zakresie bezpieczeństwa odnotowano istotność statystyczną na korzyść RIT

względem BSC oraz względem BAR. Podsumowując, przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że oceniana technologia może przynosić niewielkie dodatkowe efekty zdrowotne, jednak wiąże się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w analizowanym stanie klinicznym względem aktualnie dostępnego i finansowanego leczenia.

Analiza użyteczności kosztów względem BSC dostarczona przez wnioskodawcę sugeruje, że RIT byłby technologią opłacalną zarówno w wariancie z bez RSS jak i z RSS. Szczęólnego podkreślenia wymaga fakt, że wnioskodawca nie uwzględnił efektów klinicznych farmakoterapii w ramach BSC, co wiąże się ze znacznym ograniczeniem wiarygodności przeprowadzonego szacunku kosztów do efektów. Analiza minimalizacji kosztów względem BAR wskazuje, że stosowanie RIT w miejsce BAR jest droższe pomimo RSS.

Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji według analizy wnioskodawcy wzrosłyby o ok. ██████████ zł. Istnieje jednak duży zakres niepewności w zakresie liczebności populacji docelowej ze względu na fakt, że w przypadku pozytywnego rozstrzygnięcia byłby to pierwszy program dla pacjentów z łysieniem plackowatym oraz pierwsza decyzja refundacyjna dla RIT. W związku z czym ciężko ocenić rzeczywiste tempo i dynamikę penetracji rynku przez ocenianą technologię.

Odnaleziono 5 dokumentów w zakresie ocen zagranicznych agencji HTA, wszystkie prowadzono w 2024 r. Instytucje z Anglii, Szkocji oraz Królestwa Niderlandów referują do skuteczności wykazanej względem braku leczenia (placebo) i wskazują dodatkowe warunki. Wśród warunków wskazano porozumienie w zakresie ceny produktu oraz stosowanie RIT po nieskuteczności co najmniej jednego leku stosowanego ogólnoustrojowo (BSC). Francuska agencja wskazuje na niezaspokojone potrzeby w populacji pediatrycznej oraz częściowe zaspokojenie w populacji pacjentów dorosłych. Dokumentacja niemiecka dotyczy włączenia RIT do leków związanych ze stylem życia, w związku z czym nie przeprowadzono oceny HTA.

Mając na uwadze powyższe, w szczególności aktualną dostępność do alternatywnych technologii medycznych, brak istotnych różnic w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyższe koszty względem komparatora, dużą niepewność w zakresie obciążenia płatnika Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Litfulo.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Litfulo (ritlecytynib), kapsułki twarde 50 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062109823, cena zbytu netto: ██████████ zł;

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej.

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Łysienie plackowate (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. AA może mieć charakter

przewlekły lub epizodyczny, a ponieważ mieszki włosowe nie tracą zdolności do regeneracji, możliwa jest remisja i odrost włosa. Epizod może być klasyfikowany jako ostry, samoograniczający się i trwać do 6 miesięcy lub przewlekły – trwający powyżej 6 miesięcy.

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.

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.

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.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2019-2023 liczebność pacjentów, u których sprawozdano łysienie plackowate w wieku 12 lat i starszych wynosiła ok. 15-20 tys. osób rocznie. Łysienie uogólnione (L63.1) odnotowano u ok. 1,7- 3,3 tys. osób w wieku 12 lat i starszych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca przyjął, że komparatorami dla ocenianej technologii jest barycetynib dostępny w procedurze RDTL dla dorosłych pacjentów oraz brak leczenia farmakologicznego w populacji całkowitej od 12 roku życia.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wybór braku leczenia farmakologicznego uznano za niezasadny wybór. Głównym komparatorem jest leczenie wskazywane przez ekspertów klinicznych, czyli BSC, w zakresie którego wskazuje się azatioprynę, cyklosporynę, metotreksat oraz sterydoterapię (prednizon, metyloprednizon, betametazon, deksametazon). Wybór BAR jako komparatora dodatkowego uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ritlecetynib nieodwracalnie i selektywnie wpływa na hamowanie JAK3 oraz rodziny kinaz tyrozynowych. W warunkach komórkowych ritlecetynib swoiście hamuje sygnalizację cytokin  $\gamma$  (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 i IL-21) poprzez zależne od JAK3 receptory wspólnego łańcucha  $\gamma$ . Szlaki sygnałowe, w których pośredniczy JAK3 biorą udział w patogenezie łysienia plackowatego, chociaż pełna patofizjologia nie jest jeszcze poznana.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Litfulo jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo RIT względem:

- BSC, 1 przegląd z metaanalizą sieciową Guan 2024;
- BAR, porównanie pośrednie, 2 RCT, BRAVE-AA1 oraz BRAVE-AA2 (II/III faza, BAR 2 mg n=156, BAR 4 mg n=234, PLC n=156);
- braku leczenia, porównanie bezpośrednie, 1 RCT, ALLEGRO 2b/3 (II/III faza, RIT 50 mg n=130, PLC n=131).

Włączone do analizy badania RCT zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niosące umiarkowane ryzyko błędów w zakresie wszystkich domen wg Cochrane Collaboration. Wskazano na prawdopodobny brak zgodności analizy danych z określonym wcześniej planem statystycznym zarówno w badaniu dla RIT, jak i w badaniach dla BAR.

Zgodnie z proponowanym brzmieniem programu lekowego wyłączenie z leczenia RIT następuje w związku ze spełnieniem kryterium, określonego jako brak uzyskania co najmniej adekwatnej odpowiedzi na leczenie rozumiany jako uzyskanie co najmniej SALT20<sup>1</sup> lub 50% redukcja SALT po 6 miesiącach ( $\pm 14$  dni) od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymywanie się co najmniej uzyskanej odpowiedzi w kolejnych ocenach co 6 m-cy ( $\pm 14$  dni) w czasie aktywnego leczenia w programie. Mając na względzie powyższe w rekomendacji zostaną przedstawione wyniki dla SALT20 oraz SALT10.

### Skuteczność

#### SALT10

- względem BSC
  - Zgodnie z rankingiem według powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (SUCRA) wskazuje się na wskaźniki odpowiedzi na poziomie 95,9% - deksametazon [DEX], czyli przedstawiciel technologii z grupy BSC; 62,6% - doustny RIT; 46,9% - doustny BAR; 0% - placebo.
  - Wynik względnej skuteczności wyniósł:
 

▪ DEX vs RIT	RR 10,3 (95% CI: 0,40; 254,79)	– brak istotności statystycznej;
▪ DEX vs BAR	RR 16,7 (0,78; 357,44)	– brak istotności statystycznej;
▪ BAR vs RIT	RR 0,62 (0,15; 2,47)	– brak istotności statystycznej.
- względem BAR
  - populacja ogólna RD -0,05 (-0,12; 0,02) – brak istotności statystycznej;
  - populacja dorosłych RD -0,05 (-0,13; 0,03) – brak istotności statystycznej.
- względem braku leczenia
  - populacja ogólna różnica 12,17 (6,27; 19,53) – istotność statystyczna;
  - populacja dorosłych różnica 12,10 (5,57; 20,11) – istotność statystyczna.

<sup>1</sup> 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  $\leq 20$  oznacza łagodne nasilenie objawów (maksymalnie 20% skóry głowy zajętej chorobą), SALT 20-49 umiarkowaną postać choroby oraz SALT  $\leq 50$  ciężką postać choroby. Osiągnięcie SALT  $\leq 20$  oznacza zmianę istotną klinicznie, natomiast jako cel terapeutyczny według ekspertów europejskich 2024 przyjmuje się SALT10 albo poprawę o 90%.

## SALT20

- względem BSC (brak danych dla SALT20).
- względem BAR
  - populacja ogólna RD -0,02 (-0,11; 0,07) – brak istotności statystycznej;
  - populacja dorosłych RD -0,03 (-0,13; 0,07) – brak istotności statystycznej.
- względem braku leczenia
  - populacja ogólna różnica 21,85 (14,65; 30,23) – istotność statystyczna;
  - populacja dorosłych różnica [ ] ([ ]; [ ]) – istotność statystyczna.

Pozostałe wyniki zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej oraz analizie wnioskodawcy.

## Bezpieczeństwo

- względem BSC
  - Ranking bezpieczeństwa stosowania terapii (od najmniejszej ilości zdarzeń niepożądanych do największej): placebo (88,4%), doustny RIT (86,5%), doustny BAR (62,1%), doustny DEX (22,3%).
  - Obserwowano względne różnice dla zdarzeń niepożądanych ogółem:
    - DEX vs RIT RR 24,27 (5,24; 112,32) – istotność statystyczna;
    - DEX vs BAR RR 22,23 (4,81; 102,83) – istotność statystyczna;
    - RIT vs BAR RR 1,09 (0,94; 1,27) – brak istotności statystycznej.
- względem BAR
  - W opinii wnioskodawcy profil bezpieczeństwa RIT i BAR można uznać za zbliżony, różnica w długości okresu obserwacji jest na tyle znaczna, że wyniki porównania byłyby niewiarygodne. Zaobserwowano, że 15% stosujących RIT oraz 11% pacjentów stosujących BAR 4 mg doświadczało zdarzeń niepożądanych [AE] prowadzących do przerwania terapii. W zakresie ciężkich zdarzeń zaobserwowano ogółem 1,5% i 4,8% odpowiednio.
- względem braku leczenia
  - Liczba AE ogółem [75% względem 71%], AE prowadzących do przerwania terapii [10% vs 5%] lub do rezygnacji z terapii [po 1,5%], a także liczba ciężkich AE [0% względem 2,3%] była podobna w obu badanych grupach (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami).

## Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### ChPL Litfulo

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były 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.

W ChPL zwrócono uwagę, że u pacjentów otrzymujących RIT zgłaszano ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe, w tym nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry, żylną i tętniczą chorobę zakrzepowozatorową, w tym MACE.

### Ograniczenia oceny klinicznej

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośrednich badań względem BSC, rozumianego jako stosowanie farmakoterapii, na którą wskazują eksperci kliniczni oraz wytyczne praktyki klinicznej.
- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku chorób takich jak łusieniec plackowate, charakteryzujące się wysoką heterogenicznością przebiegu.
- Nie jest możliwe wnioskowanie odnośnie do prawdopodobieństwa nawrotu choroby po zaprzestaniu stosowania terapii ze względu na brak danych klinicznych.
- W badaniu rejestracyjnym nie stosowano wskaźników mierzących jakość życia, co stanowi znaczące ograniczenie, również dla analizy użyteczności kosztów. Proponowany program lekowy zakłada pomiar jakości życia w oparciu o DLQI.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

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

Przeprowadzono zarówno analizę użyteczności kosztów (CUA) względem BSC oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem BAR w dożywotnim (do osiągnięcia 100. r.ż.) horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej.

Uwzględniono koszty leków, kwalifikacji do leczenia, diagnostyki, monitorowania oraz oceny skuteczności terapii.

#### Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że z perspektywy płatnika stosowanie RIT jest:

- droższe i skuteczniejsze względem BSC (ICUR [redacted] zł, [redacted] zł vs 10 tys. zł);
- droższe o [redacted] zł względem BAR ([redacted] zł vs [redacted] zł).

W oparciu o przyjęte założenia w analizie podstawowej wartość progowej ceny zbytu netto leku (CZN) względem BSC, byłaby wyższa od wnioskowanych ( [redacted] zł). Cena wynikająca ze zrównania kosztów z BAR byłaby niższa od wnioskowanej ( [redacted] zł).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla CUA uwzględniono 16 wariantów alternatywnych wartości wejściowych, obejmujących horyzont czasowy, dyskontynuację, koszty. W żadnym z testowanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej. Analiza wrażliwości dla CMA również nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej dotyczącej wyższego kosztu ocenianej technologii względem BAR.

#### *Ograniczenia oceny ekonomicznej*

- Zasadniczym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt, że w ramieniu BSC nie uwzględniono farmakoterapii (GKS, immunosupresja). W żadnym z wariantów wnioskodawca nie uwzględnił 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.
- Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania TTO, które wzbudza wątpliwości Agencji. W badaniu nie uwzględniono aspektów, na które przebieg choroby nie ma wpływu np. poruszanie się. W związku z czym, z dużym prawdopodobieństwem doszło do przeszacowania negatywnych efektów związanych z chorobą. Przyjęcie innych wartości użyteczności stanów zdrowia prowadzi do ponad 2-krotnego przekroczenia wysokości progu opłacalności.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)**

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

W związku z brakiem wyższości wykazanej w badaniu RCT dla RIT względem BSC zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wartość ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Litfulo przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. BSC) wynosi [redacted] zł.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [ ] (MIN: [ ] ; MAX: [ ]) pacjentów w I roku,
- [ ] (MIN: [ ] ; MAX: [ ]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Litfulo może wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego:

- o [ ] ( [ ] ; [ ]) mln zł w I roku,
- o [ ] ( [ ] ; [ ]) mln zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą [ ] zł i [ ] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, łącznie 33 warianty, wskazują że największe zmiany zaobserwowano w wariancie zakładającym alternatywne założenia dotyczące populacji. W żadnym z testowanych nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej, rozumianego jako wzrost wydatków płatnika.

#### Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Istnieje duży zakres niepewności w zakresie liczebności populacji docelowej ze względu na fakt, że w przypadku pozytywnej decyzji byłby to pierwszy program dla pacjentów z łysieniem plackowatym oraz pierwsza decyzja refundacyjna dla RIT. W związku z czym ciężko ocenić rzeczywiste tempo i dynamikę penetracji rynku przez ocenianą technologię.
- Ograniczenia zidentyfikowane na poziomie weryfikacji modelu analizy ekonomicznej mają również wpływ na wyniki modelowania wpływu na budżet.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Przedłożona propozycja RSS jest niewystarczająca do niwelowania niepewności w zakresie stosunku kosztów do efektów względem BSC oraz spodziewanej liczebności populacji.

#### Uwagi do programu lekowego

W przypadku rozważania decyzji pozytywnej w zakresie objęcia refundacją produktu leczniczego Litfulo w nowym programie lekowym właściwym do leczenia łysienia plackowatego doprecyzowania wymaga kwestia oceny skuteczności w oparciu o punkt końcowy związany z SALT. Zgodnie z opinią panelu europejskich ekspertów celem terapeutycznym jest osiągnięcie SALT10. Aktualna propozycja oceny w oparciu o SALT20 lub 50% redukcję nie jest jednoznaczna. Ponadto kryterium uzyskania „trwałej remisji choroby” uprawniające do zakończenia kosztownego stosowania leku wymaga podania wartości referencyjnych w oparciu o które lekarz prowadzący mógłby w sposób racjonalny i transparentny podejmować decyzję.

Pozostałe uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.



## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD 2023);
- Polskie i międzynarodowe panele eksperckie z 2024 r.

Zgodnie z wytycznymi 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. W fazie ostrej choroby (tj. aktywna utrata włosów trwająca krócej niż sześć miesięcy u pacjentów wcześniej nieleczonych) stosuje się glikokortykosteroidy.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 5 dokumentów w zakresie ocen zagranicznych agencji HTA, wszystkie prowadzone w 2024 r. Instytucje z Anglii, Szkocji oraz Królestwa Niderlandów referują do skuteczności wykazanej względem braku leczenia (placebo) i wskazują dodatkowe warunki. Wśród warunków wskazano porozumienie w zakresie ceny produktu oraz stosowanie RIT po nieskuteczności co najmniej jednego leku stosowanego ogólnoustrojowo (BSC). Francuska agencja wskazuje na niezaspokojone potrzeby w populacji pediatrycznej oraz częściowe zaspokojenie w populacji pacjentów dorosłych. Dokumentacja niemiecka dotyczy włączenia RIT do leków związanych ze stylem życia, w związku z czym nie przeprowadzono oceny HTA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Litfulo jest finansowany w jednym z 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.2144.2024.16.ZLE) w sprawie oceny leku:

- Litfulo (ritlecitinib), kapsułki twarde 50 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062109823,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 14/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Litfulo (ritlecytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Litfulo (ritlecytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD 10: L63)”.
2. Raport nr OT.423.1.58.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Litfulo (ritlecytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią łysienia plackowatego (ICD-10: L63)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 16 stycznia 2025 r.