

Liečivo ritlecitinib (Litfulo) na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších s ťažkou alopeciou areata, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 33832; ATC skupina: L04AF08; ŠÚKL kód: 4344E).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 05.08.2024*

Autori: Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.; Mgr. Nina Kráľovič; Mgr. Lukáš Šeliga, PhD., Mgr. Filip Tomek; Daniel Kozák, M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo ritlecitinib (Litfulo) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 28.03.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 29.03.2024), t.j. termín 05.08.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Litfulo aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Litfulo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Litfulo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 05.08.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33832>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Litfulo. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Alopecia areata (AA) je autoimunitné chronické zápalové ochorenie charakteristické vypadávaním vlasov, prípadne ostatného telesného ochlpenia. Podľa odhadov sa ochorenie celosvetovo vyskytuje u menej ako 1 % populácie a má vyšší výskyt u detí. Vo veľkej väčšine prípadov sa ochorenie objaví do štyridsiateho roku života. Výskyt AA je približne rovnaký u mužov aj žien.

AA sa prejavuje vypadávaním vlasov najčastejšie v oválnych ložiskách na povrchu hlavy. Pokožka v postihnutých miestach je hladká a bez príznakov zápalu. Strata všetkých vlasov sa označuje ako alopecia totalis a strata všetkého telesného ochlpenia ako alopecia universalis. Ochorenie je spojené s výrazným negatívnym dopadom na psychické zdravie pacienta a môže viesť k vývoju úzkosti alebo depresie. Pribeh ochorenia AA je nepredvídateľný, často sa prejavuje obdobiami spontánneho vymiznutia a následného návratu príznakov. Prognóza ochorenia je horšia u pacientov s ťažkou formou ochorenia, všeobecne definovanou ako strata 50 a viac percent vlasov na hlave, alebo u pacientov so skorým nástupom ochorenia. Nepriaznivým faktorom pre vznik a prognózu AA je aj existencia iných autoimunitných ochorení. Príčina vzniku ochorenia nie je úplne objasnená, predpokladá sa vplyv genetických aj environmentálnych faktorov, kvôli ktorým sú vlasové folikuly náchylné na atak imunitného systému. Pri zvládaní stavov AA je dôležitá psychologická podpora ako aj pomôcky na kozmetickú úpravu príznakov ochorenia ako parochne či príčesky. Liečba AA väčšinou pozostáva z potlačania funkcie imunitného systému pomocou kortikosteroidov hlavne vo forme topických prípravkov ale aj lokálnych injekcií alebo systémovej liečby, niektorí pacienti sú bez liečby. V systémovej liečbe ťažkej AA sú odporúčané v prvej línii inhibítory Janusovej kinázy, kam patrí aj ritlecitinib v lieku Litfulo.

Držiteľ registrácie požiadal 28.03.2024 o úhradu lieku Litfulo (liečivo ritlecitinib) pre balenie 30x50 mg (tvrdé kapsuly) na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších z ťažkou alopeciou areata s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Litfulo v predmetnej indikácii v 07/2024.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva ritlecitinib (liek Litfulo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii z ťažkou alopeciou areata na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo ritlecitinib (liek Litfulo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ritlecitinib (liek Litfulo)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alopecia areata • MKCH-10²: L63.-. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí a dospelievajúci vo veku 12 rokov a starší na liečbu ťažkej alopecie areata. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať dospelým a dospelievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu ťažkej alopecie areata, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. • Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, ktorí nevykazujú žiadny dôkaz terapeutického prínosu po 36 týždňoch. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ). <p>MeSH³: Alopecia areata</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Ritlecitinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ritlecitinib je ireverzibilný inhibítor Janusovej kinázy (JAK) 3 a rodiny TEC kináz, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v imunitných a zápalových procesoch. Ritlecitinib inhibuje JAK a TEC kinázy blokovaním väzobného miesta pre adenosíntrifosfát, v dôsledku čoho má znižovať imunitnú odpoveď a spôsobiť opätovný rast vlasov u pacientov s ťažkou AA. • Ritlecitinib sa podáva vo forme tvrdých kapsúl perorálne jedenkrát denne v dávke 50 mg. Liečba sa má ukončiť po 36 týždňoch ak pacient nevykazuje známky terapeutického prínosu. <p>MeSH: Janus Kinase Inhibitors; Tyrosine Kinase Inhibitors</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Najlepšia podporná starostlivosť (z angl. best supportive care, BSC, nefarmakologická)</p> <p>Topické kortikosteroidy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroidy sú súborom viacerých liečiv, ktoré znižujú imunitnú odpoveď a zápalovú reakciu. V terapii AA sa používa napríklad prednizolón, klobetazol, betametazón a dexametazón. • Topické kortikosteroidy sa aplikujú denne na postihnuté miesta, minimálne po dobu troch mesiacov. Liečba by mala byť prerušená, ak po šiestich mesiacoch nedôjde k odpovedi. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov ťažkej alopecie areata na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Social Support; Glucocorticoids; Administration, Topical</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • Odpoveď na liečbu definovaná ako obnovenie rastu vlasov na hlave štandardne merané cez zlepšenie skóre straty vlasov na hlave SALT (z angl. Severity of Alopecia Tool) a obnovenie rastu rias a obočia. • PGI-C⁴ (z angl. Patient's Global Impression of Change) celkový dojem pacienta zo zmeny. <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁶</p>

⁴ PGI-C je dotazník, ktorý vyplňa pacient, v ktorom na sedemstupňovej škále (výrazné zlepšenie až výrazné zhoršenie) vyjadrí vlastný subjektívny dojem zo zlepšenia alebo zhoršenia svojej alopecie areata.

⁵ EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

⁶ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované relevantnými odbornými organizáciami a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷, SÚKL⁸).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁹, IQWiG¹⁰, CADTH¹¹, HAS¹², ZIN¹³).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁷ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁸ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹⁰ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹¹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹² [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹³ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.