

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

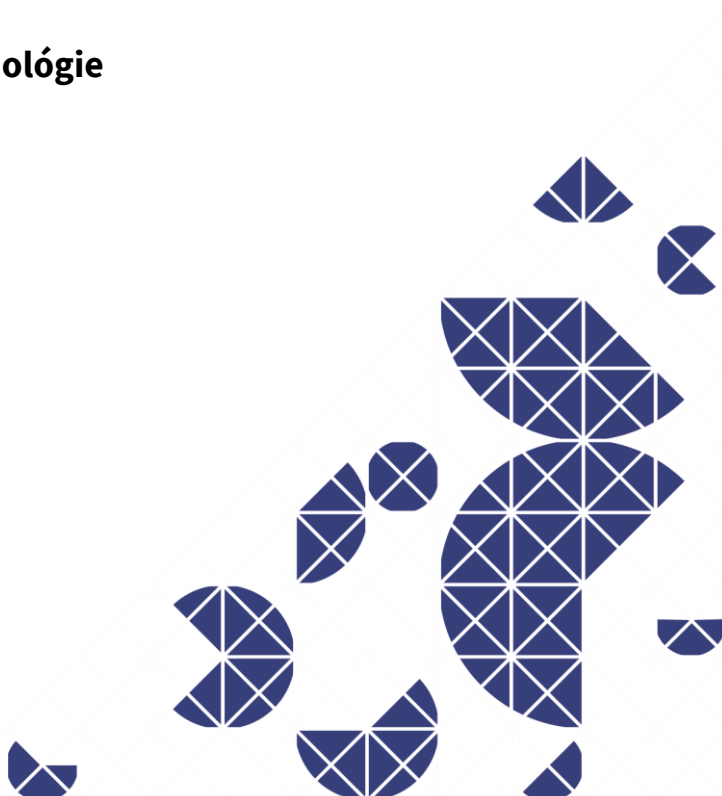
Číslo žiadosti:
33832

ATC skupina:
L04AF08

ŠÚKL kód:
4345E

Publikované dňa:
20.08.2024

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 73

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	18
3.4. Opis intervencie (B0001)	20
3.5. Registrácia technológie (A0020)	21
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	21
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	21
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	21
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	22
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	23
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)	24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	25
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	25
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	26
4.3. Výsledky účinnosti	29
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	31
4.5. Výsledky bezpečnosti	31
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	38
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	38
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	38
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	47
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	49
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	51
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	51
6.2. Základný scenár predložený DR	51
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	52
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	55
7.1. Etická analýza	55
7.2. Organizačné aspekty	56
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	56
7.4. Právne aspekty	57
8. Zdroje	59
9. Apendix	63
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	63
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	63
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	66
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	69
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	69

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Využitie vybraných liečiv na liečbu AA – počet pacientov na liečive za rok 2022 podľa dát NCZI – účet poistenca.	23
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	26
Tabuľka 4: Utility z dotazníka EQ-5D-5L zo štúdie ALLEGRO-2b/3 pre ramená RIT50 a PLA a rôzne stavy podľa skóre SALT.	30
Tabuľka 5: Hodnoty kvality života podľa stavov v základnom nastavení FEM.	44
Tabuľka 6: Hodnoty kvality života podľa stavov v nastavení podľa NIHO.	45
Tabuľka 7: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR.....	48
Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	49
Tabuľka 9: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	50
Tabuľka 10: Odvodenie počtu pacientov podľa DR.	51
Tabuľka 11: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky.	52
Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	52
Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	52
Tabuľka 14: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia.	53
Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	54
Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	54

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčenie vyjadrenia konsenzu európskych odborníkov o systémovej liečbe AA z roku 2024	20
Obrázok 2: Dizajn klinickej štúdie ALLEGRO-2b/3	27
Obrázok 3: Výsledky primárneho a sekundárnych kľúčových ukazovateľov štúdie ALLEGRO-2b/3.....	30
Obrázok 4: Súhrn AE v PLA kontrolovanej fáze štúdie ALLEGRO-2b/3.....	32
Obrázok 5: Súhrn AE počas celého trvania štúdie ALLEGRO-2b/3	33
Obrázok 6: Súhrn AE u pacientov užívajúcich 50 mg RIT po dobu 24 mesiacov.....	33
Obrázok 7: Štruktúra predloženého modelu	39

Použité skratky

AA	Alopecia areata
AASc	Alopecia areata scale - škála alopecie areata
	The Alopecia Areata Consensus of Experts - medzinárodný konsenzus odborníkov na alopecia areata
ACE	areata
AE	Adverse effects - nežiadúce udalosti
AT	Alopecia totalis
AU	Alopecia universalis
BSC	Best supportive care - najlepšia podporná starostlivosť
BVAL	OZ Bez vlásokv, ale s láskou
DER	Dermatológ
DR	Držiteľ registrácie
DSP	Disease specific programme - program špecifický pre ochorenie
EAG	External Assessment Group - Externá pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov NICE
EBA	Eyebrow assessment - hodnotenie obočia
EBM	Evidence-based medicine - medicína založená na dôkazoch

ELA	Eyelash assessment - hodnotenie rias
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level - Dotazník Európska kvalita života, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level - Dotazník Európska kvalita života, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede
EQ-5D-Y	European Quality of Life 5 Dimensions - Youth - Dotazník Európska kvalita života, verzia pre pacientov vo veku 12 - 17 rokov
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
ICUR	Incremental cost utility ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IGA	Investigator's global assessment - hodnotenie závažnosti investigátorom, konsenzus odborníkov
IO	Indikačné obmedzenie
IPLP	Individuálne pripravované liečivé prípravky
ITT	Intention to treat - populácia, ktorú bol úmysel liečiť
JAK	Janusova kináza
MeSH	Medical Subject Headings - nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PGI-C	Patient's global impression of change - celkový dojem pacienta zo zmeny
PLA	Placebo
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Quality-adjusted life year - rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomized cotrolled trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia
RDI	Relative dose intensity - relatívna intenzita dávky
RIT	Ritlecitinib
RIT10	Rameno štúdie ALLEGRO-2b/3, v ktorom pacienti užívali 10 mg ritlecitinibu denne
RIT200+30	Rameno štúdie ALLEGRO-2b/3, v ktorom pacienti užívali 200 mg a následne 30 mg ritlecitinibu denne
RIT200+50	Rameno štúdie ALLEGRO-2b/3, v ktorom pacienti užívali 200 mg a následne 50 mg ritlecitinibu denne
RIT30	Rameno štúdie ALLEGRO-2b/3, v ktorom pacienti užívali 50 mg ritlecitinibu denne
RIT50	Rameno štúdie ALLEGRO-2b/3, v ktorom pacienti užívali 50 mg ritlecitinibu denne
RWE	Real-world evidence - dôkazy získané v podmienkach reálnej klinickej praxe
SAE	Serious adverse effects - závažné nežiadúce udalosti
SALT	Severity of alopecia tool - nástroj závažnosti alopecie
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske liekové konzorcium
SPC	Summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
STAT	"Signal Transducer and Activator of Transcription" - rodina proteínov
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEAE	Treatment-emergent adverse effects - nežiadúce udalosti vyskytujúce sa počas liečby
TTO	Time trade-off – časový kompromis
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Litfulo v indikácii liečba ťažkej alopecie areata u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu, **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie **a požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie 30 × 50 mg, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 871 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný a zmenený text vyznačený tučným písmom, odstránený text je prečiarknutý):

- „Hradená liečba sa môže indikovať dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu ťažkej alopecie areata, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Kandidátmi na systémovú liečbu sú pacienti, u ktorých pri liečbe topickými kortikosteroidmi nedošlo k zlepšeniu stavu.**

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, ktorí ~~nevykazujú žiadny dôkaz terapeutického prínosu~~ po 36 týždňoch **nedosiahnu skóre SALT 20 alebo menej.**

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Alopecia areata (AA) je autoimunitné chronické zápalové ochorenie charakteristické vypadávaním vlasov, prípadne ostatného telesného ochlpenia. Ochorenie je charakteristické nepredvídateľným priebehom, často sa prejavuje obdobiami spontánnych remisí a relapsov. AA, hlavne v ťažkej forme, má výrazný negatívny dopad na psychické zdravie pacientov, ktorí často trpia depresiami a úzkosťou a môžu vyžadovať pomoc psychológa alebo psychiatra. AA vplýva aj na sociálne fungovanie pacientov, ktorí môžu byť kvôli svojmu vzhľadu vyčlenení zo spoločnosti. Ochorenie má dopad aj na ich blízkych ľudí, hlavne v prípade maloletých pacientov. V súčasnosti na Slovensku nie je na AA schválená žiadna možnosť systémovej liečby a Litfulo preto podľa klinického odborníka predstavuje pre pacientov a AA veľkú nádej.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **RIT** = ritlecitinib
- Komparátormi sú režimy:
 - **BSC** = najlepšia podporná starostlivosť (z angl. best supportive care)
 - **Topické kortikosteroidy**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Liečba RIT preukázala v klinickej štúdii ALLEGRO-2b/3 významné klinické prínosy v opätovnom raste vlasov a celkovom dojme zo zmeny u pacientov s ťažkou alopeciou areata. Prínos RIT bol porovnávaný oproti placebo (PLA), ktoré reprezentuje BSC v slovenskej klinickej praxi. **Dôkaz o účinnosti RIT voči komparátoru topické kortikosteroidy nie je k dispozícii, prínos nebol preukázaný.**

- **Po 24 týždňoch liečby bol primárny ukazovateľ štúdie skóre SALT ≤ 20 dosiahnutý u 23 % pacientov užívajúcich 50 mg RIT denne (RIT50) a u 1,5 % pacientov užívajúcich PLA. Odpoveď SALT ≤ 10 v 24. týždni dosiahlo 14 % pacientov užívajúcich RIT50 oproti 1,5 % v PLA ramene.** Liečba RIT preukázala významný prínos v opätovnom raste vlasov aj podľa ďalších ukazovateľov na báze skóre SALT.

- Klúčovým sekundárnym ukazovateľom štúdie bol celkový dojem pacienta zo zmeny (PGI-C z angl. Patient's global impression of change). **V 24. týždni dosiahlo na škále PGI-C stav „stredne zlepšené“ alebo „výrazne zlepšené“ 49 % pacientov užívajúcich RIT50 a 9 % pacientov užívajúcich PLA.**
- **RIT [REDACTED] v kvalite života oproti PLA.** Výsledky všetkých ukazovateľov kvality života zo štúdie ALLEGRO-2b/3 nie sú dostupné a v dostupných dátach chýbajú údaje o dospelujúcej populácii. [REDACTED].
- **Z pohľadu bezpečnosti bol v štúdiu ALLEGRO-2b/3 podobný výskyt nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events) u pacientov užívajúcich RIT50 (75 %) a PLA (71 %).** Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol vyšší v ramene s PLA (2 %), v ramene RIT50 sa počas kontrolovaného obdobia (24 týždňov) nevyskytla žiadna. Po skončení PLA kontrolovaného obdobia do 48. týždňa výskyt AE u pacientov užívajúcich RIT50 vzrástol na 85 % a závažných AE na 2 %. Počas celého trvania štúdie nedošlo k žiadnemu úmrtiu. Bezpečnostný profil bol konzistentný aj v rámci dlhodobého sledovania zo štúdie ALLEGRO-LT počas 24 mesiacov.
- Najväčšia neistota pri hodnotení klinického prínosu RIT spočíva v [REDACTED] a nedostupnosti všetkých dát o kvalite života zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Existuje tiež neistota o dlhobovej účinnosti a bezpečnosti RIT, keďže PLA kontrolované obdobie bolo obmedzené na 24 týždňov. Výsledky štúdie môžu byť skreslené výrazne vyšším zastúpením pacientov s Alopeciou totalis a Alopeciou universalis oproti praxi, ako aj nezaradením pacientov s ťažkou depresiou a samovražednými myšlienkami. Indikačné obmedzenie špecifikuje pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Nie je však jasné, do akej miery populácia zo štúdie spĺňa túto podmienku tak, ako bola definovaná NIHO v požadovanom znení indikačného obmedzenia, čo vnáša neistotu do externej validity štúdie.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liek Litfulo pri požadovanej výške úhrady 870,78 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol RIT ICUR voči BSC vo výške 39 157 €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60,6-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali výsledok RIT voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje RIT ICUR voči BSC vo výške 119-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc €/QALY. RIT dosahuje klinický prínos [REDACTED] QALY voči komparátoru BSC s inkrementálnymi nákladmi vo výške [REDACTED] €. **Aby bol liek Litfulo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] € za balenie 30 × 50 mg, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 870,78 €.**

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [REDACTED] %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva z krátko obdobia sledovania účinnosti RIT v klinickej štúdiu ALLEGRO-2b/3, na základe výsledkov ktorej bol projektovaný dlhodobý prínos RIT. Z dôvodu nedostupnosti klinických dát za dlhšie obdobie nemusia mať predpoklady, na základe ktorých bol prínos RIT modelovaný, klinickú hodnovernosť.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Litfulo v tretí rok od kategorizácie vo výške [REDACTED] mil. € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad na rozpočet je rovnaký ako vyššie uvedená úhrada VZP. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajov a použitých predpokladov pri výpočte cieľovej populácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Požadujeme doplniť indikačné obmedzenie o definíciu kandidátov na systémovú liečbu ako pacientov, u ktorých pri liečbe topickými kortikosteroidmi nedošlo k zlepšeniu stavu.** Voči komparátoru topické kortikosteroidy DR nedodal porovnanie účinnosti a bezpečnosti a prínos ani nákladová efektívnosť RIT voči topickým kortikosteroidom neboli preukázané. DR tiež nedefinoval, akí pacienti sú kandidátmi na systémovú liečbu. Pri navrhovanej definícii vychádzame z názoru klinického odborníka, podľa ktorého sú kandidátmi na systémovú liečbu pacienti, ktorí nereagovali na dostupnú liečbu, vrátane topických kortikosteroidov.
- **Požadujeme tiež zmeniť v indikačnom obmedzení podmienku ďalšieho hradenia liečby po 36. týždni na dosiahnutie skóre SALT 20 alebo menej.** Táto podmienka je v súlade s primárnym ukazovateľom štúdie ALLEGRO-2b/3 ako aj s predloženým farmako-ekonomickým modelom. V e-mailovej komunikácii DR s touto zmenou súhlasil.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	28.03.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	29.03.2024
Zverejnenie projektového protokolu	06.06.2024
Prerušenie konania č. 1	13.06.2024 - 12.07.2024 (12.06.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 12.07.2024)
Vydanie odporúčania	20.08.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	115 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alopecia areata • MKCH-10¹: L63.-. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí a dospievajúci 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 dospievajúcim 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>MeSH²: Alopecia areata</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<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>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Najlepšia podporná starostlivosť (z angl. best supportive care, BSC, nefarmakologická)</p> <p>Topické kortikosteroidy</p>

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<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>MeSH: Social Support; Glucocorticoids; Administration, Topical</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <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-C³ (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-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie.
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

³ PGI-C je dotazník, ktorý vyplní pacient, v ktorom na sedemstupňovej škále (výrazné zlepšenie až výrazné zhoršenie) vyjadrí vlastný subjektívny dojem zo zlepšenia alebo zhoršenia svojej alopecie areata.

⁴ [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.

Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁵
--	--

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované AAD⁶ a konsenzom európskych odborníkov a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷, SMC⁸)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SMC).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

⁵ 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.

⁶ AAD z angl. American Academy of Dermatology

⁷ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁸ SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 15.5.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE a SMC.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol dňa 21.5.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (DD) a kontrolované vedúcimi (NK, LŠ) a supervízormi (FT, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 6.6.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (6.6.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Bol oslovený zástupca Slovenskej dermatovenerologickej spoločnosti, hlavný odborník pre dermatovenerológiu a krajskí odborníci pre dermatovenerológiu Nitrianskeho a Banskobystrického kraja. Do hodnotenia sa zapojil jeden odborník.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 9.5.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili dve organizácie: OZ Bez vlásokov, ale s láskou a Asociáciu na ochranu práv pacienta. Do hodnotenia sa zapojilo OZ Bez vlásokov, ale s láskou.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Alopecia areata (AA, kód medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10): L63.-) je autoimunitné chronické zápalové ochorenie postihujúce vlasové folikuly. Pri AA je charakteristické vypadávanie vlasov, prípadne ostatného telesného ochlpenia. Príčina vzniku ochorenia nie je úplne objasnená, no predpokladá sa dysregulácia viacerých dráh zapojených do imunitnej odpovede vplyvom vonkajších aj genetických faktorov. Dôsledkom toho vlasové folikuly strácajú svoje imunitné privilégium a stávajú sa náchylné na autoimunitný atak sprostredkovaný prevažne T-lymfocytmi a cytokínmi, vedúci k vypadnutiu vlasu [2, 3].

Priebeh ochorenia AA je vysoko nepredvídateľný a často zahŕňa spontánne remisie a relapsy. Strata vlasov pri AA nastáva najčastejšie v diskretných oválnych ložiskách na povrchu hlavy. Podľa počtu ložísk (jedno alebo viacero) sa AA delí na unilokulárnu alebo multilokulárnu. Forma AA lokalizovaná na stranách a zadnej časti hlavy sa označuje ako ophiasis. Pokročilá forma AA, kedy dochádza ku kompletnej strate vlasov na hlave sa označuje ako alopecia totalis (AT, MKCH-10: L63.0). Alopecia universalis (AU, MKCH-10: L63.1) označuje úplnú stratu všetkého ochlpenia na tele. Medzi ďalšie typy ochorenia patrí difúzna AA, kedy dochádza k vypadávaniu vlasov po celom povrchu hlavy, alebo alopecia barbae, ktorá postihuje len ochlpenie brady u mužov. V niektorých prípadoch postihuje AA aj nechty [1, 2]. Ťažká AA je zväčša definovaná ako $\geq 50\%$ strata vlasov.

AA postihuje v približne rovnakej miere mužov aj ženy. Nástup ochorenia prebehne najčastejšie do štyridsiateho roku života (v 82,6 – 88 % prípadov) a do 20. roku života prebehne v 40,2 % prípadov. Prevalencia u detí je vyššia ako medzi dospelými [2] a priemerný vek nástupu AA u detí sa udáva medzi piatym a desiatym rokom života [4]. Prevalencia AA v populácii sa odhaduje okolo 0,2 % a má stúpajúcu tendenciu [5]. Podľa niektorých odhadov je celoživotná incidencia AA v populácii až 2 % [2, 4, 6].

Rizikové faktory ochorenia [4, 6, 7]

Medzi rizikové faktory AA patrí výskyt atopie (11 – 38,2 % pacientov [4]), iných autoimunitných ochorení, ako napríklad vitiligo či lupus erythematosus ako aj iné komorbidity ako metabolický syndróm, infekcia *Helicobacter pylori*, poruchy štítnej žľazy, anémia spôsobená nedostatkom železa a nedostatok vitamínu D. Prítomnosť iných autoimunitných ochorení, ako aj nízky vek nástupu AA sú tiež faktory, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť ťažkej formy ochorenia, vrátane AT alebo AU [4]. Rodinná anamnéza AA či iných autoimunitných ochorení má rovnako negatívny vplyv na prognózu ochorenia. Bolo tiež identifikovaných 139 jednonukleotidových polymorfizmov asociovaných s výskytom AA, predovšetkým v oblastiach genómu súvisiacich s reguláciou imunitnej odpovede [8].

Častými komorbiditami pacientov s AA sú psychiatrické problémy ako depresia či úzkosť, avšak život so stigmou tohto ochorenia sám často tieto problémy spôsobuje. Incidencia ťažkej depresie pri pacientoch s AA je 8,8 %, oproti 1,3 – 1,5 % v bežnej populácii [9], avšak približne u polovice pacientov bola psychiatrická diagnóza prítomná pred nástupom AA [4, 9]. Úzkosť alebo stres sú často označované za možný spúšťač AA [10]. Medzi ďalšie environmentálne rizikové faktory ktorých vplyv však nebol dostatočne preskúmaný sa radia infekcie, hormonálne fluktuácie či vakcinácie.

Závažnosť a symptómy [1, 2]

Najčastejším symptómom AA je vypadávanie vlasov alebo iného ochlpenia v charakteristických oválnych ložiskách, prípadne po stranách a na zadnej časti hlavy (ophiasis), alebo difúzne. Koža na týchto miestach je hladká a bez príznakov zápalu alebo jazvenia. Charakteristickým znakom AA je tiež prítomnosť tzv. výkričníkovitých vlasov na periférii ložísk (vlas najtenší pri pokožke hlavy). Ak AA zasahuje nechty (okolo 30 % prípadov) prejavuje sa formou priehlbín a rýh na nechtoch. Ochorenie prebieha väčšinou bez bolesti alebo iných subjektívnych príznakov, niektorí pacienti udávajú pálenie či podráždenie pokožky pred nástupom ochorenia [1]. Medzi možné symptómy AA patria aj degeneratívne zmeny sietnice oka [11], či sluchová dysfunkcia [12].

Priebeh ochorenia AA je vysoko nepredvídateľný a často zahŕňa spontánne remisie a relapsy. U 30 – 50 % pacientov dochádza k spontánnej remisii v prvom roku po nástupe ochorenia, avšak v dlhodobom horizonte sa symptómy vrátia v 100 % prípadov [3]. V priebehu života môžu pacienti zažiť niekoľko období vypadávania a následného dorastania vlasov. Tieto epizódy môžu mať charakter krátkodobý alebo chronický, ak pretrvávajú dlhšie ako 12 mesiacov. V niektorých prípadoch môže dochádzať k vypadávaniu vlasov z jedného ložiska a súčasného rastu v ložisku inom (retikulárna AA). Aj vplyvom tejto nepredvídateľnosti má AA výrazný negatívny vplyv na kvalitu života a psychické zdravie pacientov, predovšetkým v ťažkom štádiu ochorenia, a môže prispieť k vývoju psychiatrických diagnóz [13, 14]. Pacienti z ťažkou AA okrem depresie a úzkosti zažívajú aj problémy so spánkom, znížené sebavedomie a ťažkosti v každodenných aktivitách [14]. Hoci samotná AA nie je priamo asociovaná so zvýšeným rizikom úmrtnosti, pacienti s AA majú vyššie riziko úmrtnosti ako dôsledok psychiatrických chorôb, sebapoškodzovania či fajčenia [15].

Prognóza ochorenia je ťažko predpovedateľná. Hlavný prognostický faktor je miera straty vlasov, stav AT, alebo AU. Medzi negatívne prognostické ukazovatele sa radí skorý nástup ochorenia, postihnutie nechtovej, obočia, alebo rias, rodinná anamnéza AA alebo prítomnosť iného autoimunitného ochorenia [1, 2, 6, 16]. U približne 14 – 25 % pacientov s ľahšou formou ochorenia sa vyvinie AT alebo AU [6]. Prognóza pri difúznej forme je lepšia ako pri forme ložiskovej [2].

Podľa občianskeho združenia Bez vláskov, ale s láskou (BVAL) združujúceho pacientov s AA má ochorenie vážny dopad na sebavedomie pacienta a jeho akceptáciu v spoločnosti a ovplyvňuje aj jeho blízkych ľudí. Kvôli vzhľadu ako dôsledok AA môže dôjsť k vyčleneniu pacienta zo spoločnosti, prípadne k strate zamestnania. V prípade školopovinných pacientov môže dôjsť k šikane a depresii, dôsledkom čoho môže byť rozhodnutie o výučbe z domu, čo vyzaduje stálu starostlivosť rodiča.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Kvôli nepredvídateľnému a často asymptomatickému charakteru ochorenia neexistuje jedno štandardné meradlo závažnosti AA. Údaje o závažnosti ochorenia sú z toho dôvodu obmedzené [17]. Najpoužívanejšou objektívnou škálou miery závažnosti AA v klinických skúškach je skóre SALT (z angl. Severity of alopecia tool), ktoré vyjadruje percentuálnu stratu vlasov na hlave vyhodnotenú lekárom pri vizuálnej kontrole (100 – úplná strata vlasov na hlave, 0 – žiadna strata vlasov na hlave). **Podľa SALT skóre** sa dá na základe konsenzu odborníkov (IGA z angl. Investigator's Global Assessment) závažnosť AA rozdeliť do nasledujúcich kategórií (Tabuľka 1) [18]:

Tabuľka 1: Závažnosť AA podľa konsenzu IGA – SALT skóre

SALT skóre	Závažnosť AA
0	Žiadna strata vlasov
1 až 19	Mierna AA
20 až 49	Stredne ťažká AA
50 až 94	Ťažká AA
95 až 100	Veľmi ťažká AA

Zdroj:[18]

SALT skóre však neberie do úvahy postihnutie ochlpenia iných častí tela, nechtov, psychický či funkčný stav pacienta ani ďalšie faktory. Alopecia areata scale (AASc) je škála navrhnutá na využitie v klinickej praxi, ktorá v prípade ľahkej (strata vlasov na hlave 20 % a menej) a stredne ťažkej AA (20 – 50 % strata vlasov na hlave) zohľadňuje aj ďalšie parametre ochorenia ako postihnutie obočia a rias, nedostatočná odpoveď po 6 mesiacoch liečby, rýchly postup ochorenia na základe testu potiahnutia vlasov, negatívny vplyv na psychosociálne fungovanie a to zvýšením skóre závažnosti o jeden stupeň. **Podľa AASc je ťažká AA definovaná ako 50 – 100% strata vlasov na hlave bez ohľadu na iné faktory** [19].

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Medzinárodné odporúčania opísané v tejto kapitole vychádzajú zo stanoviska medzinárodného konsenzu odborníkov ACE (z angl. The Alopecia Areata Consensus of Experts) z roku 2020 a odporúčaní UpToDate z roku 2024. Lekárska prehliadka spolu so zvážením anamnézy pacienta je vo väčšine prípadov dostačujúca na diagnózu AA [16, 20]. Pri posudzovaní anamnézy pacienta je potrebné zväžiť vek nástupu a trvanie epizódy straty vlasov a iných príznakov ako aj možné epizódy v minulosti, anamnézu iných autoimunitných či zápalových ochorení a rodinnú anamnézu pacienta. Pri lekárskej prehliadke by malo dôjsť k dôslednému vizuálnemu vyšetreniu vlasov a pokožky hlavy a iných ochlpených častí tela. Typické znaky pre AA viditeľné pri vizuálnom vyšetrení sú hladká, nezjazvená pokožka v oválnych ložiskách vypadávania vlasov, prítomnosť výkričnikovitých vlasov a prítomnosť folikulárnych pórov v oblastiach bez vlasov. Aktívne vypadávanie vlasov sa dá potvrdiť vykonaním Sabouradovho manévru (test potiahnutia vlasov). Pri uchopení 50 – 60 vlasov a potiahnutí v smere rastu miernou silou by sa pri AA mali vlasy ľahko uvoľňovať [1, 2, 20]. Vizuálne vyšetrenie by malo zahŕňať aj vyšetrenie nechtov.

Trichoskopia (dermatoskopia vlasov a pokožky hlavy) môže pomôcť pri diagnostike AA. Medzi najčastejšie trichoskopické nálezy pri AA patria žlté bodky (rozťahnuté folikulárne otvory naplnené mazom), hlavne pri vážnejších formách ochorenia, čierne bodky (pozostatky zlomených vlasov), krátke, jemné vlasy bez pigmentácie, vlasy z rozšíreným koncom, zlomené vlasy a krátke stočené vlasy. Trichoskopická diagnóza by nemala byť založená len na náleze jedného znaku, ale na prítomnosti viacerých nálezov [21]. Trichogramy vytrhnutých vlasov nie sú podľa konsenzu ACE nápomocné pri diagnostike AA [16].

Biopsia sa v diagnostike AA používa pri pacientoch, pri ktorých nie je diagnóza zrejماً ani po dôslednej prehliadke, napríklad pri podozrení na difúznú formu AA, ktorú je ťažké rozlíšiť od iných príčin rednutia vlasov, alebo pri osamelom ložisku neodpovedajúcom na liečbu [16]. Vzorka kože na histologické vyšetrenie sa odoberá z okraja aktívneho ložiska [20]. Cieľom biopsie je identifikácia charakteristického histologického profilu v okolí folikulov pri AA.

Diferenciálna diagnostika sa používa zriedka. Ochorenia, ktoré by mali byť pri diferencovaní zvážené sú napríklad trichotilománia a tinea capitis pri ložiskovej forme, alebo telogénne effluvium a ženská plešatosť pri forme difúznej [2, 20].

Štandardné národné diagnostické postupy vydané Ministerstvom zdravotníctva SR (MZ SR) nie sú v súčasnosti dostupné [22].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Klinický odborník vo svojom vstupe uviedol, že na diagnostiku AA sa používa klinický obraz pacienta. Za pacientov s ťažkou AA považuje odborník pacientov so stratou viac ako 50 % vlasov na hlave alebo menej ako 50 % vlasov na hlave, ak súčasne došlo k strate obočia a rias.

Podľa dostupných zdrojov je klinická prax v diagnostike AA na Slovensku podobná praxi a odporúčaniam v zahraničí. Diagnózy sa vykonávajú lekárskou kontrolou a zvážením anamnézy pacienta, prípadne trichoskopiou. Okrem štandardných postupov sa odporúča tiež vykonať imunologické vyšetrenie na IgE, CD4/CD8 a protilátky proti štítnej žľaze a vlasovým folikulom [1]. Biopsia pri diagnostike AA v slovenskej praxi nebola v dostupných zdrojoch spomenutá.

BVAL uviedlo, že pacient pri diagnostike absolvuje niekoľko odborných vyšetrení u špecialistov (dermatológ, psychológ, endokrinológ, ORL a i.), v závislosti od pridružených diagnóz, čo môže zaberať aj 6 mesiacov od prejavu prvých príznakov.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Nefarmakologický manažment pacienta

Podľa odporúčaní UpToDate z roku 2024 [23] v prvom kroku v manažmente pacienta s diagnózou AA musí pacient spolu s ošetrojúcim lekárom vykonať rozhodnutie, či podstúpi alebo nepodstúpi liečbu na základe informácií o priebehu a prognóze ochorenia, dôsledného zvážením rizík a benefitov liečby, a svojich vlastných preferencií. Dôležitou súčasťou manažmentu pacienta s AA je poskytnutie psychosociálnej podpory, kvôli výrazne negatívnemu vplyvu tohto ochorenia na kvalitu života a duševné zdravie. Ošetrojúci lekár by mal poskytnúť citlivú a podpornú komunikáciu. Prospešné pre psychologický stav pacienta vie byť zapojenie do podporných patientskych skupín. Potrebný môže byť aj vstup psychológa alebo psychiatra. Dôležitú úlohu pri AA zohrávajú aj možnosti kozmetických úprav adresujúce stratu vlasov na hlave, obočia alebo rias. Tieto možnosti zahŕňajú kranálne protézy (parochne), príčesky, prípravky navodzujúce dojem hustejších vlasov, holenie hlavy, umelé riasy, okuliare, tetovanie obočia a iné [7, 23]. K nefarmakologickému manažmentu ochorenia patria aj alternatívne spôsoby liečby AA, ako fotochemoterapia, liečba excimerovým laserom, injekciá plazmy obohatenej o krvné doštičky do kože postihnutej AA [7, 23], prípadne kryoterapia [3].

U mladších pacientov alebo v prípade malého počtu ložísk prítomných menej ako jeden rok je možné zvoliť stratégiu wait-and-see a čakať, či nedôjde k spontánnej remisii ochorenia. Vyjadrenie konsenzu európskych odborníkov o systémovej liečbe AA z roku 2024 stratégiu wait-and-see neodporúča [24].

Farmakologický manažment pacienta

Podľa konsenzu európskych odborníkov z roku 2024, odporúčaní UpToDate aj Americkej dermatologickej akadémie (AAD z angl. American Academy of Dermatology) z roku 2023 bežné spôsoby liečby zahŕňajú väčšinou **off-label použitie kortikosteroidov** [17, 23, 24, 25]. Podľa UpToDate [23] a AAD [25] sa liečebný postup v prvotnej terapii líši podľa stavu a závažnosti ochorenia a veku pacienta.

Pri ľahšej forme ochorenia (< 50 % strata vlasov) sa pre deti do 10 rokov odporúča **terapia topickými kortikosteroidmi** na miesta bez vlasov. U starších pacientov s obmedzenou stratou vlasov v ložiskách (< 50 %) je odporúčaná injekčná aplikácia kortikosteroidov do ložísk straty vlasov opakovaná každých 4 až 6 týždňov.

Opätovný rast vlasov býva pozorovaný do troch mesiacov od začatia liečby. Vhodnými kandidátmi na tento typ liečby sú pacienti s menej ako 25 % stratou vlasov na hlave, kvôli vysokému počtu injekcií, ktoré by vyžadovala liečba pokročilejšej formy AA. V prípade zlej tolerancie intralezionálnych injekcií je možné použitie topických kortikosteroidov aj u pacientov starších ako 10 rokov. Pri postihnutí obočia alebo brady sa preferuje použitie menej potentných kortikosteroidov. Ako podporná alebo adjuvantná terapia sa odporúča topická aplikácia malých dávok minoxidilu. AAD tiež uvádza použitie antralínu na liečbu obmedzenej AA [25].

V prípade pri ťažkej straty vlasov (> 50 %) sa podľa UpToDate a AAD odporúča **topická imunoterapia** (aplikácia silného kontaktného alergénu ako napr. difenylcyklopropenón alebo dibutylester kyseliny kvadrátovej) aplikovaná jedenkrát týždenne dermatológom na postihnutú oblasť do úplného dorastenia vlasov alebo 6 mesiacov ak nedôjde k odpovedi na liečbu [23, 25] alebo **systémová terapia**. Ako podporná terapia pri výraznej strate vlasov sa používajú intralezionálne alebo topické kortikoidy.

Podľa konsenzu európskych odborníkov o systémovej liečbe AA z roku 2024 sú za kandidátov na systémovú liečbu považovaní všetci pacienti so SALT skóre väčším alebo rovným 20. Systémová liečba kortikosteroidmi sa tiež odporúča ako iniciačná liečba pre pacientov s AA aktívnou menej ako šesť mesiacov bez predchádzajúcej liečby [24].

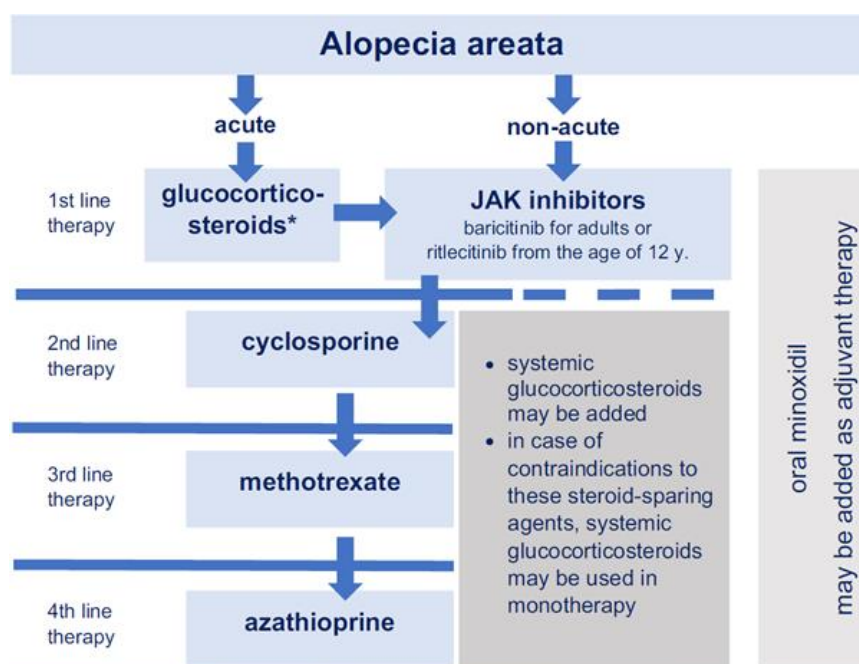
Jediné lieky indikované a registrované Európskou liekovou agentúrou (EMA) na liečbu AA sú **inhibítory Janusovej kinázy (JAK)** baricitinib a ritlecitinib [24]. Použitie baricitinibu alebo ritlecitinibu pri dospelých pacientoch a ritlecitinibu pri deťoch vo veku 12 rokov a starších sa všeobecne odporúča ako prvá voľba systémovej liečby v prípade výraznej straty vlasov (> 50 %) [23, 24, 25]. Baricitinib podľa SPC sa užíva perorálne, pri odporúčanej dávke 4 mg raz denne. Po dosiahnutí požadovanej odpovede a trvalej kontroly ochorenia treba zvážiť zníženie dávky na 2 mg denne. Dávka 2 mg denne sa odporúča aj pre pacientov s vyšším rizikom kardiovaskulárnych chorôb, pacientov starších 65 rokov a pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami. Po dosiahnutí stabilnej odpovede sa odporúča pokračovať v liečbe aspoň niekoľko mesiacov [26]. Odporúčaná dávka ritlecitinibu pre dospelých a dospievajúcich vo veku rokov a starších je 50 mg denne aplikovaných perorálne [27]. Liečba baricitinibom aj ritlecitinibom sa odporúča ukončiť, ak nedôjde k odpovedi ani po 36 týždňoch liečby.

Liečba systémovými glukokortikoidmi nasledovaná liečbou JAK inhibítormi alebo topickou imunoterapiou sa v niektorých prípadoch odporúča na spomalenie rýchlej straty vlasov [23]. Liečba systémovými glukokortikosteroidmi v monoterapii sa pri ťažkej AA odporúča len v prípadoch, ak je kombinovaná liečba nemožná alebo kontraindikovaná [24]. V prípadoch, že sú JAK inhibítory nedostupné, alebo nedošlo k odpovedi na prvotnú liečbu, odporúča sa podľa UpToDate a konsenzu európskych odborníkov systémová liečba imunosupresívami cyklosporínom, metotrexátom alebo azatioprínom v monoterapii alebo v kombinácii s glukokortikosteroidmi. Podľa konsenzu európskych odborníkov väčšina autorov odporúča skôr použitie cyklosporínu než metotrexátu, no odporúčanie UpToDate naopak preferuje využitie metotrexátu, kvôli vysokej miere vážnych nežiaducich účinkov pri cyklosporíne. Odporúčanie UpToDate tiež pre ďalšie línie liečby uvádza iné JAK inhibítory, monoklonálnu protilátku dupilumab, alebo antralín. Liečivá metotrexát a azatioprín však nie sú na Slovensku indikované na liečbu AA [17, 28]. Cyklosporín sa môže indikovať pri ťažkých autoimunitných chorobách [28].

Za cieľ v terapii stredne ťažkej a ťažkej AA sa podľa konsenzu európskych odborníkov pokladá dosiahnutie skóre SALT 20 a nižšie. Odporúčania európskych odborníkov pri terapeutickom postupe schematicky zhrňuje Obrázok 1, avšak liečebný plán sa pri každom pacientovi stanovuje individuálne [24].

Štandardné národné terapeutické postupy vydané MZ SR nie sú v súčasnosti dostupné [22].

Obrázok 1: Odporúčenie vyjadrenia konsenzu európskych odborníkov o systémovej liečbe AA z roku 2024



Zdroj: [24]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa klinického odborníka neexistujú národné štandardné postupy pre liečbu AA. V klinickej praxi sa používajú lokálne kortikosteroidy, balneo PUVA terapia a v ťažkých prípadoch celkové kortikosteroidy.

Podľa BVAL sú pacienti primárne v starostlivosti dermatológa, prípadne iných špecialistov podľa pridružených diagnóz. Používané lieky sú tiež závislé od diagnóz, veku pacienta a iných faktorov. Niektorí pacienti podstupujú fotochemoterapiu alebo kryoterapiu, niektorí sú bez liečby.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Ritlecitinib (RIT)

Liečivo RIT v lieku Litfulo je ireverzibilným selektívnym inhibítorom JAK3 a tyrozín-proteín kináz rodiny TEC. JAK a TEC sú nереceptorové tyrozín kinázy, zapojené do bunkovej signalizácie. JAK prenášajú cytokínmi sprostredkovaný signál z bunkových receptorov fosforyláciou a aktiváciou transkripčných faktorov rodiny STAT (z angl. Signal Transducer and Activator of Transcription), ktoré sa podieľajú na regulácii procesov ako bunková imunita alebo proliferácia. Špeciálne kináza JAK3 zohráva významnú úlohu vo vývine imunitných buniek. Inhibícia kináz rodiny TEC vedie napríklad k inhibícii cytolytickej funkcie CD8⁺ T-lymfocytov a NK buniek [29]. Signálne dráhy JAK-STAT a dráhy sprostredkované TEC kinázami sa podieľajú na zápalových procesoch a patogenéze AA, aj keď presný mechanizmus nie je objasnený [27]. RIT 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 [30]. Od ostatných JAK inhibítorov sa RIT odlišuje dodatočnou selektivitou pre kinázy rodiny TEC a špecifitou pre JAK3, oproti JAK1 a JAK2, čo má viesť k inhibícii užšieho spektra cytokínových signálnych dráh.

Liek Litfulo sa podáva perorálne vo forme tvrdých kapsúl obsahujúcich 50 mg RIT jedenkrát denne. Pomer prínosu a rizika liečby sa má na individuálnej báze pravidelne prehodnocovať a ak po 36 týždňoch pacienti nevykazujú žiadny dôkaz terapeutického prínosu, má sa zvážiť ukončenie liečby [27]. DR v žiadosti uvažuje dávkovanie v súlade so Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of product characteristics).

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Litfulo bol v predmetnej indikácii registrovaný na európskej úrovni 15.9.2023 [31]. Liek nemá orphan dezináciu – liek nie je určený na liečbu ojedinelého ochorenia [32].

Podľa SPC je liek Litfulo indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu ťažkej alopecie areata [27].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Litfulo na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal. Liek nie je ani bežne hrađený nad rámec kategorizácie [33, 34, 35].

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence; NICE) v 03/2024 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie lieku Litfulo pre liečbu ťažkej AA u pacientov vo veku 12 rokov a starších. NICE podmieňuje úhradu poskytnutím dodatočnej zľavy [36].

Česko

Litfulo nie je v predmetnej indikácii v ČR hrađený [37]. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v minulosti nehodnotil a ani aktuálne nehodnotí Litfulo v predmetnej indikácii.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie lieku Litfulo 50 mg tvrdé kapsuly 30x50 mg na perorálne podanie vo výške 870,78 €, čo nepredstavuje zľavu oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární odvodenej z úradne určenej ceny lieku. DR navrhuje spôsob úhrady lieku I (liek, ktorému nie je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe VZP).

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu ťažkej alopecie areata, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ďalšia liečba nie je hrađenou liečbou u pacientov, ktorí nevykazujú žiadny dôkaz terapeutického prínosu po 36 týždňoch.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).“

Stanovisko k adekvátnosti požadovaného indikačného obmedzenia

Na základe chýbajúceho porovnania s topickými kortikosteroidmi, ktoré sme identifikovali ako relevantný komparátor (kapitola 3.9) požadujeme zmeniť znenie IO tak, aby definovalo kandidátov na systémovú liečbu ako pacientov, u ktorých pri liečbe topickými kortikosteroidmi nedošlo k zlepšeniu stavu. Táto zmena zároveň adresuje chýbajúcu definíciu kandidátov na systémovú liečbu zo strany DR. Pri tejto zmene vychádzame z názoru klinického odborníka, podľa ktorého sú pacienti vhodní na systémovú liečbu tí, ktorých vypadávanie vlasov nereaguje na dostupnú liečbu (lokálne kortikosteroidy, balneo PUVA terapia).

DR navrhované znenie IO je zúžené v porovnaní s indikáciou uvedenou v SPC, keďže špecifikuje pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu a zahŕňa prehodnotenie liečby po 36 týždňoch.

Na základe údajov z farmako-ekonomického modelu dodaného DR a e-mailovej komunikácie s DR navrhujeme

úpravu znenia IO, v ktorom by ďalšie hradenie liečby po 36. týždni bolo podmienené dosiahnutím skóre SALT 20 alebo menej. V e-mailovej komunikácii DR s týmto návrhom súhlasil. Podrobnú diskusiu a odôvodnenie tejto úpravy uvádzame v kapitole 5.2.4.

Znenie IO podľa NIHO:

„Hradená liečba sa môže indikovať dospelým a dospelujúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu ťažkej alopecie areata, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Kandidátmi na systémovú liečbu sú pacienti, u ktorých pri liečbe topickými kortikosteroidmi nedošlo k zlepšeniu stavu.**

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, ktorí po 36 týždňoch **nedosiahnu skóre SALT 20 alebo menej.**

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).“

Podľa klinického odborníka nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantné komparátory:

- **topické kortikosteroidy,**
- **najlepšiu podpornú starostlivosť (z angl. best supportive care, BSC).**

DR vo svojej žiadosti navrhuje ako komparátor iba BSC pozostávajúcu z monitorovania pacientov a pravidelných kontrol u dermatovenerológa. Liečba topickými kortikosteroidmi bola identifikovaná ako relevantný komparátor z dôvodu spotreby v klinickej praxi. Podrobná diskusia k výberu komparátorov je uvedená nižšie.

Topické kortikosteroidy

Kortikosteroidy sú trieda steroidných hormónov a ich syntetických analógov. V organizme sú schopné prechádzať dovnútra buniek, kde sa viažu na intracelulárne receptory a následne ovplyvňujú génovú expresiu, čím sa podieľajú na regulácii širokej škály procesov, ako napríklad imunitná a stresová odpoveď alebo zápal [38]. Pri liečbe AA majú kortikosteroidy znižovať aktivitu imunitného systému a potlačiť zápal, čím majú spôsobiť opätovný rast vlasov. Pre použitie preferovaných kortikosteroidov a ich dávok na liečbu AA neexistuje konsenzus a sú používané off-label [17]. Medzi odporúčané topické kortikosteroidy na liečbu AA podľa UpToDate a iných zdrojov [2, 3, 7, 23] sa radí hlavne klobetazol, dexametazón alebo betametazón vo forme masti, krému, roztoku alebo peny. Väčšinou sa odporúča aplikácia 1 až 2-krát denne na postihnuté miesta minimálne po dobu troch mesiacov. Liečba by mala byť prerušená ak po šiestich mesiacoch nedôjde k odpovedi na liečbu [2, 3, 7, 23, 39].

BSC

BSC v slovenskej klinickej praxi pri absencii farmakologickej liečby pozostáva najmä z monitorovania zdravotného stavu pacienta a nefarmakologickej liečby.

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

S výberom komparátorov navrhnutým DR nesúhlasíme. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Súhlasíme s výberom BSC ako komparátora, ktorá zahŕňa nefarmakologickú liečbu a pravidelné monitorovanie stavu pacienta. Za súčasť BSC nepovažujeme kraniálne protézy, ktoré nie sú na Slovensku hradené z prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) [40].
- Podľa klinického odborníka sa v súčasnej klinickej praxi na liečbu AA používajú lokálne kortikosteroidy, balneo PUVA terapia a v ťažkých prípadoch celkové kortikosteroidy.
- V súlade s metodickou príručkou MZ SR môže byť za relevantný komparátor považovaný aj neregistrovaný liek alebo off-label liek, pokiaľ existuje dostatok klinických dát odôvodňujúcich jeho použitie v klinickej praxi.
- Sieťová metaanalýza monoterapií na AA [41] ukázala štatisticky významne lepšie výsledky topických kortikosteroidov v liečbe stredne ťažkej až ťažkej AA v porovnaní s placebo, ktoré reprezentuje BSC

v slovenskej klinickej praxi (kapitola 254). Limitáciou tohto porovnania je nejasná definícia stredne ťažkej až ťažkej AA ako aj chýbajúce porovnanie len voči ťažkej AA.

- Hodnotené liečivo je indikované pre ťažkú AA. Epidemiologické údaje o pacientoch z ťažkou AA aj podľa DR nie sú k dispozícii, preto DR založil odhad tejto populácie na údajoch o pacientoch s AU a AT.
- Topické kortikosteroidy sú podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o spotrebe liekov za rok 2022 [42] druhá najpočetnejšia liečba pre pacientov s AU a AT (440 pacientov, Tabuľka 2) hneď po neznámej liečbe (547 pacientov).
- Vysoká početnosť spotreby neznámej liečby v údajoch NCZI vnáša neistotu do použitia týchto dát pre určenie komparátora, avšak máme za to, že ide o špecifickú liečbu pripravenú priamo v lekárňach (tzv. IPLP - individuálne pripravované liečivé prípravky) a iná liečba by nebola evidovaná pod týmto kódom. Tieto prípravky pravdepodobne taktiež obsahujú kortikosteroidy na lokálne použitie.
- Najčastejšie hradenými topickými kortikosteroidmi pre pacientov s AU a AT sú prednizolón (358 pacientov), betametazón (49 pacientov) a klobetazol (16 pacientov).
- Topické kortikosteroidy sú taktiež podľa údajov NCZI najpoužívanejšia liečba pre pacientov s akoukoľvek formou AA (3270 liečených pacientov, Tabuľka 2).
- Iné JAK inhibítory nie sú na Slovensku v indikácii AA kategorizované. Podľa údajov NCZI má baricitinib minimálne použitie v praxi (Tabuľka 2). Ostatné registrované JAK inhibítory (abrocitinib, filgotinib, upadacitinib, tofacitinib, ruxolitinib) neboli v indikácii AA použité vôbec.
- Pred dostupnosťou JAK inhibítorov ako možnosti liečby AA boli podľa celosvetového konsenzu ACE kortikosteroidy, vrátane topických kortikosteroidov, odporúčané ako prvá možnosť v prvej línii liečby AA, vrátane ťažkej a chronickej AA [43].
- Z dôvodu nedostupnosti iných JAK inhibítorov, medzinárodných odporúčaní a vysokej spotrebe v klinickej praxi pri liečbe AA na Slovensku považujeme topické kortikosteroidy za relevantný komparátor.
- Z príčin uvedených vyššie sme DR vyzvali na doplnenie porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti RIT voči komparátoru topické kortikosteroidy. DR v odpovedi na výzvu toto porovnanie nedodal.
- Na základe chýbajúceho porovnania voči topickým kortikosteroidom NIHO podmieňuje kategorizáciu lieku Litfulo zmenou IO, ktorá je popísaná v časti 3.8.

Tabuľka 2: Využitie vybraných liečiv na liečbu AA – počet pacientov na liečive za rok 2022 podľa dát NCZI – účet poistenca.

Liečivo	Počet pacientov liečených za rok 2022 – všetky typy AA	Počet pacientov liečených za rok 2022 – AT a AU
Cyklosporín	47	10
Azatioprín	21	4
Metotrexát	1	0
Baricitinib	1	1
Systémové kortikosteroidy	106	19
Topické kortikosteroidy	3270	440

Zdroj: [42]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory imunosupresíva (cyklosporín, metotrexát, azatioprín), iné JAK inhibítory (baricitinib), systémové kortikosteroidy, iné molekuly (minoxidil, antralín) ani kraniálne protézy.

Imunosupresíva cyklosporín, metotrexát, azatioprín

Tieto liečivá sú na liečbu AA odporúčané, ale až v ďalších líniiach liečby po absencii odpovede na JAK inhibítory [23, 24]. Liečivá metotrexát a azatioprín nie sú na liečbu AA indikované [28], cyklosporín sa môže indikovať pri ťažkých autoimunitných chorobách [28].

Podľa dát NCZI o spotrebe liekov za rok 2022 sa používajú len ojedinele (Tabuľka 2). Z dôvodu nízkeho zastúpenia v praxi ich nepovažujeme za relevantný komparátor.

Baricitinib

Baricitinib je jediný ďalší JAK inhibítor registrovaný na liečbu AA, ale nie je v tejto indikácii kategorizovaný [28] a v roku 2022 bol na tento účel nad rámec kategorizácie použitý u jedného pacienta [42]. Z dôvodu nízkeho zastúpenia v praxi ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Systémové kortikosteroidy

Systémové kortikosteroidy boli historicky všeobecne odporúčané ako prvá možnosť liečby pacientov z ťažkou AA a sú na tento účel odporúčané aj pri dostupnosti JAK inhibítorov [24, 43]. V klinickej praxi na Slovensku majú však podľa dát NCZI len malú spotrebu a to aj u pacientov s AT a AU, ktorí sú aj podľa DR hlavnými kandidátmi na systémovú liečbu (Tabuľka 2). Z tohto dôvodu ich nepovažujeme za relevantný komparátor.

Balneo PUVA terapia

Podľa osloveného klinického odborníka je balneo PUVA terapia v klinickej praxi využívaná na liečbu ťažkej AA a je čiastočne hradená z VZP. Niekoľko nekontrolovaných retrospektívnych štúdií reportovalo úspešnosť takejto liečby na úrovni 60 – 65 % [44, 45], zatiaľ čo iné retrospektívne štúdie nezistili mieru odpovede vyššiu, než by bola očakávaná bez akejkoľvek terapie [46, 47]. Úroveň dostupných klinických dôkazov je nízka z hľadiska postavenia v hierarchii medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. evidence based medicine). Panel medzinárodných expertov na liečbu AA vo svojom odporúčaní nedospel v otázke využitia fototerapie pri liečbe AA ku konsenzu [43]. Usmernenie UpToDate [23] sa k využitiu tejto formy terapie stavia skôr negatívne, z dôvodu vysokej miery relapsu a možnosti dlhodobých nežiadúcich účinkov. Klinický dôkaz účinnosti balneo PUVA terapie nepovažujeme za dostatočný. Rovnako vnímame neistotu v postavení tejto terapie pri liečbe ťažkej AA v medzinárodných odporúčaníach. Údaje o zastúpení tejto liečby v slovenskej klinickej praxi nie sú k dispozícii, no odborník uviedol, že liečba nie je pre mnoho pacientov dostupná z dôvodu vzdialenosti alebo časovej náročnosti. Z týchto dôvodov nepovažujeme balneo PUVA terapiu za relevantný komparátor.

Kraniálne protézy

Parochne nepovažujeme za relevantný komparátor, aj keď často zohrávajú významnú úlohu v manažmente AA. Na Slovensku nie sú zaradené v Zozname kategorizovaných zdravotníckych pomôcok a nie sú hradené z prostriedkov VZP [40].

Iné molekuly

Minoxidil je podľa odporúčaní možné použiť ako adjuvantnú liečbu AA, antralin v následnej línii systémovej liečby. Pre tieto liečivá odporúčané v liečbe AA neevidujeme podľa dát NCZI významnú spotrebu, preto ich nepovažujeme za relevantné komparátory.

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos lieku Litfulo na základe klinickej štúdie ALLEGRO fázy 2b/3, v ktorej bol RIT porovnaný s PLA. DR očakáva prínos lieku v zlepšení opätovného rastu vlasov, špecificky vyššej miery dosiahnutia skóre SALT 20 a SALT 10. DR očakáva aj zlepšenie v opätovnom raste obočia a/alebo rias, ako aj zlepšenie celkového dojmu pacienta zo zmeny a zlepšenie v kvalite života. DR predpokladá prínos aj v naplnení medicínskej potreby lepšej terapie a lepšej prístupnosti k terapii [17].

Podľa klinického odborníka by hodnotené liečivo malo významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou AA. Za významnú odpoveď na liečbu by odborník považoval minimálne 50% zlepšenie pôvodného stavu v opätovnom raste vlasov, obočia a rias.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Liečba RIT preukázala v klinickej štúdii ALLEGRO-2b/3 významné klinické prínosy v opätovnom raste vlasov a celkovom dojme zo zmeny u pacientov s ťažkou alopeciou areata. Prínos RIT bol porovnávaný oproti placebo (PLA), ktoré reprezentuje BSC v slovenskej klinickej praxi. Dôkaz o účinnosti RIT voči komparátoru topické kortikosteroidy nie je k dispozícii, prínos nebol preukázaný.

Po 24 týždňoch liečby bol primárny ukazovateľ štúdie, skóre SALT ≤ 20 dosiahnutý u 23 % pacientov užívajúcich 50 mg RIT denne (RIT50) a u 1,5 % pacientov užívajúcich PLA. Odpoveď SALT ≤ 10 v 24. týždni dosiahlo 14 % pacientov užívajúcich RIT50 oproti 1,5 % v PLA ramene. Medzi 24. a 48. týždňom vzrástol podiel pacientov užívajúcich RIT50 s odpoveďou SALT ≤ 20 na 43 % (95 % CI: 35 % – 52 %) a SALT ≤ 10 na 31 % (95 % CI: 23 % – 39 %), avšak v tomto období už liečba nebola kontrolovaná PLA. Liečba RIT preukázala významný prínos v opätovnom raste vlasov aj podľa ďalších ukazovateľov na báze skóre SALT. Relatívne riziko alebo pomer šancí nebolo podľa držiteľa registrácie možné použiť, vzhľadom na to, že zlepšenie skóre SALT bolo v ramene s PLA veľmi nízke.

Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom štúdie bol celkový dojem pacienta zo zmeny (PGI-C z angl. Patient's global impression of change). V 24. týždni dosiahlo na škále PGI-C stav „stredne zlepšené“ alebo „výrazne zlepšené“ 49 % pacientov užívajúcich RIT50 a 9 % pacientov užívajúcich PLA.

Významný prínos v liečbe RIT oproti PLA bol pozorovaný aj pri opätovnom raste obočia a rias.

RIT [REDACTED] v kvalite života oproti PLA. Výsledky všetkých ukazovateľov kvality života zo štúdie ALLEGRO-2b/3 nie sú dostupné a v dostupných dátach chýbajú údaje o dospievajúcej populácii. [REDACTED]

Z pohľadu bezpečnosti bol v štúdii ALLEGRO-2b/3 podobný výskyt nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events) u pacientov užívajúcich RIT50 (75 %) a PLA (71 %). Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol vyšší v ramene s PLA (2 %), ramene RIT50 sa počas kontrolovaného obdobia (24 týždňov) nevyskytla žiadna. Po skončení PLA kontrolovaného obdobia do 48. týždňa výskyt AE u pacientov užívajúcich RIT50 vzrástol na 85 % a závažných AE na 2 %. Počas celého trvania štúdie nedošlo k žiadnemu úmrtiu. Bezpečnostný profil bol konzistentný aj v rámci dlhodobého sledovania zo štúdie ALLEGRO-LT počas 24 mesiacov.

Najväčšia neistota pri hodnotení klinického prínosu RIT spočíva [redacted] oproti PLA a nedostupnosti všetkých dát o kvalite života zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Existuje tiež neistota o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti RIT, keďže PLA kontrolované obdobie bolo obmedzené na 24 týždňov. Možné riziko skreslenia predstavuje nedostatok informácií o zaradovaní pacientov do štúdie. Výsledky štúdie môžu byť skreslené výrazne vyšším zastúpením pacientov s AT a AU oproti praxi, ako aj nezaradením pacientov s ťažkou depresiou a samovražednými myšlienkami. **Dôkaz účinnosti RIT získaný v štúdií oproti PLA považujeme za prenositeľný na populáciu liečenú BSC v slovenskej klinickej praxi.** Pacienti na Slovensku môžu užívať popri nefarmakologickej BSC aj topické kortikosteroidy.

Dôkaz o účinnosti RIT voči komparátoru topické kortikosteroidy chýba, v štúdií ALLEGRO-2b/3 nemohli byť topické kortikosteroidy ani iná podporná liečba používané. Neistotu do hodnotenia prínosu na základe štúdie ALLEGRO-2b/3 vnáša aj navrhované znenie IO, ktoré špecifikuje pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. V znení IO požadovanom NIHO (kapitola 3.8) sú kandidátmi na systémovú liečbu pacienti, u ktorých pri liečbe topickými kortikosteroidmi nedošlo k zlepšeniu stavu. Nie je však jasné, do akej miery populácia zo štúdie spĺňa túto podmienku tak, ako bola definovaná NIHO v požadovanom znení IO, čo vnáša neistotu do externej validity štúdie.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (RCT, z angl. randomized controlled trials), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 alebo spojené fázy 2 a 3 u pacientov nad 12 rokov s ťažkou AA, ktorým bol podávaný RIT a niektorý z identifikovaných komparátorov. Boli nájdené štúdie jedine s komparátorom placebo (PLA). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (Tabuľka 3); je to zároveň štúdia, ktorou DR dokazuje účinnosť lieku Litfulo oproti PLA v žiadosti a farmako-ekonomickom rozbere (FER).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03732807	ALLEGRO-2b/3	RIT200+50 / RIT200+30 / RIT50 / RIT30 / RIT10	PLA	(132:130:130:132:63): 131	ukončená

RIT200+500 – 200 mg ritlecitinibu nasledovaných 50 mg ritlecitinibu; RIT200+30 – 200 mg ritlecitinibu nasledovaných 30 mg ritlecitinibu; RIT50 – 50 mg ritlecitinibu; RIT30 – 30 mg ritlecitinibu; RIT10 – 10 mg ritlecitinibu; PLA – placebo.

Zdroj: [48]

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia ALLEGRO-2b/3 [48]

Klinická štúdia ALLEGRO fázy 2b/3 je randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná štúdia na pacientoch vo veku 12 rokov a starších s ochorením AA, ktoré spôsobilo stratu najmenej 50 % vlasov na pokožke hlavy, vrátane AT a AU. Štúdia ALLEGRO-2b/3 porovnáva účinnosť a bezpečnosť RIT voči PLA v piatich intervenčných ramenách a dvoch kontrolných ramenách (Obrázok 2). Pacienti boli do ramien zaradení v pomere 2:2:2:2:1:1:1 v poradí uvedenom nižšie. V intervenčných ramenách bol podávaný RIT jedenkrát denne v nasledujúcich režimoch:

- 200 mg v nasyčovacej fáze po dobu 4 týždňov, následne 50 mg v udržiavacej fáze 20 týždňov a 50 mg v predĺženej fáze 24 týždňov (RIT200+50).
- 200 mg v nasyčovacej fáze po dobu 4 týždňov, následne 30 mg v udržiavacej fáze 20 týždňov a 30 mg v predĺženej fáze 24 týždňov (RIT200+30).
- **50 mg po dobu 24 týždňov a následne 50 mg v predĺženej fáze 24 týždňov (RIT50).**
- 30 mg po dobu 24 týždňov a následne 30 mg v predĺženej fáze 24 týždňov (RIT30).
- 10 mg po dobu 24 týždňov a 10 mg v predĺženej fáze 24 týždňov (RIT10).

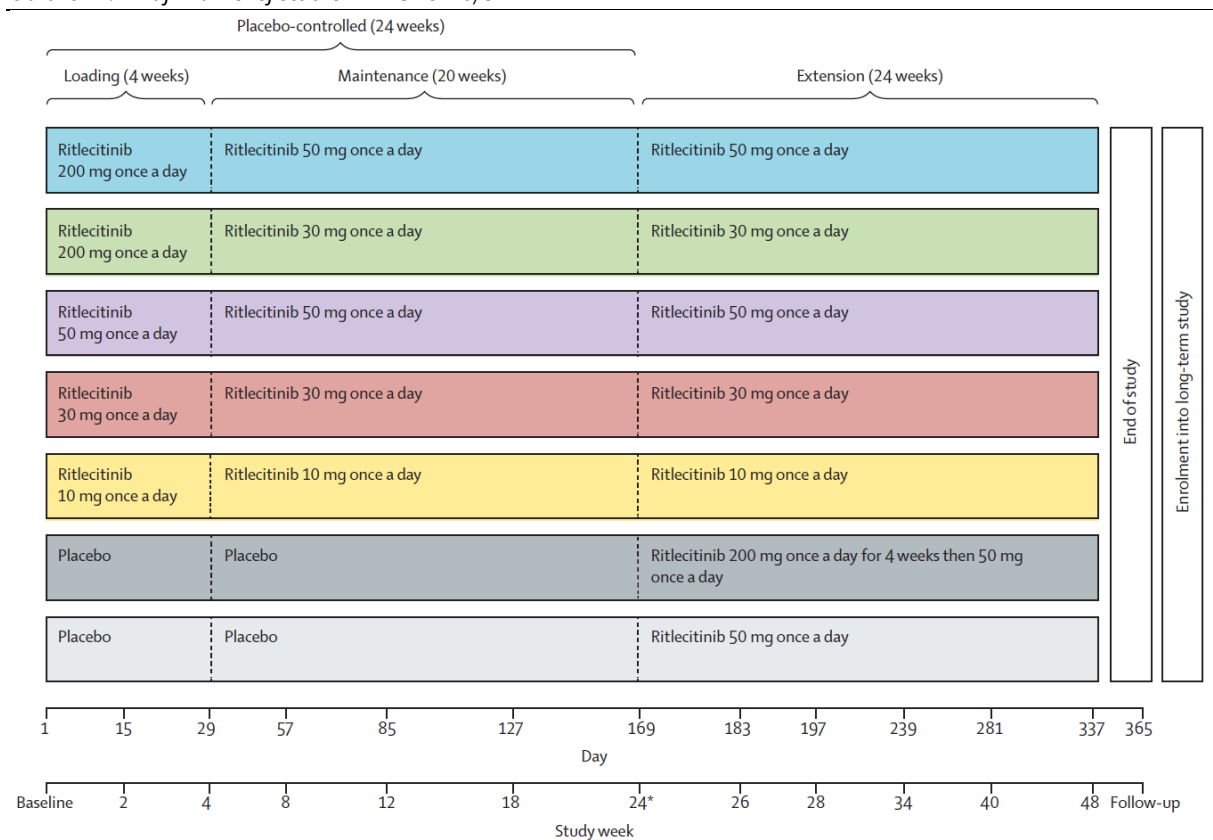
V kontrolných ramenách bolo podávané PLA 24 týždňov a následne v predĺženej fáze bol všetkým pacientom podaný RIT jedenkrát denne v nasledujúcich režimoch:

- 200 mg po dobu 4 týždňov, následne 50 mg zvyšných 20 týždňov,
- 50 mg po dobu 24 týždňov.

Údaje z PLA ramien do 24. týždňa boli na účely komparatívnej analýzy spojené. Schválenej indikácii v SPC a navrhnutému indikačnému obmedzeniu zodpovedá rameno RIT50. Rameno RIT10 bolo zahrnuté z dôvodov štúdia farmakokinetiky, odpovede na dávku a bezpečnosti, a nebolo zahrnuté v štatistickom porovnaní voči PLA. Klinické hodnotenia ukazovateľov štúdie prebehli v 4., 8., 12., 18., 24., 28., 34., 40. a 48. týždni. Pacienti vo všetkých intervenčných aj kontrolných ramenách štúdie ALLEGRO-2b/3 mali počas jej trvania zakázané užívať akúkoľvek liečbu, ktorá by mohla ovplyvniť stav AA, vrátane JAK inhibítorov, imunosupresív, akýchkoľvek kortikosteroidov, topickej imunoterapie, iných topických či systémových liečob či fototerapie. Pacienti boli stratifikovaní podľa percenta straty vlasov na hlave na základe skóre SALT a podľa veku. Cieľom bolo zastúpenie približne 40 % pacientov s AT alebo AU (SALT 100) a približne 15 % pacientov medzi 12 a 17 rokov vo všetkých ramenách. Pacienti zo štúdie ALLEGRO-2b/3 mali možnosť pokračovať do prebiehajúcej dlhodobej, otvorenej, nekontrolovanej štúdie ALLEGRO-LT skúmajúcej účinnosť a bezpečnosť RIT v danej populácii.

Sponzorom štúdie bola spoločnosť Pfizer.

Obrázok 2: Dizajn klinickej štúdie ALLEGRO-2b/3



Zdroj: [48]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita nebola sledovaná v rámci hodnotenia klinickej účinnosti.

Morbidity [17, 48, 49]

Skóre SALT. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo **dosiahnutie skóre SALT ≤ 20** na konci PLA kontrolovaného obdobia, t. j. v 24. týždni. Táto hodnota bola definovaná odborníkmi aj pacientami ako klinicky významný výsledok. Kľúčovým sekundárnym hodnoteným ukazovateľom bolo dosiahnutie skóre SALT ≤ 10 v 24. týždni. Medzi sekundárne hodnotené ukazovatele patrilo dosiahnutie skóre SALT ≤ 20 alebo SALT ≤ 10 v 48. týždni, zmena oproti

východiskovej hodnote skóre SALT v 24. týždni a podiel pacientov s najmenej 75 % zlepšením skóre SALT oproti východiskovému stavu.

PGI-C (z angl. Patient's global impression of change; celkový dojem pacienta zo zmeny) je dotazník, ktorý vyplňa pacient, v ktorom na sedemstupňovej škále vyjadrí vlastný subjektívny dojem zo zlepšenia alebo zhoršenia svojho stavu AA. Kľúčovým sekundárnym sledovaným ukazovateľom v štúdiu ALLEGRO-2b/3 bolo dosiahnutie skóre „stredne zlepšené“ alebo „výrazne zlepšené“ do 24. týždňa. Ďalším sekundárnym hodnoteným ukazovateľom bolo dosiahnutie tohto skóre do 48. týždňa.

ELA a EBA (z angl. eyelash assessment a eyebrow assessment; hodnotenie rias a hodnotenie obočia) sú štvorbodové stupnice (od 0 – žiadne obočie/riasy po 3 – normálne obočie/riasy) použité na hodnotenie opätovného rastu rias a obočia u pacientov s abnormálnymi riasami alebo obočím vo východiskovom stave. Ako sekundárny hodnotený ukazovateľ bol použitý podiel pacientov so zlepšením minimálne o 2 stupne oproti východiskovému stavu alebo normálnemu skóre.

Sledované ukazovatele boli definované pre celú populáciu štúdie (ITT, z angl. intention to treat). V rámci štatistického testovania hypotéz boli pri primárnom ukazovateli (dosiahnutie SALT \leq 20 v 24. týždni) a ďalších kľúčových ukazovateľoch preddefinované hypotézy o superiorite voči PLA pre rozličné schémy dávkovania zvlášť. Rameno RIT10 nebolo zahrnuté v plánovanom porovnaní s PLA. Nižšie (kapitola 4.3.) sú uvedené výsledky pre pacientov z ramena RIT50, ktoré je relevantné pre požadované IO, oproti PLA ramenám.

Kvalita života [17, 50]

EQ-5D-3L a EQ-5D-Y (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level a European Quality of Life 5 Dimensions - Youth) je štandardizovaný 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) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici EQ-5D-3L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. EQ-5D-Y je verzia dotazníku špecificky vyvinutá a validovaná na použitie pri pacientoch vo veku 12 – 17 rokov.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [17, 48]

Do štúdie boli zaradení dospelí (\geq 18 rokov) a dospelievajúci (12 – 17 rokov) pacienti s diagnózou AA bez inej príčiny straty vlasov a najmenej 50 % stratou vlasov na hlave meranou podľa skóre SALT, vrátane AT a AU. Zaradení boli pacienti, u ktorých sa pri skriningovej a východiskovej lekárskej kontrole nepreukázal rast terminálnych vlasov za posledných 6 mesiacov a s dĺžkou trvania aktuálnej epizódy straty vlasov najviac 10 rokov.

Do štúdie neboli zaradení pacienti s inou príčinou alopecie, s inou chorobou pokožky hlavy a s iným ochorením, ktoré môže spôsobiť stratu vlasov. Zaradení tiež neboli pacienti s klinicky významnou depresiou, samovražednými myšlienkami alebo inou psychiatrickou chorobou, poruchami sluchu, anamnézou diseminovaného herpes zoster alebo herpes simplex, pacienti s opakovaným lokalizovaným dermatomálnym herpes zoster a pacienti vo veku 12 – 18 rokov bez zdokumentovanej anamnézy vakcinácie proti varicella-zoster vírusu alebo bez prítomnosti IgG protilátok proti varicella-zoster vírusu. Do štúdie ďalej neboli zaradení pacienti so známym imunodeficientným ochorením, akýmkoľvek rakovinovým ochorením v súčasnosti alebo v minulosti (s výnimkou adekvátne liečeného alebo chirurgicky odstráneného nemetastatického bazocelulárneho alebo skvamocelulárneho karcinómu alebo cervikálneho karcinómu in situ) alebo nedávnou anamnézou renálnych, hepatálnych, hematologických, gastrointestinálnych, metabolických, endokrinných, pľúcnych, kardiovaskulárnych, psychiatrických, imunologických alebo neurologických ochorení. Nezaradení boli tiež pacienti, ktorí v minulosti užívali akýkoľvek JAK inhibítor na akúkoľvek indikáciu.

Opis populácie zo štúdií [17, 48]

Priemerný vek pacientov v štúdiu ALLEGRO-2b/3 bol 33,7 rokov, z toho 14,6 % pacientov bolo vo veku 12 – 17 rokov. Zastúpenie mužov bolo 37,9 %. Pacientov s AT a AU v štúdiu bolo 45,9 %. Priemerné skóre SALT na začiatku štúdie sa pohybovalo medzi všetkými ramenami od 88,3 do 93,0, resp. od 78,3 do 87,0 bez zahrnutia pacientov s AT a AU. Vo východiskovom stave malo 83,0 % pacientov abnormálne obočie a 74,7 % pacientov abnormálne riasy. Medián času od diagnózy AA vo všetkých ramenách bol 6,8 roka a medián trvania aktuálnej epizódy bol 2,4 roka.

Medzi ramenami bolo zastúpenie pacientov s jednotlivými charakteristikami vyvážené. V ramene záujmu podľa navrhnutého indikačného obmedzenia (RIT50) bol priemerný vek 32,4 roka, z toho 13,8 % vo veku 12 – 17 rokov. Zastúpenie mužov bolo 45,4 % a zastúpenie pacientov s AT alebo AU bolo 46,1 %. Vo východiskovom stave bolo v tomto ramene priemerné skóre SALT 90,3 (82,0 bez pacientov s AT a AU). Podiel pacientov vo východiskovom stave s abnormálnym obočím bol 81,5 % a s abnormálnymi riasami 73,1 %. Medián času od diagnózy AA v ramene RIT50 bol 6,3 roka a medián trvania aktuálnej epizódy bol 2,2 roka.

4.2.4 Čas analýzy dát

Celková dĺžka trvania štúdie ALLEGRO-2b/3 bola 48 týždňov. Primárny a kľúčové sekundárne hodnotné ukazovatele boli analyzované v 24. týždni, t.j. na konci PLA kontrolovaného obdobia. Ostatné hodnotené ukazovatele boli analyzované na konci štúdie [48].

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita nebola sledovaná v rámci hodnotenia klinickej účinnosti.

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Skóre SALT [48, 49]

V 24. týždni odpoveď na základe skóre SALT ≤ 20 dosiahlo 23,4 % pacientov v ramene RIT50 oproti 1,5 % v poolovaných dátach z PLA ramien, čo predstavuje rozdiel v miere odpovedi 21,9 percentuálnych bodov (95 % CI: 14,7 % – 30,2 %; $p < 0.0001$). Skóre SALT ≤ 10 v 24. týždni dosiahlo 13,7 % pacientov v ramene RIT50 a 1,5 % v PLA ramenách, čo predstavuje rozdiel 12,2 percentuálnych bodov (95 % CI: 6,27 % – 19,53 %; $p < 0.0002$) oproti PLA (Obrázok 3). V 48. týždni dosiahlo v ramene RIT50 skóre SALT ≤ 20 43,2 % (95 % CI: 34,5 % – 51,9 %) pacientov a SALT ≤ 10 31,2 % (95 % CI: 23,1 % – 39,3 %) pacientov, avšak porovnanie s kontrolnou skupinou nie je možné, keďže pacientom v ramenách s PLA bola po 24. týždni podaná liečba. Priemerná zmena v skóre SALT v 24. týždni oproti východiskovému stavu bola -33,3 (95 % CI: -38,3 až -28,3) oproti priemernej zmene -5,1 (95 % CI: -10,0 až -0,1) v ramenách s PLA. Zlepšenie aspoň 75 % v skóre SALT oproti východiskovému stavu dosiahlo 22,6 % pacientov v ramene RIT50 a 2,2 % v ramenách s PLA v 24. týždni a 46,4 % v ramene RIT50 v 48. týždni.

PGI-C [48]

V 24. týždni reportovalo skóre „stredne zlepšené“ alebo „výrazne zlepšené“ na škále PGI-C 49,2 % pacientov v ramene RIT50 a 9,2 % pacientov v spojených ramenách s PLA, čo predstavuje rozdiel 39,9 percentuálnych bodov (95 % CI: 28,8 % – 51,1 %; $p < 0,0001$). Výsledky PGI-C sú zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 3).

EBA a ELA [49]

Zlepšenie aspoň o dva stupne na škále EBA v 24. týždni dosiahlo v ramene RIT50 29,0 % pacientov oproti 4,7 % pacientov v ramenách s PLA. Na škále ELA to bolo 28,9 % v ramene RIT50 a 5,1 % v ramenách s PLA.

Obrázok 3: Výsledky primárneho a sekundárnych kľúčových ukazovateľov štúdie ALLEGRO-2b/3.

	Placebo (n=131)	10 mg ritlecitinib (n=63)	30 mg ritlecitinib (n=132)	50 mg ritlecitinib (n=130)	200 mg then 30 mg ritlecitinib (n=130)	200 mg then 50 mg ritlecitinib (n=132)
SALT score 20 or less response at week 24						
n/N (%)	2/130 (2%)	1/59 (2%)	17/119 (14%)	29/124 (23%)	27/121 (22%)	38/124 (31%)
Difference from placebo (95% CI)	..	0-16 (-4-05 to 7-58)	12-75 (6-69 to 20-36)	21-85 (14-65 to 30-23)	20-78 (13-65 to 29-18)	29-11 (21-17 to 37-91)
p value	0-0002	<0-0001	<0-0001	<0-0001
SALT score 10 or less response at week 24						
n/N (%)	2/130 (2%)	1/59 (2%)	13/119 (11%)	17/124 (14%)	16/121 (13%)	27/124 (22%)
Difference from placebo (95% CI)	..	0-16 (-4-05 to 7-58)	9-39 (3-86 to 16-46)	12-17 (6-27 to 19-53)	11-68 (5-82 to 19-07)	20-24 (13-23 to 28-49)
p value	0-0019	0-0002	0-0003	<0-0001
SALT score 10 or less response at week 24						
Estimated response rate (%)	1-54%	1-65%	10-62%	13-42%	12-87%	21-29%
Difference from placebo (95% CI)	..	0-12 (-3-67 to 3-91)	9-09 (3-10 to 15-07)	11-88 (5-42 to 18-33)	11-33 (4-93 to 17-74)	19-75 (11-91 to 27-59)
p value	0-0029	0-0003	0-0005	<0-0001
PGI-C response at week 24						
Estimated response rate (%)	9-23%	11-36%	41-95%	49-17%	45-40%	52-19%
Difference from placebo (95% CI)	..	2-15 (-6-91 to 11-22)	32-72 (21-95 to 43-50)	39-96 (28-85 to 51-06)	36-18 (25-22 to 47-14)	42-96 (31-68 to 54-25)
p value	<0-0001	<0-0001	<0-0001	<0-0001

Zdroj: [48]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D-5L

Údaje o kvalite života dospelých pacientov na základe dotazníka EQ-5D-5L boli DR mapované na dotazník EQ-5D-3L (preferovaný NICE) a reportované po konverzii na hodnoty utilít podľa preferovaného algoritmu NICE Decision Support Unit. Kvalita života bola sledovaná na začiatku štúdie, v 4., 12., 24. a 48. týždni. Pre účely monitorovania kvality života boli pacienti rozdelení do skupín na základe závažnosti ich AA podľa skóre SALT (Tabuľka 4). Východiskové hodnoty utilít naznačujú všeobecne dobrú kvalitu života medzi pacientami na začiatku štúdie (██████████). V 24. týždni reportovali pacienti v ramene RIT50 v stave SALT 50+ utilitu ██████████ a pacienti v stave SALT < 10 utilitu ██████████. V PLA ramenách bola na konci kontrolovaného obdobia reportovaná utilita pre stav SALT 50+ ██████████ a pre stav SALT < 10 ██████████. Na konci štúdie boli utility pacientov v ramene RIT50 ██████████ pre stav SALT 50+ a ██████████ pre stav SALT < 10.

Tabuľka 4: Utility z dotazníka EQ-5D-5L zo štúdie ALLEGRO-2b/3 pre ramená RIT50 a PLA a rôzne stavy podľa skóre SALT.

RIT50 (± SD)				
Týždeň	SALT < 10	SALT 11 - 20	SALT 21 - 49	SALT 50 +
0	--*	--	--	████
24	████	████	████	████
48	████	████	████	████
PLA (± SD)				
Týždeň	SALT < 10	SALT 11 - 20	SALT 21 - 49	SALT 50 +
0	--	--	--	████
24	████	████	████	████
48	████	████	████	████

*v danom stave sa nenachádzal žiaden pacient

Zdroj: [17]

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť RIT bola hodnotená na základe klinickej štúdie ALLEGRO-2b/3, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Bezpečnosť bola monitorovaná priebežne počas trvania štúdie hlásením nežiaducich udalostí pacientom, pri lekárskych prehliadkach alebo na základe klinických laboratórnych výsledkov u všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečiva [50]. Hodnotenie bezpečnosti bolo doplnené o výsledky štúdie ALLEGRO-LT, ktorú opisujeme nižšie.

Štúdia ALLEGRO-LT [51]

Štúdia ALLEGRO-LT je prebiehajúca, otvorená, nekontrolovaná, dlhodobá štúdia fázy 3 nadväzujúca na štúdiu ALLEGRO-2b/3, ktorá skúma bezpečnosť a účinnosť RIT u pacientov vo veku 12 rokov a starších s AA. Primárnym cieľom štúdie je vyhodnotenie dlhodobej bezpečnosti a znášanlivosti RIT do 36. mesiaca užívania. Do štúdie vstupovali pacienti zo štúdie ALLEGRO-2b/3, štúdie ALLEGRO-2a fázy 2a, ako aj noví pacienti. Pacienti v štúdiu ALLEGRO-LT užívali 50 mg RIT denne, noví pacienti užívali počas prvých štyroch týždňov nasycovaciu dávku 200 mg RIT denne.

Hodnotené ukazovatele [48, 49, 51]

Výskyt nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse events), výskyt nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (TEAE, z angl. treatment-emergent adverse events), výskyt závažných nežiaducich udalostí (SAE, z angl. serious adverse events), výskyt AE alebo SAE vedúcich k ukončeniu liečby, výskyt klinicky významných abnormalít v známkach života a výskyt klinicky významných abnormalít v hodnotách klinických laboratórnych parametrov. AE boli odstupňované podľa závažnosti ako mierne, stredné a ťažké podľa toho, do akej miery zasahovali do bežného fungovania pacienta: mierne AE do fungovania pacienta nezasahujú vôbec, stredné do malej miery a ťažké vo významnej miere.

SAE boli definované ako AE vedúce k jednému alebo viacerým z nasledujúcich javov: smrť, ohrozenie života, potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia, vrodenná abnormalita, pretrvávajúca alebo významná invalidita či neschopnosť, alebo AE, ktorá bola vyhodnotená ako dôležitá medicínska udalosť na základe lekárskeho posúdenia.

TEAE boli definované ako akákoľvek AE, ktorá sa objavila alebo zhoršila počas obdobia liečby, ale nemusela nevyhnutne súvisieť s liečbou, pokiaľ tak nebola klasifikovaná.

Medzi hlavné AE záujmu patrili oportúnne infekcie, malignity a kardiovaskulárne, neurologické a audiologické udalosti.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [48, 49]

Počas PLA kontrolovanej fázy štúdie ALLEGRO-2b/3 sa AE vyskytli u 75 % pacientov ramene RIT50 a u 71 % pacientov v ramenách s PLA. V dôsledku AE štúdiu natrvalo ukončilo 2 % pacientov rovnako v ramene RIT50 aj v ramenách s PLA a dočasne prerušilo 10 % pacientov v ramene RIT50 a 5 % pacientov v ramenách s PLA. Väčšina AE bola miernej a strednej závažnosti. Najčastejšie reportované AE (vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov vo všetkých ramenách) boli infekcie horných dýchacích ciest (6 % v ramene RIT50, 8 % v ramenách s PLA), nazofaryngitída (10 % v ramene RIT50, 6 % v ramenách s PLA) a bolesť hlavy (9 % v ramene RIT50, 8 % v ramenách s PLA). V ramene RIT50 nedošlo k výskytu žiadnej SAE, zatiaľ čo v ramenách s PLA boli SAE reportované v 2 % prípadov. V priebehu kontrolovaného obdobia štúdie nedošlo k žiadnemu úmrtiu. Z hlavných AE záujmu boli v ramene RIT50 pozorované neurologické udalosti u 2 % pacientov (3 % v ramenách s PLA) a jedna audiologická udalosť (žiadna v ramenách s PLA). AE v PLA kontrolovanom období sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Obrázok 4).

Obrázok 4: Súhrn AE v PLA kontrolovanej fáze štúdie ALLEGRO-2b/3

	Placebo (pooled) (n=131)	10 mg ritlecitinib (n=62)	30 mg ritlecitinib (n=132)	50 mg ritlecitinib (n=130)	200 mg then 30 mg ritlecitinib (n=129)	200 mg then 50 mg ritlecitinib (n=131)
Permanent discontinuations due to AEs	2 (2%)	2 (3%)	4 (3%)	2 (2%)	0	4 (3%)
Temporary dose interruptions due to AEs	7 (5%)	5 (8%)	9 (7%)	13 (10%)	9 (7%)	12 (9%)
Patients with AEs	93 (71%)	43 (69%)	96 (73%)	98 (75%)	91 (71%)	96 (73%)
AEs occurring in ≥10% of patients						
Upper respiratory tract infection	10 (8%)	2 (3%)	11 (8%)	8 (6%)	10 (8%)	16 (12%)
Nasopharyngitis	8 (6%)	6 (10%)	16 (12%)	13 (10%)	18 (14%)	15 (11%)
Headache	11 (8%)	11 (18%)	20 (15%)	12 (9%)	10 (8%)	11 (8%)
Patients with SAEs	3 (2%)	2 (3%)	1 (1%)	0	0	4 (3%)

Zdroj: [48]

Dlhodobá bezpečnosť [48, 49, 52]

Po skončení kontrolovanej fázy štúdie ALLEGRO-2b/3 bol RIT podaný aj pacientom v kontrolných ramenách a bezpečnosť bola sledovaná ďalších 24 týždňov. Počas celého trvania štúdie boli AE pozorované u 85 % pacientov v ramene RIT50. K najčastejšie reportovaným AE pre rameno RIT50 patrí nazofaryngitída (14 %), bolesť hlavy (12 %), akné (9 %), infekcie horných dýchacích ciest (8 %) a nevoľnosť (2 %). Celkovo bolo v štúdiu pozorovaných 16 SAE u 14 pacientov, z toho dvoch z ramena RIT50, konkrétne jeden prípad plúcnej embólie (nesúvisiaci s liečbou) a jeden prípad rakoviny prsníka (podľa hodnotiteľa súvisiaci s liečbou). V ramene RIT50 bolo ďalej reportovaných 5 prípadov herpes zoster, z toho žiaden závažný. V priebehu štúdie nedošlo k úmrtiam, kardiovaskulárnym udalostiam ani oportúnnym infekciám. AE počas celého trvania štúdie ALLEGRO-2b/3 sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Súhrn AE počas celého trvania štúdie ALLEGRO-2b/3

	Placebo to 50 mg (n=66)	Placebo to 200 mg then 50 mg (n=65)	10 mg ritlicitinib (n=62)	30 mg ritlicitinib (n=132)	50 mg ritlicitinib (n=130)	200 mg then 30 mg ritlicitinib (n=129)	200 mg then 50 mg ritlicitinib (n=131)
Permanent discontinuations due to AEs	4 (6%)	0	2 (3%)	6 (5%)	4 (3%)	2 (2%)	4 (3%)
Temporary dose interruptions due to AEs	8 (12%)	13 (20%)	5 (8%)	16 (12%)	20 (15%)	16 (12%)	17 (13%)
Patients with AEs	57 (86%)	54 (83%)	47 (76%)	106 (80%)	110 (85%)	105 (81%)	108 (82%)
AEs occurring in ≥10% of patients							
Headache	8 (12%)	8 (12%)	12 (19%)	24 (18%)	16 (12%)	14 (11%)	17 (13%)
Nasopharyngitis	4 (6%)	7 (11%)	7 (11%)	21 (16%)	18 (14%)	21 (16%)	19 (15%)
Upper respiratory tract infection	6 (9%)	7 (11%)	2 (3%)	16 (12%)	11 (8%)	12 (9%)	18 (14%)
Nausea	1 (2%)	8 (12%)	3 (5%)	12 (9%)	3 (2%)	3 (2%)	11 (8%)
Acne	8 (12%)	5 (8%)	3 (5%)	12 (9%)	12 (9%)	10 (8%)	6 (5%)
Patients with SAEs†	3 (5%)	0	2 (3%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	4 (3%)
AEs of special interest, n							
Herpes zoster	0	0	0	0	5	2	1
Serious infections	0	0	0	1	0	1	2
Pulmonary embolism	0	0	0	0	1	0	0
Malignancies	0	0	0	0	1	0	1

Zdroj: [48]

Pacienti z ramena RIT50 a z PLA ramena, ktorým bolo po skončení kontrolovanej fázy štúdie ALLEGRO-2b/3 podaných 50 mg RIT boli ďalej sledovaní v rámci štúdie ALLEGRO-LT [52]. Po celkovo 24 mesiacoch užívania RIT od prvej dávky (zber dát 09/12/2022) bol v tejto populácii výskyt AE hlásený u 96,3 % pacientov, z toho SAE u 5,8 % pacientov. Počas celého trvania štúdie nedošlo k žiadnemu úmrtiu. V dôsledku AE štúdiu natrvalo ukončilo 10,5 % pacientov a dočasne prerušilo 33 % pacientov. Najčastejšie sa vyskytujúce AE v tejto skupine pacientov sú pozitívny test na SARS-CoV-2 (24,1 %), bolesť hlavy (19,4 %), nazofaryngitída (14,1 %), infekcie horných dýchacích ciest (13,1 %) a akné (11,5 %). AE za celé sledované obdobie sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Obrázok 6).

Obrázok 6: Súhrn AE u pacientov užívajúcich 50 mg RIT po dobu 24 mesiacov.

n (%)	Ritlicitinib 200/50 mg (N=194)	Ritlicitinib 50 mg (N=191)	Any Ritlicitinib* (N=1294)
Patients with AEs	175 (90.2)	184 (96.3)	1125 (86.9)
Patients with SAEs	9 (4.6)	11 (5.8)	65 (5.0)
Patients with severe AEs	14 (7.2)	18 (9.4)	93 (7.2)
Patients discontinued from study or study drug due to AEs	9 (4.6)	20 (10.5)	92 (7.1)
Patients with temporary drug discontinuation due to AEs	57 (29.4)	63 (33.0)	344 (26.6)
AEs occurring in ≥5% of patients in any treatment group†			
Headache	41 (21.1)	37 (19.4)	258 (19.9)
SARS-CoV-2 test positive	37 (19.1)	46 (24.1)	250 (19.3)
Nasopharyngitis	33 (17.0)	27 (14.1)	181 (14.0)
Upper respiratory tract infection	37 (19.1)	25 (13.1)	157 (12.1)
Acne	18 (9.3)	22 (11.5)	141 (10.9)
Pyrexia	18 (9.3)	25 (13.1)	131 (10.1)
Cough	26 (13.4)	29 (15.2)	124 (9.6)
Oropharyngeal pain	18 (9.3)	26 (13.6)	112 (8.7)
Fatigue	18 (9.3)	17 (8.9)	109 (8.4)
Urticaria	15 (7.7)	16 (8.4)	93 (7.2)

Zdroj: [52]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [27]

Liečbu má začať a ďalej sledovať zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou alopecie areata. Na individuálnej báze sa má pravidelne prehodnocovať pomer prínosu a rizika liečby. U pacientov, ktorí

nevykazujú žiadny dôkaz terapeutického prínosu po 36 týždňoch sa má zvážiť ukončenie liečby. Liečba RIT sa spájala s poklesom lymfocytov a krvných doštičiek. S liečbou RIT sa nesmie začať u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ alebo počtom krvných doštičiek $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Laboratórne merania celkového počtu lymfocytov a krvných doštičiek sa musia vykonať pred začiatkom liečby, 4 týždne po začiatku liečby a následne podľa rutinného manažmentu pacienta. Liečba sa musí prerušiť, ak počet krvných doštičiek klesne pod $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ alebo absolútny počet lymfocytov pod $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$. Ak sa počet lymfocytov vráti nad túto hodnotu, v liečbe možno pokračovať. Liečba RIT sa nesmie začať u pacientov s aktívnou závažnou infekciou a pacienti sa počas liečby musia dôkladne monitorovať na rozvoj prejavov a príznakov infekcie. V prípade vývinu infekcie sa liečba musí prerušiť. Liečba RIT môže spôsobiť reaktiváciu vírusov, vrátane herpes vírusu. Pred začiatkom liečby musia byť pacienti testovaní na tuberkulózu a vírusovú hepatitídu. U pacientov s aktívnou tuberkulózou sa RIT nesmie podávať. V prípade dôkazu o reaktivácii vírusu hepatitídy musí prebehnúť konzultácia s hepatológom. RIT sa podáva perorálne. V prípade vynechania dávky by mal pacient užiť vynechanú dávku čo najskôr okrem prípadov, keď zostáva menej ako 8 hodín do nasledujúcej dávky, kedy sa odporúča užiť až nasledujúcu dávku.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia ALLEGRO-2b/3

ALLEGRO-2b/3 je dvojito zaslepená a PLA kontrolovaná RCT, ktorej dizajn považujeme za dostatočne dôsledný a považujeme ju za vhodnú pre analýzu prínosu RIT voči PLA. Pri posudzovaní internej validity štúdie sme sa opierali o hodnotenia Externej pracovnej skupiny pre hodnotenie dôkazov NICE (EAG, z angl. External Assessment Group) [53, s. 355] a Škótskeho liekového konzorcia (SMC, z angl. Scottish Medicines Consortium) [54]. Riziko skreslenia v štúdiu ALLEGRO-2b/3 bolo vyhodnotené ako nejasné. Táto nejasnosť vychádza hlavne z nedostatku informácií ohľadom vykonania štúdie. Podľa hodnotenia EAG nebolo jasné, odkiaľ a ako boli pacienti do štúdie zaraďovaní, kto vykonával randomizáciu na zaradenie pacientov do jednotlivých ramien a či bolo pridelenie liečby dostatočne utajené. Z toho dôvodu nie je možné určiť, či v tomto procese mohlo vzniknúť výberové skreslenie. Charakteristiky pacientov v jednotlivých ramenách boli do veľkej miery vyvážené. V ramene RIT50 bolo o 2 % vyššie zastúpenie mužov ako v spojených ramenách s PLA, čo môže viesť k skresleniu pri meraní kvality života, keďže negatívny psychologický vplyv AA je podľa odborníka výraznejší u žien ako u mužov. Limitáciou štúdie sú chýbajúce dáta v dôsledku pandémie COVID-19, čo taktiež môže viesť ku skresleniu [17, 48].

PLA kontrolované obdobie 24 týždňov považuje EAG za dostatočne dlhé na sledovanie opätovného rastu vlasov. Naopak, SMC považovalo dĺžku kontrolovaného obdobia za krátku, kvôli čomu existuje neistota o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti RIT. Ďalším zdrojom neistoty bol podľa hodnotenia SMC malý počet pacientov v relevantnom intervenčnom ramene RIT50 (130) a spojených kontrolných ramenách (131). Za významný zdroj neistoty v hodnotení prínosu RIT voči PLA považujeme aj [REDACTED] ako aj fakt, že údaje o kvalite života zo štúdie poskytnuté DR pre účely tohto hodnotenia zahrňali len dospelú populáciu [17]. Údaje o dospelých pacientoch ktorí vyplňali dotazník EQ-5D-Y neboli dostupné. Okrem toho, po rozdelení pacientov do skupín podľa skóre SALT (Tabuľka 4) bolo vo viacerých prípadoch v niektorých skupinách veľmi malé množstvo pacientov. Výsledné hodnoty utilít preto nemusia mať štatistickú výpovednú hodnotu o kvalite života pacientov v týchto stavoch. Podľa DR dotazníky EQ-5D nie sú dostatočne citlivé na zmeny kvality života u pacientov s AA, pretože nedostatočne pokrývajú domény relevantné pre ochorenie, ako sociálne fungovanie, vzťahy, výzor či emočné aspekty [17]. NICE EAG však nepovažovala toto tvrdenie za dostatočne podložené zo strany DR. V štúdiu ALLEGRO-2b/3 bola kvalita života sledovaná aj na základe iných ukazovateľov, ktorých výsledky však nie sú dostupné. [REDACTED]

Externá validita

Klinická štúdia ALLEGRO-2b/3

Externú validitu štúdie znižuje výber komparátora. Ako komparátor bolo použité PLA, resp. nefarmakologická BSC. Pre účel tohto hodnotenia bola BSC definovaná ako monitorovanie zdravotného stavu pacienta a nefarmakologická liečba (kapitola 3.9.). Pacienti vo všetkých ramenách štúdie ALLEGRO-2b/3 nemohli užívať nijaký typ podpornej liečby a ich stav bol monitorovaný v dvanástich pravidelných kontrolách v priebehu štúdie [50]. Podmienky štúdie korešpondujú s definíciou BSC v slovenskej praxi a dôkaz získaný pre RIT voči PLA preto môže byť prenosný na populáciu liečenú BSC. V praxi však možno predpokladať, väčšina pacientov bude užívať aspoň lokálnu liečbu topickými kortikosteroidmi, ktoré sme na základe dát o klinickej praxi na Slovensku identifikovali ako vhodný komparátor (kapitola 3.9.). Topické kortikosteroidy môžu na Slovensku používať aj pacienti na systémovej liečbe ako podpornú liečbu.

Populácia sledovaná v štúdiu sa do veľkej miery zhoduje s populáciou uvedenou v IO. Výrazným nedostatkom štúdie je nezahrnutie pacientov s klinicky významnou depresiou a samovražednými myšlienkami. Vzhľadom na významný vplyv AA na psychické zdravie pacientov [13, 14] je možné, že populácia pacientov v štúdiu ALLEGRO-2b/3 nie je dostatočne reprezentatívna pre všetkých pacientov s AA, predovšetkým v oblasti kvality života, čo znižuje externú validitu štúdie. Ďalšou limitáciou štúdie je nezahrnutie pacientov s aktuálnou epizódou AA trvajúcou dlhšie ako 10 rokov, keďže v klinickej praxi sa takéto obmedzenie neaplikuje. Do štúdie boli ďalej zaradení len pacienti, u ktorých sa nepreukázal rast terminálnych vlasov za posledných 6 mesiacov. Toto inklúzne kritérium je validné pre klinickú prax, keďže podľa poradného panelu slovenských odborníkov dodaného DR [17] pacienti s AA vyhľadávajú lekára pomerne rýchlo, no k systémovej liečbe sa dostanú najskôr za 6 mesiacov až rok.

Zastúpenie dospelých pacientov v štúdiu je okolo 15 %, čo môže byť oproti klinickej praxi na Slovensku podhodnotené. Podľa výsledkov analýzy podskupiny dospelých pacientov je však účinnosť aj bezpečnosť RIT oproti PLA v tejto podskupine konzistentná s celkovou populáciou zo štúdie [55]. Populácia v štúdiu bola ďalej stratifikovaná na 40 % zastúpenie pacientov s AT a AU, čo je výrazne vyššie než je zastúpenie týchto pacientov medzi všetkými pacientami s AA, ktoré DR odhaduje na 7,3 % [17]. NICE EAG konštatovala, že táto stratifikácia je primeraná, keďže pacienti s AT a AU majú horšiu prognózu ako ostatní pacienti s AA [53]. Podľa výsledkov analýzy podskupiny pacientov s AT a AU mal RIT v tejto podskupine výrazne nižšiu účinnosť v dosahovaní primárneho ukazovateľa účinnosti oproti PLA (skóre SALT ≤ 20 v 24. týždni; 7 % v ramene RIT50 a 0 % v PLA ramenách) než v celej sledovanej populácii (23 % v ramene RIT50 a 2 % v PLA ramenách). Napriek tomu, že štúdia nebola dizajnovaná na štatistické testovanie podskupín je možné, že kvôli zvýšenému zastúpeniu pacientov s AT a AU v štúdiu je celková účinnosť RIT podhodnotená.

Zdrojom neistoty ohľadom validity štúdie je navrhované znenie IO, ktoré špecifikuje populáciu pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Toto kritérium nebolo DR definované. V znení IO požadovanom NIHO (kapitola 3.8) sú kandidátmi na systémovú liečbu pacienti, u ktorých pri liečbe topickými kortikosteroidmi nedošlo k zlepšeniu stavu. V inklúzných kritériách štúdie ALLEGRO-2b/3 takáto podmienka nebola definovaná a dáta o predchádzajúcej liečbe pacientov zo štúdie nie sú dostupné. Je preto neisté do akej miery populácia zo štúdie túto podmienku spĺňa. Na základe dlhého mediánového času od diagnózy AA u pacientov v štúdiu (6,3 roka v ramene RIT50) sa však dá predpokladať, že pacienti v štúdiu už v minulosti vyčerpali dostupné liečebné možnosti a absolvovali aj liečbu topickými kortikosteroidmi.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Bola identifikovaná jedna v súčasnosti prebiehajúca štúdia porovnávajúca RIT proti PLA, štúdia, ALLEGRO-2a safety study [56]. Táto štúdia je randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná klinická štúdia fázy 2a hodnotiaca bezpečnosť (hlavne audiologickú) a znášanosť RIT u pacientov s AA vo veku medzi 18 a 50 rokov s najmenej 25 % stratou vlasov na hlave. Táto štúdia nebola do tohto hodnotenia zahrnutá kvôli populácii, ktorá sa nezhoduje s populáciou v navrhovanom IO a taktiež kvôli nižšiemu postaveniu v hierarchii dôkazov medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. Evidence based medicine) oproti štúdiám ALLEGRO-2b/3 a ALLEGRO-LT.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

RIT preukázal štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v dosahovaní primárneho aj sekundárnych ukazovateľov štúdie ALLEGRO-2b/3 u pacientov s ťažkou AA. V štúdiu bol RIT porovnávaný oproti PLA, ktoré zodpovedá BSC v klinickej praxi na Slovensku.

Pacienti užívajúci 50 mg RIT denne (rameno RIT50) dosiahli klinicky významnú vyššiu mieru opätovného rastu vlasov meranú podľa skóre SALT oproti pacientom užívajúcim PLA z dvoch poolovaných kontrolných PLA ramien. V 24. týždni dosiahol primárny hodnotený ukazovateľ, odpoveď na základe skóre SALT ≤ 20 , v ramene RIT50 23 % pacientov oproti 1,5 % v spojených ramenách s PLA v celej analyzovanej populácii. Relatívne riziko alebo pomer šancí nebolo podľa DR možné použiť, vzhľadom na to, že zlepšenie skóre SALT bolo v ramene s PLA veľmi nízke. Pacienti užívajúci RIT dosiahli oproti PLA v 24. týždni vo vyššej miere aj odpoveď na základe skóre SALT ≤ 10 , v ramene RIT50 14 % pacientov a 1,5 % pacientov užívajúcich PLA. Miera odpovede na liečbu RIT rástla v ramene RIT50 až do konca štúdie (48. týždeň), kedy skóre SALT ≤ 20 dosiaholo 43 % pacientov a skóre SALT ≤ 10 dosiaholo 31 % pacientov. Medzi 24. a 48. týždňom však všetci pacienti z PLA ramien prešli na liečbu RIT a komparatívny prínos liečiva sa preto v tomto období nedá zhodnotiť. Liečba RIT preukázala významný prínos aj v ďalších sekundárnych ukazovateľoch na báze skóre SALT.

RIT preukázal prínos oproti PLA aj v zlepšení celkového dojmu pacienta zo zmeny. Kľúčový sekundárny ukazovateľ štúdie ALLEGRO-2b/3, skóre „stredne zlepšené“ alebo „výrazne zlepšené“ na škále PGI-C dosiaholo v 24. týždni 49 % pacientov v ramene RIT50 a 9 % pacientov v spojených ramenách s PLA.

Prínos liečby RIT bol pozorovaný aj v opätovnom raste obočia a rias. Zlepšenie aspoň o dva stupne na škále EBA v 24. týždni dosiaholo v ramene RIT50 29 % pacientov oproti 5 % pacientov v ramenách s PLA a na škále ELA 29 % v ramene RIT50 a 5 % v ramenách s PLA.

V štúdiu ALLEGRO-2b/3 RIT [REDAKOVANÉ] v kvalite života pacientov s AA. Podľa hodnôt utilít prepočítaných z výsledkov dotazníka EQ-5D-3L reportovali pacienti vysokú kvalitu života s ochorením už vo východiskovom stave. Počas PLA kontrolovaného obdobia štúdie (24 týždňov) [REDAKOVANÉ]

V 24. týždni reportovali pacienti v ramene RIT50 v stave SALT 50+ utilitu [REDAKOVANÉ] a pacienti v stave SALT < 10 utilitu [REDAKOVANÉ]. V PLA ramenách bola reportovaná utilita pre stav SALT 50+ [REDAKOVANÉ] a pre stav SALT < 10 [REDAKOVANÉ].

[REDAKOVANÉ]. Kvôli malému počtu pacientov v niektorých zo sledovaných stavov podľa skóre SALT a času sledovania existuje neistota o výpovednej hodnote údajov o kvalite života. Navyše, uvedené výsledky dodané DR zahŕňajú len dospelú populáciu zo štúdie.

Liečba RIT mala priaznivý bezpečnostný profil. Počas kontrolovaného obdobia bol v ramene RIT50 pozorovaný mierne vyšší výskyt AE oproti ramenám s PLA (75 % oproti 71 %). V ramene RIT50 liečbu dočasne prerušilo 10 % pacientov, čo je dvakrát viac ako v ramenách s PLA, ale trvalo liečbu ukončil rovnaký podiel pacientov v oboch skupinách (2 %). SAE sa vyskytlo viac v ramenách s PLA (2 %) oproti ramenu RIT50, kde sa nevyskytla žiadna. Počas celého trvania štúdie ALLEGRO-2b/3 (vrátane nekontrolovanej fázy) sa celkový výskyt AE v ramene RIT50 zvýšil na 85 % a SAE sa objavili len u 2 % pacientov. Počas celého trvania štúdie nedošlo k žiadnym úmrtiam. Bezpečnosť liečby RIT bola ďalej sledovaná počas 24 mesiacov v štúdiu ALLEGRO-LT, ktorá potvrdila dobrú znášanlivosť a konzistentný bezpečnostný profil so štúdiou ALLEGRO-2b/3. Sledované obdobie však stále môže byť príliš krátke na posúdenie dlhodobej bezpečnosti a znášanlivosti RIT.

Najväčšia neistota pri hodnotení prínosu RIT spočíva v nedostupnosti úplných údajov o kvalite života pre celú sledovanú populáciu zo štúdie ALLEGRO-2b/3 ako [REDAKOVANÉ]

[REDACTED] Celková dĺžka štúdie bola 48 týždňov, čo nemusí byť dostatočne dlhý čas na zhodnotenie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti RIT. Ďalším zdrojom neistoty je nedostatočne opísaný spôsob zaradovania a randomizácie pacientov do štúdie. Dôkaz účinnosti RIT získaný v štúdii oproti PLA je prenositeľný na populáciu liečenú BSC v slovenskej klinickej praxi. Pacienti na Slovensku môžu užívať popri nefarmakologickej BSC aj topické kortikosteroidy, ktoré ale nemohli byť používané v štúdii ALLEGRO-2b/3, dôkaz o účinnosti RIT voči komparátoru topické kortikosteroidy teda chýba. V štúdii sú tiež oproti praxi niekoľkonásobne viac zastúpení pacienti s AT a AU, pre ktorých bol preukázaný výrazne menší prínos liečby RIT v dosahovaní skóre SALT ≤ 20 oproti celej analyzovanej populácii, čo môže spôsobiť podhodnotenie výsledku prínosu RIT. V štúdii nie sú zastúpení pacienti s ťažkou depresiou a samovražednými myšlienkami, čo pravdepodobne taktiež skresľuje výsledky klinického prínosu. Populácia v požadovanej indikácii je zúžená oproti populácii v štúdii, keďže vyžaduje, aby bol pacient kandidátom na systémovú liečbu, pričom toto kritérium nebolo DR presne definované. V znení IO požadovanom NIHO (kapitola 3.8) sú kandidátmi na systémovú liečbu pacienti, u ktorých pri liečbe topickými kortikosteroidmi nedošlo k zlepšeniu stavu. Nie je však jasné, do akej miery populácia zo štúdie spĺňa túto podmienku tak, ako bola definovaná NIHO v požadovanom znení IO, čo vnáša neistotu do externej validity štúdie.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Litfulo pri požadovanej výške úhrady 870,78 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) dosiahol RIT ICUR voči BSC vo výške 39 157 €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60,6-tisíc €/QALY. V predložení základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali výsledok RIT voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje RIT ICUR voči BSC vo výške 119-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc €/QALY. RIT dosahuje klinický prínos ■■■ QALY voči komparátoru BSC s inkrementálnymi nákladmi vo výške ■■■ €.

Aby bol liek Litfulo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ za balenie 30 × 50 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 870,78 €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený **so strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., **odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.** Neistota vyplýva z krátkoobdobného sledovania účinnosti RIT v klinickej štúdii ALLEGRO-2b/3, na základe ktorej bol projektovaný dlhodobý prínos RIT. Z dôvodu nedostupnosti klinických dát za dlhšie obdobie nemusia mať predpoklady, na základe ktorých bol prínos RIT modelovaný, klinickú hodnovernosť.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

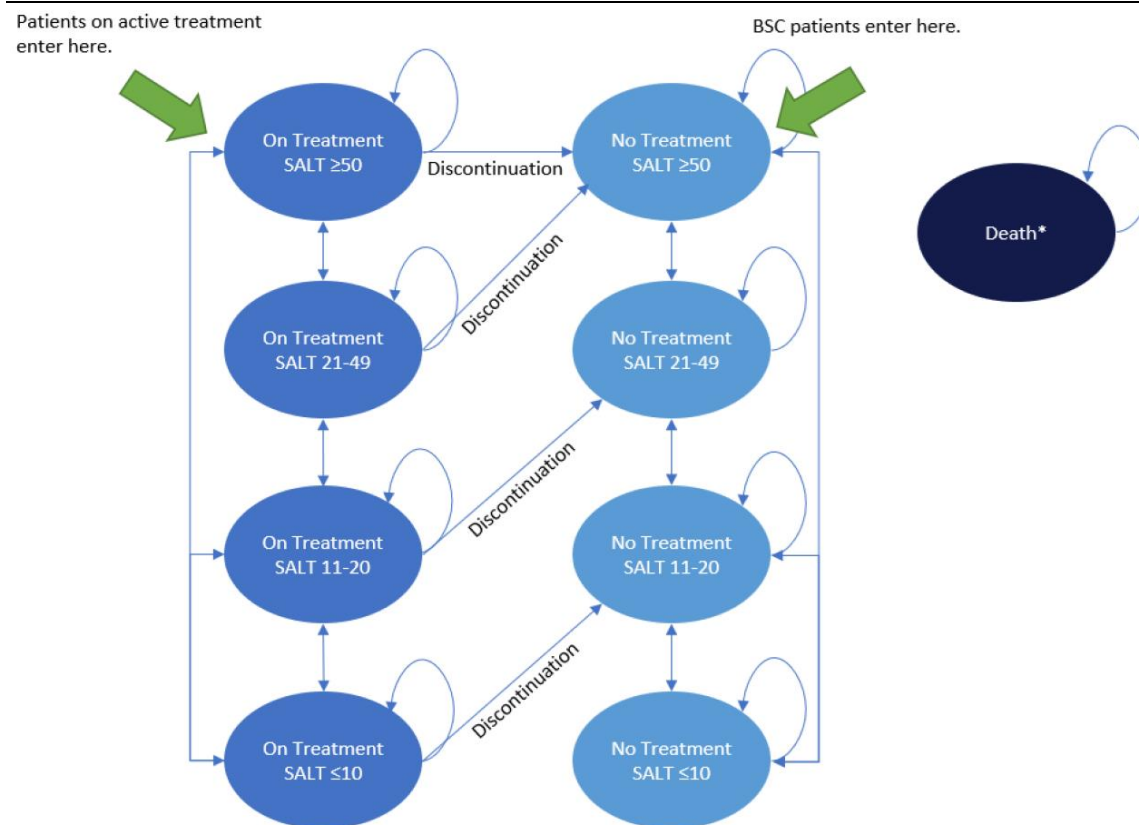
5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model (FEM) na základe výsledkov zo štúdie ALLEGRO-2b/3 so štruktúrou semi-Markovovho modelu. Predložený FEM má 9 stavov, štyri stavy podľa závažnosti ochorenia na základe skóre SALT (SALT ≤ 10, SALT 11 – 20, SALT 21 – 49 a SALT ≥ 50) pre pacientov na liečbe RIT, rovnaké štyri stavy pre pacientov s komparátorom a smrť (Obrázok 7). Ako komparátor bola v modeli použitá nefarmakologická BSC. Pacienti na liečbe RIT aj na BSC do modelu vstupujú v stave SALT ≥ 50. Dĺžka jedného cyklu v modeli je 12 týždňov.

Pacienti na liečbe RIT prechádzajú počas prvých modelovaných 48 týždňov medzi stavmi na liečbe na základe údajov o zastúpení stavov podľa skóre SALT zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Po 48. týždni zostávajú pacienti na RIT v rovnakom stave, pokiaľ nedôjde k úmrtiu alebo k spontánnemu ukončeniu liečby. Po ukončení liečby prejdú pacienti do stavu s BSC o jeden stupeň horšieho podľa skóre SALT, než v akom boli na liečbe RIT, a následne sa ich stav zhoršuje o jeden stupeň za cyklus, až dosiahnu stav SALT ≥ 50.

Pacienti vstupujúci do modelu na BSC prechádzajú medzi stavmi na BSC počas prvých 24 týždňov modelovania na základe údajov o zastúpení stavov podľa skóre SALT pre pacientov s PLA zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Po 24. týždni prechádzajú všetci pacienti na BSC do stavu $SALT \geq 50$ postupne o jeden stupeň horšieho stavu za cyklus, až skončia v stave $SALT \geq 50$. Pacienti vstupujúci do modelu na BSC môžu v modeli dosiahnuť spontánnu remisiu (stav $SALT \leq 10$ na BSC) z akéhokoľvek stavu s pravdepodobnosťou odvodenou zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Pacienti, ktorí sa do stavov na BSC dostali po ukončení liečby, majú tiež možnosť dosiahnuť spontánnu remisiu.

Obrázok 7: Štruktúra predloženého modelu



Zdroj: [17]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ FEM **akceptujeme s významnou neistotou**, ktorú vnímame pri extrapolácii dlhodobého prínosu z dôvodu krátkeho obdobia sledovania pacientov v rámci štúdie ALLEGRO-2b/3. Podrobnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predložený semi-Markovov typ modelu používajúci dáta o rozložení pacientov z klinickej štúdie. Preferovali by sme však model využívajúci prechodové pravdepodobnosti odvodené z dlhšieho obdobia sledovania, aký bol predložený NICE.
- **Akceptujeme** voľbu komparátora BSC.
- **Akceptujeme** použitia skóre SALT na meranie závažnosti stavu AA. Evidujeme, že skóre SALT nepokrýva všetky aspekty ochorenia a pacienti s rovnakým skóre môžu vnímať rozličný dopad ochorenia na ich kvalitu života. Vo všeobecnosti však skóre SALT považujeme za vhodný a klinicky relevantný ukazovateľ.
- Hlavným zdrojom neistoty vo FEM je modelovanie prínosu RIT na základe klinických výsledkov zo štúdie ALLEGRO-2b/3, ktoré sú dostupné len za krátky čas sledovania (48 týždňov v prípade RIT a 24 týždňov v prípade komparátora BSC). Z tohto dôvodu je dlhodobé projektovanie prínosu RIT založené na predpokladoch, ktoré nemusia odrážať realitu v klinickej praxi.
- Evidujeme, že NICE bol predložený podobný typ FEM, ako je predmetom hodnotenia na Slovensku. FEM mal rovnaké rozloženie stavov, no pacienti po ukončení liečby prechádzali do stavov na BSC s rovnakým skóre SALT, v akom liečbu RIT ukončili. V tomto stave následne zotrvali jeden cyklus a až potom sa ich stav

zhoršoval o jeden stupeň za cyklus, až dosiahli stav SALT ≥ 50 (okrem spontánnych remisii). Prechody pacientov medzi jednotlivými stavmi boli medzi 48. a 96. týždňom založené na dátach zo štúdie ALLEGRO-LT. Pravdepodobnosť ukončenia liečby bola založená na extrapolácii Kaplan-Meierových dát zotrávania na liečbe zo štúdií ALLEGRO-2b/3 a ALLEGRO-LT. Dôvody, prečo FEM predložený DR akceptujeme, sú bližšie diskutované v časti 5.2.4.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Údaje o pacientoch vo FEM vychádzajú zo všeobecnej populácie SR. Priemerný počiatkový vek bol 45,53 roka, v ktorom bolo zohľadnené zastúpenie dospelých vo veku 12 – 18 rokov (9,16 %) v celkovej populácii váženej prevalenciou AA u dospelých a dospelých. Vo FEM bola uvažovaná prevalencia 1,92 % vo veku 12 – 18 rokov a 1,47 % pre vekovú skupinu 18 a viac [57]. Podiel žien vo FEM bol 51,37 %, čo vychádza zo zastúpenia vo všeobecnej populácii váženej prevalenciou AA u dospelých a dospelých. Ako zdroj údajov o vekovom zastúpení vo všeobecnej populácii DR využíva indexy vekového zloženia Štatistického úradu SR k 1.7.2022 [58] a údaje o prevalencii AA boli prevzaté z literatúry (Lee et al. 2020) [57].

Zvolený bol celoživotný časový horizont s predpokladanou maximálnou dĺžkou dožívania 100 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** nastavenie základných charakteristík pacientov vychádzajúce z údajov o všeobecnej populácii. Myslíme si, že takéto nastavenie môže lepšie charakterizovať populáciu v slovenskej klinickej praxi oproti populácii zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Toto nastavenie je však spojené s neistotou ohľadne prenositeľnosti výsledkov štúdie na modelovanú populáciu s odlišnými charakteristikami.
Napriek tomu, že údaje o populácii podľa základného nastavenia zohľadňujú prevalenciu AA, nie je v nich zohľadnená ťažká forma ochorenia, ktorá je predmetom navrhovaného IO. Relevancia týchto údajov je preto spojená s neistotou.
- Keďže populácia vo FEM nezodpovedala populácii v štúdií ALLEGRO-2b/3, v rámci testovania alternatívnych scenárov sme testovali nastavenie populácie podľa tejto štúdie. V relevantnom ramene štúdie bol priemerný vek 32,4 rokov, zastúpenie žien 54,6 % a zastúpenie dospelých 13,8 %. Takéto nastavenie by znížilo oproti základnému scenáru ICUR o 0,3-tisíc €/QALY. Výber populácie teda nemá významný vplyv na výsledok nákladovej efektivity.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu zastúpenia dospelých pacientov v populácii. V základnom scenári pri výpočte zastúpenia dospelých pacientov v populácii bol počet dospelých váženej prevalenciou AA u dospelých. Toto nastavenie sme zmenili tak, aby boli počty dospelých a dospelých váženej zodpovedajúcou prevalenciou. Zastúpenie dospelých pacientov bolo touto úpravou znížené na 8,97 %, čo spôsobilo zmenu priemerného veku na 45,60 roka. Táto zmena mala zanedbateľný vplyv na ICUR.
- **Neakceptujeme** zdroj údajov o vekovom zastúpení. V dobe prípravy tohto hodnotenia boli dostupné novšie dáta o vekovom zastúpení v SR k 31.12.2023 [58], ktoré vo FEM preferujeme a údaje sme aktualizovali. Táto zmena mala zanedbateľný vplyv na ICUR.
- **Akceptujeme s neistotou** použité hodnoty prevalencie. Tieto hodnoty sú vyššie ako bežne uvádzané v literatúre (0,1 % - 0,2 %) [5, 59, 60, 61] aj než hodnota, ktorú DR používa v analýze dopadu na rozpočet (0,2 %, kapitola 6). Použité hodnoty pochádzajú z metaanalýzy kohortových štúdií AA [57]. Táto publikácia súčasne udáva výrazne vyššie hodnoty prevalencie pochádzajúce z klinických štúdií oproti epidemiologickým štúdiám, ktoré sú bližšie hodnotám z iných zdrojov. Keďže v populácii v klinickej praxi je pravdepodobne vyššie zastúpenie pacientov s AA, je možné, že konečná hodnota je nadhodnotená z dôvodu selektívneho skreslenia. Toto nastavenie však nemá dopad na výsledok, keďže hodnoty prevalencie sa používajú len na váženie údajov o všeobecnej populácii, kde ich pomery zostanú zachované. Pomer prevalencii u dospelých a dospelých však môže mať dopad na výsledok. V alternatívnom scenári, kde sme uvažovali s rovnakou prevalenciou u dospelých aj dospelých, mala táto zmena zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme** zvolený časový horizont.
- **Akceptujeme** použitú diskontáciu vo výške 5 %, ktorá je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Účinnosť RIT oproti BSC odvodzuje DR vo FEM na základe dát o zastúpení stavov AA podľa skóre SALT počas 48 týždňov pre RIT a 24 týždňov pre PLA (BSC) zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Do FEM vstupujú priamo údaje o percentuálnom obsadení stavov v 12., 24., 34. a 48. týždni štúdie, kedy bolo vykonané klinické hodnotenie stavov pacientov. Údaje z 34. týždňa sa vo FEM použili v cykle zodpovedajúcejmu 36. týždňu, keďže v 36. týždni v štúdií neprebehlo klinické hodnotenie.

Do FEM vstupujú údaje o AE zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Uvažovali sa AE, ktoré sa vyskytli aspoň u 5% všetkých pacientov v štúdií užívajúcich akúkoľvek dávku RIT s výskytom pozorovaným v ramene RIT50 do 48. týždňa a ramenách PLA do 24. týždňa.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitie dát zo štúdie ALLEGRO-2b/3 pre odvodenie prínosu RIT voči BSC. Vzhľadom na zastúpenie pacientov a AT a AU v štúdií (kapitola 4.6.1) očakávame, že v klinickej praxi na Slovensku bude populácia liečená RIT v lepšom zdravotnom stave, čo môže podhodnocovať pozorovaný efekt liečby v štúdií v porovnaní s klinickou praxou. Použité nastavenie modelu preto považujeme za konzervatívny predpoklad.
- Komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti sú k dispozícii iba pre 24 týždňov trvania kontrolovaného obdobia štúdie, čo predstavuje neistotu. Vzhľadom na to, že v dostupných dátach nebol v ramene PLA pozorovaný významný pohyb pacientov medzi stavmi, nepredpokladáme významný vplyv na výsledok analýzy nákladovej efektívnosti a akceptujeme nastavenie DR.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Úmrtnosť pacientov vo všetkých stavoch je daná všeobecnou úmrtnostnou tabuľkou so zohľadnením rozdielnej úmrtnosti podľa pohlavia.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie úmrtnosti podľa úmrtnosti všeobecnej populácie, keďže ochorenie AA nezvyšuje riziko úmrtia u pacientov.
- **Neakceptujeme** použitie úmrtnostnej tabuľky za rok 2022. V dobe prípravy tohto hodnotenia boli už dostupné úmrtnostné tabuľky pre rok 2023. Preferujeme využitie aktuálnejších dát a dáta boli vo FEM aktualizované. Táto zmena mala zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Neakceptujeme** spôsob započítania všeobecnej mortality v piatom cykle FEM v ramene BSC. V tomto cykle bol na výpočet počtu pacientov v jednotlivých stavoch použitý nesprávny riadok úmrtnostnej tabuľky, čo spôsobilo, že celkový počet pacientov bol vyšší ako 100%. Do upraveného výpočtu sme použili správny riadok úmrtnostnej tabuľky. Táto zmena znížila ICUR o 0,3-tisíc €/QALY.
- Rovnaká chyba bola nájdená aj v ramene s RIT pre stavy SALT ≥ 50 a SALT 21 – 49 od desiateho cyklu až do konca modelu. Do upravených výpočtov sme použili správne riadky úmrtnostnej tabuľky. V základnom nastavení nemá táto zmena žiaden efekt na ICUR, keďže po ukončení liečby z dôvodu nedostatočného prínosu pre SALT ≤ 20 v 36. týždni nie sú v týchto cykloch už žiadni pacienti.

Prechodové pravdepodobnosti medzi stavmi

Pacienti na liečbe RIT aj na BSC do modelu vstupujú v stave SALT ≥ 50 . V základnom nastavení FEM je distribúcia pacientov na liečbe RIT medzi zdravotné stavy daná distribúciou z ramena RIT50 štúdie ALLEGRO-2b/3 do 36. týždňa. Po 36. týždni v základnom scenári pacienti v stavoch SALT 21 – 49 a SALT ≥ 50 liečbu RIT ukončia a prechádzajú do stavu na BSC (z dôvodu nedostatočného prínosu, diskutované v časti Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočného prínosu). Distribúcia pacientov v stavoch SALT ≤ 10 a SALT 11 – 20 na liečbe RIT v 48. týždni je rovnaká ako v 36. týždni. DR vo FEM predpokladá, že po 48. týždni už pacienti na liečbe RIT medzi stavmi nebudú

prechádzať (okrem úmrtia alebo ukončenia liečby). Distribúcia pacientov vstupujúcich do FEM na BSC je do 24. týždňa daná distribúciou pacientov na PLA zo štúdie. V základnom scenári sa predpokladá, že po 24. týždni sa stav pacientov na BSC bude zhoršovať o jeden stupeň za cyklus, až sa presunú do stavu $SALT \geq 50$, kde zostanú do úmrtia alebo spontánnej remisie. Rovnakým spôsobom sa zhoršuje stav na BSC aj pacientom po ukončení liečby RIT.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme s významnou neistotou** z dôvodu krátkeho obdobia sledovania v klinickej štúdií. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** nastavenie stavov vo FEM podľa skóre SALT. Hodnoty skóre SALT pre jednotlivé stavy sú klinicky relevantné a vo všeobecnosti zodpovedajú používaným klasifikáciám závažnosti AA (kapitola 3.2).
- **Akceptujeme s významnou neistotou** distribúciu pacientov do stavov na základe dát zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Neistotu v tomto nastavení vnímame v tom, že z hľadiska časového horizontu modelu pokrývajú dostupné klinické dáta len veľmi krátke obdobie. Táto neistota je vyššia pri pacientoch vstupujúcich do FEM na BSC, pre ktorých sú klinické dáta dostupné len do 24. týždňa. Projektovanie prínosu liečiva po období sledovanom v štúdií je preto založené na predpokladoch, ktoré nemajú dostatočnú oporu v klinických dátach, a nemusí zodpovedať skutočnosti v slovenskej klinickej praxi.
- **Akceptujeme s neistotou** rovnaké zastúpenie pacientov na liečbe RIT v stavoch $SALT \leq 10$ a $SALT 11 - 20$ po ukončení liečby z dôvodu nedostatočného prínosu ako v predchádzajúcom cykle (zastúpenie v 48. týždni = zastúpenie v 36. týždni). Na základe dostupných klinických dát nie je pravdepodobné, že by sa pomery pacientov v stavoch $SALT \leq 10$ a $SALT 11 - 20$ na liečbe medzi 36. a 48. týždňom nezmenili. Po presune časti pacientov do stavu na BSC na základe ukončenia liečby z dôvodu nedostatočného prínosu však už nie je možné aplikovať údaje o zastúpení stavov na liečbe RIT v 48. týždni zo štúdie ALLEGRO-2b/3, keďže údaje zo štúdie zahŕňali presuny medzi všetkými štyrmi stavmi. Keďže nie sú dostupné iné klinické dáta, na základe ktorých by sa prechody pacientov dali odvodiť, toto nastavenie akceptujeme, aj keď nie je klinicky hodnoverné.
- **Akceptujeme** predpoklad, podľa ktorého po 36. týždni pacienti na liečbe RIT ďalej neprechádzajú medzi stavmi na liečbe až do konca časového horizontu. DR v rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť dodal výsledky o účinnosti RIT zo štúdie ALLEGRO-LT pochádzajúce z konferenčného príspevku Piliang et al. 2024 [52]. V 24. mesiaci užívania 50 mg RIT dosiahol skóre $SALT \leq 20$ 60,8 % pacientov a skóre $SALT \leq 10$ 50,8 % pacientov pokračujúcich v štúdií ALLEGRO-LT zo štúdie ALLEGRO-2b/3. Tieto dáta naznačujú, že stav pacientov sa môže meniť aj po 36. týždni aspoň do konca pozorovania (24. mesiac). Akceptujeme preto tvrdenie DR, že predpoklad nezmeneného stavu po 36. týždni je z hľadiska nákladovej efektivity pravdepodobne skôr konzervatívny.
- **Akceptujeme s neistotou** základné nastavenie, v ktorom pacienti na BSC prechádzajú po 24. týždni alebo po ukončení liečby RIT s každým cyklom do o jeden stupeň horšieho stavu vzhľadom na skóre SALT. Napriek tomu, že sa dá predpokladať, že stav pacientov bez liečby sa bude v čase zhoršovať, miera zhoršovania použitá v modeli (jeden stav za cyklus) nie je podložená klinickými dátami. Neistotu vnímame z dôvodu nepreukázania miery zhoršovania stavu. Toto nastavenie je čiastočne kompenzované možnosťou spontánnej remisie.

Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočného prínosu

Predložený FEM umožňuje pacientom na liečbe RIT ukončenie liečby z dôvodu nedostatočného prínosu. Vo zvolenom čase ukončia liečbu všetci pacienti, ktorí nedosiahli požadovanú zvoliteľnú hodnotu skóre SALT. V základnom scenári ukončujú liečbu v 36. týždni všetci pacienti, ktorí nedosiahli skóre $SALT \leq 20$. Po ukončení liečby sú všetci pacienti presunutí do stavu na BSC, ktorý je o jeden stupeň horší podľa skóre SALT než stav, v ktorom boli na liečbe RIT.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** prechod pacientov po ukončení liečby RIT do horšieho stavu podľa skóre SALT na BSC. Toto nastavenie je však spojené s neistotou, keďže rýchlosť zhoršovania stavu pacienta po ukončení liečby nie je podložená klinickými údajmi a toto nastavenie nemusí preto reflektovať skutočnosť. V nastavení FEM akceptovanom NICE prechádzali pacienti do ekvivalentného stavu na BSC, kde strávili jeden cyklus pred tým, než sa presunuli do horšieho stavu. Vo FEM predloženom DR na Slovensku je toto nastavenie

nahradené nastavením ubúdania kvality života (v angl. quality of life waning, viac v kapitole 5.2.5), čo považujeme za adekvátne.

- **Akceptujeme** nastavenie ukončenia liečby z dôvodu nedostatočného prínosu na 36. týždeň, čo je v súlade s navrhovaným IO aj SPC lieku Litfulo [27].
- **Akceptujeme** nastavenie podmienky ukončenia liečby z dôvodu nedostatočného prínosu na dosiahnutie skóre SALT ≤ 20 . Podľa požadovaného IO v žiadosti DR sa má liečba prestať hradiť pacientom, ktorí po 36 týždňoch nevykazujú žiadny dôkaz terapeutického prínosu. Podmienka dosiahnutia skóre SALT ≤ 20 v 36. týždni aplikovaná v základnom nastavení FEM je teda výrazne prísnejšia oproti navrhovanému IO. Dosiahnutie skóre SALT ≤ 20 však bolo primárnym ukazovateľom štúdie ALLEGRO-2b/3. Zároveň v navrhovanom IO evidujeme nejednoznačnosť v definícii „dôkazu terapeutického prínosu“. DR súhlasil s návrhom zmeny IO, ktoré stanovuje podmienku nehradenia ďalšej liečby na dosiahnutie skóre SALT ≤ 20 , v súlade so základným nastavením FEM. Toto nastavenie preto akceptujeme. Navrhnuté upravené znenie IO je uvedené v kapitole 3.8.

Spontánna remisia

Všetci pacienti na BSC majú v základnom nastavení možnosť dosiahnuť spontánnu remisiu, ktorej zodpovedá stav SALT ≤ 10 . Pravdepodobnosť dosiahnutia spontánnej remisie je rovnaká pre pacientov v akomkoľvek stave. Ako pravdepodobnosť spontánnej remisie pre pacientov na BSC bol uvažovaný percentuálny podiel pacientov užívajúcich PLA v štúdiu, ktorí dosiahli v 24. týždni skóre SALT ≤ 10 (■ %). DR predpokladá rovnakú mieru spontánnej remisie a relapsu, podiel pacientov s stave spontánnej remisie je preto v každom cykle FEM konštantný. V základnom scenári FEM umožňuje dosiahnuť spontánnu remisiu aj pacientom, ktorí ukončili liečbu RIT.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** možnosť dosahovania spontánnej remisie u pacientov na BSC. Takéto nastavenie je konzistentné s charakteristikou ochorenia AA.
- **Neakceptujeme** zvolenú hodnotu pravdepodobnosti spontánnej remisie pre pacientov, ktorí ukončili liečbu, zmenili sme ju na ■ %. Hodnota v základnom nastavení reflektuje podiel pacientov, ktorí dosiahli spontánnu remisiu za 24 týždňov, ktoré reprezentujú dva cykly vo FEM. Keďže táto hodnota vstupuje do každého cyklu FEM, považujeme za vhodnejšie používať hodnotu pravdepodobnosti za jeden cyklus. Pravdepodobnosť spontánnej remisie po prepočte na jeden cyklus bola ■ %. Táto zmena predstavuje viedla k navýšeniu ICUR o 2,4-tisíc €/QALY.
- Preferovaná hodnota pravdepodobnosti spontánnej remisie je spojená s neistotou vyplývajúcej z krátkeho obdobia zberu klinických dát v štúdiu, z ktorých je hodnota počítaná.
- **Akceptujeme** možnosť dosahovania spontánnej remisie aj u pacientov po ukončení liečby RIT. NICE vo svojom hodnotení preferoval túto možnosť vypnúť, pretože predpokladal, že všetky prípady spontánnej remisie u pacientov v ramene s RIT budú zahrnuté ešte v čase liečby RIT [53, s. 488]. Podľa nás ak je vo FEM umožnené dosiahnuť spontánnu remisiu pacientom s BSC (v ramene BSC) v ľubovoľnom čase, musia mať rovnakú možnosť aj pacienti s BSC v ramene RIT. Nevidíme dôvod k odlišnému prístupu k pacientom na BSC po ukončení liečby RIT ako k pacientom vstupujúcim na BSC do FEM.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári explicitne nepredpokladá, že by prínos liečby RIT časom vyprchal.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Domnievame sa, že vyprchanie prínosu liečby RIT môže byť jedným z dôvodov ukončenia liečby (viac v časti Zotrvanie na liečbe v kapitole 5.2.6). Možný dopad vyprchania prínosu je teda vo FEM zahrnutý u pacientov, ktorí po ukončení liečby RIT prechádzajú do horších stavov podľa skóre SALT na BSC. Predpoklad o nevyprchaní prínosu tiež do istej miery kompenzuje to, že v modeli sa nepredpokladá nárast počtu pacientov v stavoch SALT ≤ 10 a SALT ≤ 20 po 36. týždni.

5.2.5 Údaje o kvalite života

V základnom nastavení FEM priradil DR jednotlivým stavom v modeli na základe skóre SALT hodnoty utilít uvedené nižšie (Tabuľka 5). Tieto hodnoty boli získané z time trade-off (TTO) štúdie na základe vinet vyvinutých DR na populácii Spojeného kráľovstva. Táto TTO štúdia bola vykonaná, pretože hodnoty utilít získané na základe EQ-5D dotazníkov v rámci štúdie ALLEGRO-2b/3 nevykazovali významné rozdiely v kvalite života medzi jednotlivými stavmi závažnosti ochorenia (kapitola 4.3.3). Podľa DR dotazníky EQ-5D nemajú dostatočnú validitu a citlivosť pre ochorenie AA, keďže v nich chýbajú domény pre sociálne fungovanie, emočné aspekty alebo fyzický výzor, ktoré sú relevantné pre toto ochorenie. Vysoké hodnoty a nedostatočná citlivosť takto získaných hodnôt zo štúdie môžu byť podľa DR aj dôsledkom vylúčenia pacientov s ťažkou depresiou a samovražednými myšlienkami ako aj vysokého priemerného času od diagnostiky ochorenia u pacientov v štúdiu, ktorí preto už môžu byť na jeho vplyv na kvalitu života zvyknutí. Okrem vinetovej štúdie vykonanej na všeobecnej populácii DR vykonal aj doplnkovú vinetovú štúdiu na pacientoch s AA. Zhoda výsledkov týchto dvoch štúdií podľa DR validuje tento prístup. Podľa DR TTO štúdia poskytuje v tomto prípade vhodnú alternatívu k EQ-5D dotazníkom a presnejšie odráža záťaž pre kvalitu života pre pacientov s AA.

Tabuľka 5: Hodnoty kvality života podľa stavov v základnom nastavení FEM.

Skóre SALT	Hodnota utility
≥ 50	0,554
21 – 49	0,703
10 – 20	0,853
≤ 10	0,919

Zdroj: [17]

V základnom scenári FEM bol zapracovaný pokles kvality života vekom podľa Ara a Brazier 2011 [62]. V tomto postupe DR vyniesol graf priemernej utility pre 12 vekových skupín medzi 30 až 85 rokmi a vyhodnotil smernicu lineárnej regresie týchto dát. Pre každý cyklus modelu bol čas v rokoch od začiatku modelu vynásobený hodnotou tejto smernice, čím bol získaný parameter poklesu utility pre každý modelovaný cyklus. Podiel pacientov v každom cykle bol vynásobený príslušným poklesom utility a suma týchto hodnôt bola nakoniec odpočítaná od celkovej utility pre každý stav.

Disutility z dôvodu AE neboli vo FEM uvažované, keďže podľa DR sa všetky pozorované AE považujú za mierne.

DR vo FEM predpokladá, že po ukončení liečby RIT a presunutí pacienta do horšieho stavu podľa skóre SALT nemusí byť strata kvality života okamžitá a utilita môže postupne ubúdať počas cyklu nasledujúcim po ukončení liečby. Počas tohto cyklu má pacient hodnotu utility medzi hodnotami zodpovedajúcimi stavom, medzi ktorými prechádza. FEM umožňuje nastaviť mieru ubúdania kvality života. V základnom scenári je táto možnosť nastavená na 50 %, čo zodpovedá utilite v cykle po ukončení liečby presne v strede medzi relevantnými stavmi.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** výber hodnôt utilít pre jednotlivé stavy vychádzajúcich z TTO štúdie DR, pretože tieto hodnoty považujeme za príliš nízke. Preferujeme použiť hodnoty utilít na základe EQ-5D dotazníkov získané v podmienkach reálnej klinickej praxe (RWE, a angl. real world evidence) u európskych pacientov podľa Bewley 2022 et al. [63]. Napriek tomu, že AA môže mať výrazný negatívny dopad na duševné zdravie a psychosociálne fungovanie pacienta a uvedené hodnoty môžu byť relevantné pre niektorých pacientov, hodnoty utilít by mali reprezentovať priemerného pacienta v danom stave. Hodnoty z TTO štúdie považoval za príliš nízke aj NICE v hodnotení RIT (TA958) [36] a tieto hodnoty preto neakceptoval.
 - Podľa NICE EAG nasledoval DR pri vývoji vinet do veľkej miery odporúčania pre meranie utilít na báze vinet podľa Matza et al. 2021 [64]. Napriek tomu EAG vyjadrila obavu z možného nadhodnotenia negatívneho vplyvu ochorenia vo vinetách, keďže tieto opisovali len negatívne aspekty ochorenia a neobsahovali informácie o aspektoch života, ktoré nie sú ochorením postihnuté. EAG tiež v TTO štúdiu identifikovalo možný zdroj selekčného skreslenia, keďže pacienti s AA museli už v minulosti absolvovať špecifickú liečbu alebo mať záujem o systémovú

liečbu. Touto podmienkou mohli byť zo štúdie vylúčení pacienti, ktorí napriek rovnakému skóre SALT pociťujú nižší negatívny vplyv AA na ich kvalitu života. EAG spochybnila aj klinickú validitu vinet a vyjadrila pochybnosti, či získané hodnoty utilít reflektujú stav pacientov s daným skóre SALT.

- Súhlasíme s nepoužitím hodnôt utilít získaných pomocou EQ-5D dotazníkov v štúdiu ALLEGRO-2b/3. Napriek tomu, že preferujeme dotazníky EQ-5D ako zdroj utilít, hodnoty zo štúdie považujeme za skreslené. Akceptujeme tvrdenia DR, že získané hodnoty utilít môžu byť nadhodnotené vylúčením pacientov s ťažkými psychiatrickými stavmi a dlhým priemerným časom od diagnostiky ochorenia u pacientov.
- Nesúhlasíme s tvrdením DR, že dotazníky EQ-5D nie sú dostatočne citlivé pre ochorenie AA. Nedostatok citlivosti tejto metódy pre rôzne stavy AA v štúdiu ALLEGRO-2b/3 je zrejmé spôsobený vysokými hodnotami nameranými vo východiskovom stave z dôvodov popísaných v predchádzajúcom bode. Podľa NICE EAG dotazníky EQ-5D pokrývajú niektoré aspekty ťažkej AA v doménach „úzkosť/depresia“ a „obvyklá činnosť“. Navyše DR vo FER uvádza ďalšie zdroje utilít získaných na báze EQ-5D dotazníkov, v ktorých sú výrazné rozdiely medzi hodnotami utilít v jednotlivých stavoch. Tieto hodnoty pochádzajú z RWE údajov zbieraných v rámci Adelphi programu špecifického pre ochorenie AA (DSP, z angl. disease specific programme) pre populáciu USA [17] a Európy [63]. Na základe týchto dát EAG konštatuje, že dotazníky EQ-5D sú, napriek limitáciám, vhodné na vyhodnocovanie dopadu AA na kvalitu života.
- V nastavení FEM preferujeme použiť hodnoty utilít získané z EQ-5D dotazníkov od pacientov z reálnej praxe v piatich európskych krajinách v rámci Adelphi DSP AA podľa Bewley et al. 2022 [63]. Tento zdroj utilít bol akceptovaný aj v hodnotení NICE. Dotazníky EQ-5D považujeme za preferovaný zdroj utilít pre naše hodnotenia a predpokladáme, že dáta z populácie európskych krajín budú z dostupných zdrojov najviac relevantné pre populáciu na Slovensku. Preferované hodnoty utilít pre jednotlivé stavy sú zhrnuté nižšie (Tabuľka 6). Voľba preferovaného zdroja utilít vo FEM spôsobila navýšenie ICUR o 74-tisíc €/QALY.
- Neistota v preferovanom nastavení je v mapovaní stavov závažnosti AA v Bewley et al. na stavy dostupné vo FEM. Hodnoty utilít v Bewley et al. boli namerané pre tri stavy závažnosti AA: ľahká, stredná a ťažká. Priradenie stupňa závažnosti bolo na hodnotení lekára, preto môže byť tiež zdrojom skreslenia a neistoty. Preberáme nastavenie NICE EAG, ktorá priradila stupne závažnosti v Bewley et al. k stavom podľa skóre SALT, pričom hodnotu pre „ľahkú“ AA použila pre dva stavy s najnižším skóre SALT.
- Napriek tomu, že voľbu utilít podľa Bewley et al. považujeme za správnejšiu oproti nastaveniu DR, je spojená s neistotou vzhľadom na to, že hodnoty utilít nepochádzajú priamo z klinickej štúdie RIT. Dodatočnú neistotu vytvára aj fakt, že voľba vhodných utilít spomedzi rozličných možných hodnôt nie je jednoznačná a je predmetom rozsiahlej diskusie.
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania poklesu utility na základe veku. Preferujeme prístup podľa Ara a Brazier 2010 [65], ktorý sme do FEM zapracovali. Táto zmena spôsobila navýšenie ICUR o 0,8-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** nezapočítanie disutilít z dôvodu AE.
- **Akceptujeme** zapracovanie ubúdania kvality života do FEM. Postupný dopad ukončenia liečby RIT na kvalitu života považujeme za klinicky relevantný predpoklad.
- **Akceptujeme** hodnotu ubúdania kvality života 50 % v základnom nastavení.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu pacientov ukončujúcich liečbu v 48. týždni v stave SALT 21 – 49 pre potreby zapracovania ubúdania kvality života. Tento výpočet nezohľadňuje pacientov v spontánnej remisii. Výpočet sme upravili. Táto zmena mala zanedbateľný vplyv na ICUR.

Tabuľka 6: Hodnoty kvality života podľa stavov v nastavení podľa NIHO.

Skóre SALT	Hodnota utility
≥ 50	0,780
21 – 49	0,850
10 – 20	0,900
≤ 10	0,900

Zdroj: [17]

5.2.6 Náklady

Zotrvanie na liečbe

V základnom nastavení FEM je po 48. týždni umožnené ukončenie liečby RIT všetkým pacientom na liečbe s pravdepodobnosťou ■ % za cyklus. Pravdepodobnosť ukončenia liečby bola odvodená z dát o zotrvaní na liečbe zo štúdie ALLEGRO-2b/3 do 48. týždňa a prepočítaná na pravdepodobnosť ukončenia za jeden cyklus. Pred 48. týždňom sa v základnom scenári nepredpokladá ukončenie liečby okrem ukončenia liečby z dôvodu nedostatočného prínosu. Po ukončení liečby sú všetci pacienti presunutí do stavu na BSC, ktorý je o jeden stupeň horší podľa skóre SALT než stav, v ktorom boli na liečbe, rovnako ako pri ukončení z dôvodu nedostatočného prínosu (kapitola 5.2.4).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** spôsob prepočtu pravdepodobnosti ukončenia liečby na jeden cyklus.
- **Akceptujeme s neistotou** ukončovanie liečby po 48. týždni. Toto nastavenie je však spojené s neistotou, súvisiacou s krátkym obdobím sledovania pacientov v štúdiu, z ktorého bola odvodená pravdepodobnosť ukončenia liečby. Z tohto dôvodu nastavenie nemusí korešpondovať s klinickou praxou.
- **Akceptujeme s neistotou** nemodelovanie ukončenia liečby pred 48. týždňom nad rámec nedostatočného prínosu v 36. týždňoch. Keďže pravdepodobnosť ukončenia liečby vychádza s dát o ukončení liečby do 48. týždňa, je zjavné, že v realite pacienti liečbu v tomto čase ukončujú. Ak by však pravdepodobnosť ukončenia liečby bola aplikovaná už od prvého cyklu, takéto nastavenie by zmenilo pomery pacientov v jednotlivých stavoch v ďalšom cykle, čo znemožní použitie dát o zastúpení stavov zo štúdie ALLEGRO-2b/3 do 48. týždňa. Keďže modelovanie prínosu len na základe klinických dát za jeden cyklus (v 12. týždni) by výrazne zvýšilo mieru neistoty vo FEM, akceptujeme základné nastavenie ukončovania liečby.

Jednotkové náklady na lieky

DR vo FEM použil náklady na balenie 30 × 50 mg Litfulo vychádzajúce z navrhovanej výšky úhrady VZP. Uvažované dávkovanie je v súlade s SPC. DR uvažuje pri modelovaní relatívnu intenzitu dávky (RDI, z angl. relative dose intensity) na úrovni 97,4 %. V ramene komparátora nie sú uvažované žiadne náklady na lieky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použité jednotkové náklady lieky.
- **Akceptujeme** použité dávkovanie aj RDI.
- **Akceptujeme** nezahrnutie nákladov na komparátor, keďže sa jedná o nefarmakologickú BSC.

Náklady na následnú liečbu

DR vo FEM neuvažuje so žiadnou následnou liečbou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. Toto nastavenie je v súlade s vyjadrením klinického odborníka, podľa ktorého po liečbe RIT nie je žiadna následná liečba.

Korekcia na polovicu cyklu

Korekcia na polovicu cyklu bola vo FEM aplikovaná pri modelovaní prínosov aj nákladov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR vo FEM počíta s laboratórnym vyšetrením krvného obrazu jedenkrát za cyklus u pacientov na RIT a s nákladmi na zdravotnú starostlivosť spojenú s návštevou u dermatovenerológa jedenkrát za cyklus u všetkých pacientov. Použité náklady vychádzajú z databázy jednotkových nákladov Ministerstva zdravotníctva SR.

Pri AE modeluje DR náklady na liečbu ako dodatočnú návštevu u dermatovenerológa (mimo pravidelnej zdravotnej starostlivosti).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** náklady na monitorovanie stavu pacientov.
- **Akceptujeme** spôsob započítania nákladov na AE, hoci sa s ním plne nestotožňujeme. Za relevantnejšie by sme považovali použitie nákladov na liečbu konkrétnych udalostí vrátane nákladov na lieky. Náklady na liečbu AE majú však celkovo zanedbateľný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR vo FEM v základnom scenári nezahrnul započítanie nákladov na časť nespotrebovaného balenia lieku.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Do FEM sme pridali výpočet nákladov na odpad vo forme polovice nespotrebovaného balenia so zohľadnením diskontácie. Táto zmena spôsobila navýšenie ICUR o 0,6-tisíc €/QALY.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Predložený FEM bol prehľadný a dobre fungujúci. Prepočítavanie pri zmene parametrov prebiehalo automaticky a rýchlo. Model obsahoval viacero hárkov, resp. informácií, ktoré neboli relevantné k žiadosti podanej v SR. Viaceré nastavenia a aspekty modelu neboli vo FER dostatočne vysvetlené, pochopenie modelu bolo preto náročnejšie, keďže vysvetlenia sme museli čerpať zo zahraničných hodnotení. Overovanie FEM je z týchto príčin časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

Prahová hodnota

DR vo FER uvažoval s chybnou prahovou hodnotou 60 566 €/QALY, čo však nemá vplyv na výsledok nákladovej efektivity, keďže ICUR v základnom scenári bol nižší ako táto aj ako skutočná prahová hodnota 60 622 €/QALY.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára predloženého DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). RIT je v základnom scenári nákladovo efektívny voči BSC s hodnotou ICUR 39 157 €/QALY. Prahová hodnota ICUR je 60 622 €/QALY⁹.

⁹ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplývala s konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 7: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR

Výsledky	RIT	BSC
Roky života (nediskontované)		
QALY		
SALT ≥ 50 na liečbe	0,302	0,000
SALT ≥ 21 – 49 na liečbe	0,090	0,000
SALT ≥ 11 – 20 na liečbe	0,464	0,000
SALT ≤ 10 na liečbe	1,106	0,000
SALT ≥ 50 bez liečby	6,548	7,889
SALT ≥ 21 – 49 bez liečby	0,037	0,012
SALT ≥ 11 – 20 bez liečby	0,031	0,002
SALT ≤ 10 bez liečby	0,179	0,210
spolu	8,758	8,114
Náklady		
Lieky	25 238,2 €	0,0 €
Monitoring liečby	8,0 €	0,0 €
AE	93,3 €	94,2 €
Zdravotný stav	451,4 €	451,6 €
spolu	25 791 €	546 €
RIT vs.		
Inkrementálne QALY		0,645
Inkrementálne náklady		25 245 €
ICUR		39 157 €/QALY
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota - v €*		60 622 €/QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Oprava spôsobu počtu dospelých pacientov.
- Aktualizácia údajov o vekovom rozložení v SR ku 31.12.2023.
- Pravdepodobnosť spontánnej remisie pre pacientov na RIT prepočítaná na jeden cyklus.
- Aktualizácia úmrtnostných tabuliek za rok 2023.
- Oprava započítania mortality pre pacientov na BSC.
- Oprava započítania mortality pre pacientov na liečbe RIT.
- Voľba utilít podľa Bewley et al.
- Započítanie poklesu utilít podľa Ara a Brazier 2010.
- Zmena výpočtu pacientov v stave SALT 21-49 ukončujúcich liečbu v 48. týždni.
- Započítanie odpadu.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení FEM. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, RIT dosahuje ICUR voči BSC na úrovni **119 411 €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s BSC je 40 415 €/QALY) (Tabuľka 8).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška VZP za jedno balenie Litfulo v indikácii pacientov vo veku 12 rokov a starších s ťažkou AA, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu maximálne vo výške ■■■ € za balenie 30 × 50 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 870,78 €.

Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	RIT	BSC
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY		
SALT ≥ 50 na liečbe	■■■	■■■
SALT ≥ 21 – 49 na liečbe	■■■	■■■
SALT ≥ 11 – 20 na liečbe	■■■	■■■
SALT ≤ 10 na liečbe	■■■	■■■
SALT ≥ 50 bez liečby	■■■	■■■
SALT ≥ 21 – 49 bez liečby	■■■	■■■
SALT ≥ 11 – 20 bez liečby	■■■	■■■
SALT ≤ 10 bez liečby	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
Náklady		
Lieky	■■■	■■■
Monitoring liečby	■■■	■■■
AE	■■■	■■■
Zdravotný stav	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
RIT vs.		
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR		119 411 €/QALY
Prahová hodnota – násobok		2
Prahová hodnota - v €		40 415 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 9: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Najväčším zdrojom neistoty v modelovaní dlhodobého prínosu RIT v predloženej FEM je modelovanie len na základe klinických výsledkov za krátky čas sledovania dostupných zo štúdie ALLEGRO-2b/3 (48 týždňov) v porovnaní s celoživotným horizontom FEM. Po ukončení liečby z dôvodu nedostatočného prínosu sa pracuje s klinickými dátami len za 36 týždňov, údaje o komparatívnej účinnosti sú k dispozícii len do 24. týždňa. Z tohto dôvodu je dlhodobé projektovanie vo FEM založené na viacerých predpokladoch, ktoré nemusia odrážať realitu v klinickej praxi.
- DR predpokladá, že po 36. týždni sa stav pacientov na liečbe RIT už nemení, okrem úmrtia alebo ukončenia liečby. Napriek tomu, že tento predpoklad môže byť konzervatívny, má len obmedzenú oporu v klinických dátach z jednoramennej štúdie ALLEGRO-LT, a preto je zdrojom neistoty.
- DR predpokladá, že pacienti na BSC po 24. týždni prechádzajú do stavu SALT ≥ 50 rýchlosťou jeden stav za cyklus. Rovnaký predpoklad robí aj o pacientoch po ukončení liečby RIT. Tieto predpoklady nemusia hodnoverne korešpondovať s vývojom stavu pacienta bez liečby v realite a skresľovať modelované prínosy.
- FEM neumožňuje, aby pacienti ukončili liečbu pred 48. týždňom, okrem ukončenia z dôvodu nedostatočného prínosu, čo taktiež považujeme za neistý predpoklad.
- Hodnoty pravdepodobnosti ukončenia liečby a spontánnej remisie nemusia byť realistické a sú zdrojom neistoty.
- Charakteristiky populácie v štúdii, na ktorej výsledkoch je založené modelovanie prínosu RIT, sú odlišné od charakteristík populácie v klinickej praxi na Slovensku. Modelovaný prínos je preto spojený s neistotou.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Litfulo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad na rozpočet je rovnaký ako vyššie uvedená úhrada VZP. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z vstupných údajov a použitých predpokladov pri výpočte cieľovej populácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2024 – 2029. Kategorizáciu lieku Litfulo predpokladá od 1.12.2024. Dopad na rozpočet je modelovaný po kalendárnych rokoch. Na odvodenie počtu pacientov využíva DR údaje o populácii SR za rok 2022 [58] a hodnoty prevalencie a incidencie sú prevzaté z literatúry. Ako prevalenciu AA používa DR hodnotu 0,2 % prevzatú z Gilhar et al, 2012 [59], Alkhalifah et al, 2010 [60] a Wehrwein, 2022 [61] a ročnú incidenciu 0,09 % prevzatú z Mostaghimi et al., 2023 [5]. Podiel pacientov s ťažkou AA odhaduje DR na 7,3 % všetkých pacientov s AA, čo je zovšeobecnenie údaju o pacientoch s AT a AU na všetkých pacientov s ťažkou AA. Podiel pacientov vhodných na systémovú liečbu podľa navrhovaného IO je podľa DR 50 % z pacientov s ťažkou AA, čo vychádza z bližšie neupresneného panelu expertov DR. Odvodenie počtu pacientov podľa DR je uvedené v tabuľke (Tabuľka 10). DR predpokladá, že percento penetrácie v danom roku sa bude vzťahovať na incidentných pacientov v danom roku ako aj na všetkých pacientov z predchádzajúceho roku, ktorí zatiaľ ostali bez liečby. V poslednom kroku DR odhaduje 35 % ročnú penetráciu lieku, čo znamená 188 nových pacientov ročne (Tabuľka 11).

Náklady na liek Litfulo vychádzajú z analýzy nákladovej užitočnosti z priemerného počtu cyklov pacienta na liečbe v danom roku po zahájení liečby pri požadovanej úhrade vo výške 870,78 € za balenie. V prípade komparátora sa neuvažuje so žiadnymi nákladmi.

Tabuľka 10: Odvodenie počtu pacientov podľa DR.

Riadok	Pacienti	Počet	Podiel	Zdroj
1	Prevalentní pacienti	9 458	0,2 % všeobecnej populácie	[59, 60,61]
2	Incidentní pacienti za rok	4393	0,09 % všeobecnej populácie	[5]
3	Prevalentní pacienti s ťažkou AA	690	7,3 % z riadku 1	[17]
4	Incidentní pacienti s ťažkou AA	321	7,3 % z riadku 2	[17]
5	Prevalentní pacienti vhodní na systémovú liečbu	345	50 % z riadku 3	[17]
6	Incidentní pacienti vhodní na systémovú liečbu	160	50 % z riadku 4	[17]

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 11: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky.

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Penetrácia	1%	20%	30%	35%	35%	35%
Noví prevalentní pacienti	3	100	159	169	146	132
Noví incidentní pacienti	2	32	48	56	56	56
Zostávajúci bez liečby	501	529	482	418	376	349
Noví pacienti celkovo	5	132	207	225	202	188

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	5	132	207	225	202	188
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	5	137	344	569	771
Náklady na RIT*	45 401 €	1 203 076 €	2 292 362 €	3 053 971 €	3 420 896 €	3 705 731 €

*Náklady sú zároveň rovné hrubému a čistému dopadu na rozpočet.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	126	201	223
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	126	327
Náklady na RIT*	1 148 221 €	2 201 588 €	2 990 504 €

*Náklady sú zároveň rovné hrubému a čistému dopadu na rozpočet.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme údaje vstupujúce do výpočtov pacientov vhodných na liečbu ako aj použité predpoklady. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie údajov o počte obyvateľov SR za rok 2022. Údaje sme aktualizovali na novšie, k 31. 12. 2023.
- **Akceptujeme** predpoklad DR o zaradení lieku Litfulo do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) od 1.12.2024.
- **Akceptujeme s neistotou** použité údaje o prevalencii a ročnej incidencii. Domnievame sa, že z podstaty ochorenia AA, ktoré je charakterizované nepredvídateľnými remisiami a relapsmi, sú údaje o prevalencii a incidencii v danom čase vždy zaťažené mierou neistoty. Miera prevalencie AA je v literatúre uvádzaná na úrovni 0,1 – 0,2 % [4, 5, 59, 60, 61], čo je konzistentné s nastavením DR. V analýze dopadu na rozpočet pre liek Litfulo vypracovanej NICE sa uvažuje s prevalenciou na úrovni 0,58 %. Tento údaj vychádza z kohortovej štúdie na populácii Spojeného kráľovstva [66], avšak bol nameraný len pre dospelú populáciu a okrem pacientov s aktívnou AA zahŕňa aj pacientov, ktorí mali AA v minulosti. V rovnakej štúdií bola nameraná miera ročnej incidencie vo výške 0,026 %, čo je výrazne nižšie než nastavenie DR.
- **Neakceptujeme** údaje o podiele pacientov s ťažkou AA (7,3 %), upravili sme na 22,3 %. Podľa vyjadrenia DR vo FER epidemiologické údaje o týchto pacientoch (definovaných ako SALT \geq 50) nie sú k dispozícii. Odhad cieľovej populácie je preto založený na údajoch o pacientoch z AT a AU (SALT 100). Dá sa preto

predpokladať, že počet pacientov špecifikovaných v navrhovanom IO bude vyšší. V analýze dopadu na rozpočet pre liek Litfulo NICE sa uvažuje s podielom pacientov s ťažkou AA vo výške 22,30 %. Tento údaj vychádza z kohortovej štúdie epidemiológie AA na populácii Kórejskej republiky [67]. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť uviedol, že túto hodnotu nepoužil, keďže prevalencia AA v ázijskej populácii môže byť približne trikrát vyššia ako v európskej [57]. Tento argument DR nepovažujeme za vhodný, keďže celková prevalencia ochorenia v danej populácii nemusí súvisieť s podielom pacientov s ťažkou formou. DR tiež argumentoval, že v štúdiu sa štádia závažnosti AA nerozlišovali podľa skóre SALT, avšak definícia ťažkej AA použitá v štúdiu je zhodná s definíciou podľa skóre SALT [67]. V preferovanom nastavení NIHO sa preto prikláňame k nastaveniu NICE a ako podiel pacientov s ťažkou AA používame údaj 22,30 %.

- **Akceptujeme s neistotou** údaj o podiele pacientov (50 %) definovaných ako vhodných na systémovú liečbu. Toto číslo vychádza z vyjadrenia panelu odborníkov organizovaného DR v novembri 2023. V odpovedi na výzvu DR špecifikoval, že odborníci v paneli určili túto hodnotu na základe svojej klinickej praxe a iných skúseností. Podľa názoru klinických odborníkov NICE je podiel pacientov vhodných na systémovú liečbu 90 %. V e-mailovej komunikácii DR uviedol, že odlišný podiel pacientov vhodných na systémovú liečbu považuje za opodstatnený z dôvodu odlišných zdravotných systémov v oboch krajinách. Neistotu vnímame v nedostatočnej definícii takýchto pacientov zo strany DR. Pri definícii v požadovanom znení IO podľa NIHO (kapitola 3.8) údaj použitý DR akceptujeme z dôvodu nedostupnosti iných dát.
- Podľa názoru osloveného klinického odborníka sa dá na Slovensku ročne očakávať 30 pacientov vhodných na liečbu RIT. Toto číslo je výrazne nižšie ako počet incidentných pacientov za rok podľa odhadu DR. Tento odhad DR je navyše pravdepodobne podhodnotený, ako diskutujeme vyššie. Tento nesúlad vnáša dodatočnú neistotu do odhadu počtu pacientov.

Neakceptujeme spôsob započítania prevalentných pacientov v jednotlivých rokoch. V základnom nastavení DR počíta nástup prevalentných pacientov v jednotlivých rokoch zo všetkých pacientov, ktorí sú zatiaľ bez liečby. Takéto nastavenie podľa nášho názoru výrazne nadhodnocuje počet pacientov na liečbe.

Na základe Metodickéj príručky MZ SR sme pri analýze dopadu na rozpočet rozdelili patientsku populáciu nasledovne: Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL a Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať indikačné obmedzenie (budú napríklad medzičasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.). V tomto prípade sú za PSVL považovaní prevalentní pacienti a za PBVL incidentní pacienti v každom nasledujúcom roku. V preferovanom nastavení NIHO sa nástup PSVL počíta z počtu týchto pacientov na začiatku projektovaného obdobia (345 pacientov).

Neakceptujeme použitie kalendárnych rokov pri výpočte počtu pacientov a nákladov za jednotlivé obdobia. V NIHO nastavení preferujeme použitie plávajúcich rokov. Predpokladáme tiež, že maximálna penetrácia odhadovaná DR (35 %) bude dosiahnutá počas prvých dvoch plávajúcich rokov. Pre prvý rok sme použili penetráciu, ktorú DR predpokladal pre rok 2025 (20 %), a pre druhý a nasledujúce roky penetráciu predpokladanú pre rok 2027 (35 %). Výsledný počet nových pacientov pri preferovanom spôsobe výpočtu po plávajúcich rokoch je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 14).

Tabuľka 14: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia.

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	6. rok
PSVL	1055					
Penetrácia	20%	35%	35%	35%	35%	35%
Počet PSVL začínajúcich liečbu RIT	211	158	0	0	0	0
PBVL	490	490	490	490	490	490
Počet PBVL začínajúcich liečbu RIT	98	172	172	172	172	172
Pacienti začínajúci liečbu RIT celkovo	309	330	172	172	172	172

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Akceptujeme spôsob započítania nákladov na liek Litfulo vychádzajúci z určenia celkového počtu cyklov priemerného pacienta v danom časovom období liečby z analýzy nákladovej užitočnosti. Keďže tento prístup vychádza z dát o zastúpení stavov v jednotlivých cykloch, zahŕňa aj priemernú dobu zotrvania na liečbe. V preferovanom NIHO nastavení FEM sa oproti základnému scenáru DR zmení počet cyklov priemerného pacienta na liečbe v danom roku a tým aj náklady. Takto určené náklady sú však zaťažené veľkou mierou neistoty spojenou s modelovaním vývoja stavov pacientov opísanou v kapitole 5.2.

Neakceptujeme použitie ročných intervalov pri výpočte nákladov na liečbu. Takéto nastavenie by zodpovedalo stavu, kedy by všetci noví pacienti nastupovali na liečbu liekom Litfulo na začiatku roka, čo nepovažujeme za pravdepodobné. Za pravdepodobnejší považujeme skôr priebežný nástup pacientov počas celého roka. Analýzu sme upravili tak, aby sa náklady na liečbu započítavali po štvrtročných obdobiach, do ktorých boli rovnomerne rozdelení noví pacienti v každom roku podľa odhadu vyššie (Tabuľka 14). Štvrtročné obdobie bolo zvolené na základe dĺžky cyklu vo FEM (12 týždňov), ktorá tomuto obdobiu približne zodpovedá. Toto nastavenie považujeme za hodnovernejšie z hľadiska použitých predpokladov.

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu a zároveň čistý dopad na VZP za Litfulo v tretí rok vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä vo vstupných údajoch a použitých predpokladoch pri výpočte cieľovej populácie. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 15 a Tabuľka 16).

Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	26	311	317	172	172	172
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	26	297	397	348	375
Náklady na RIT pri požadovanej úhrade (870,78 €)*	■	■	■	■	■	■
Náklady na RIT pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)*	■	■	■	■	■	■

*náklady sa rovnajú hrubému aj čistému dopadu na rozpočet

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	309	330	172
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	269	383
Náklady na RIT pri požadovanej úhrade (870,78 €)*	■	■	■
Náklady na RIT pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)*	■	■	■

*náklady sa rovnajú hrubému aj čistému dopadu na rozpočet

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Áký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Áký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos RIT v porovnaní s PLA (ktoré reprezentuje BSC v slovenskej klinickej praxi) v dosahovaní vybraných ukazovateľov na báze skóre SALT ako aj dojmu zo zmeny pacienta. Pre prínos RIT v porovnaní s topickými kortikosteroidmi chýba dôkaz, dôsledkom čoho požadujeme zmenu IO. Na základe klinickej štúdie nie sú dôkazy o významnom zlepšení kvality života pacientov, čo však môže byť spôsobené limitáciami v dizajne štúdie a spôsobom merania kvality života. Na základe iných zdrojov o kvalite života pacientov s AA (diskutované v časti 5.2.5) sa dá očakávať, že RIT poskytuje nárast v kvalite života spolu s klinickým prínosom. Podľa klinického odborníka predstavuje RIT novú a účinnú liečbu. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie RIT. Bezpečnostný profil bol aj podľa názoru klinického odborníka celkovo relatívne priaznivý. Ako limitáciu pri identifikovaní všetkých prínosov a strát vnímame dizajn štúdie, v ktorej boli pacienti sledovaní len počas krátkeho obdobia. Z etických dôvodov tiež boli zo štúdie vylúčení pacienti s ťažkými

depresívnymi stavmi, pre ktorých by sa mohol očakávať najväčší prínos v kvalite života. Limitáciou pri vyhodnotení celkového prínosu pre všetky patientske skupiny vyplývajúcou z dizajnu štúdie je aj nezahrnutie pacientov mladších ako 12 rokov, ktorých ochorenie AA postihuje v rovnakej alebo vyššej miere ako dospelých alebo dospievajúcich [2].

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník nešpecifikoval výzvy pre profesionálne hodnoty, etické presvedčenie a tradičné role poskytovateľov zdravotnej starostlivosti v súvislosti so zavedením lieku Litfulo do praxe. Podľa odborníka predstavuje implementácia RIT veľkú nádej pre pacientov s AA. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Litfulo na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie RIT ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

RIT je podávaný perorálnou formou. Liečivo Litfulo je administrované samotným pacientom, pričom podľa klinického odborníka môže o liečbe rozhodnúť ambulantný dermatológ alebo dermatológ na lôžkovom oddelení. Pred začatím liečby je potrebné vykonať laboratórne merania počtu krvných doštičiek a absolútneho počtu lymfocytov. Tieto merania by následne mali byť vykonávané rutinne počas liečby v rámci manažovania stavu pacienta. V porovnaní s komparátorom BSC tak RIT môže zvýšiť organizačnú záťaž. Kategorizácia RIT by priniesla pre pacientov novú terapeutickú možnosť, keďže aktuálne v danej indikácii nie je kategorizované žiadne liečivo.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia môže liek Litfulo predpísať dermatológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Podľa SPC má liečbu RIT začať a monitorovať zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou AA. S liečbou RIT sa nesmie začať u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ alebo počtom krvných doštičiek $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Pred začatím liečby sa pacienti musia testovať na tuberkulózu a vírusovú hepatitídu [27]. Klinický odborník sa vyjadril, že liečivo by mal predpisovať dermatológ po vyčerpaní dostupných možností liečby. Ako vhodných na systémovú liečbu označil odborník tých pacientov, ktorých vypadávanie vlasov nereaguje na dostupnú liečbu (lokálne kortikoidy, balneo PUVA terapia).

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Podľa BVAL je kľúčové, že nové možnosti liečby AA dajú pacientom novú nádej. Od liečby s pozitívnymi výsledkami BVAL očakáva, že sa pacienti budú môcť opäť vrátiť do plnohodnotného života so spoločenskou akceptáciou, ako aj zlepšenie psychického zdravia.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa klinického odborníka je v súčasnosti mnoho pacientov s AA, ktorí nemajú prístup k balneo PUVA terapii, ktorá sa na liečbu AA využíva, z dôvodu vzdialenosti bydliska od ambulancie alebo z dôvodu časovej náročnosti tejto terapie. Podľa BVAL je prístup pacientom k liečbe v súčasnosti obmedzený tým, že mnohí pacienti nevedia, aké sú dostupné metódy liečby AA ako aj tým, že na Slovensku je málo odborníkov na AA. Keďže je liečba RIT podávaná

perorálnou formou, neboli identifikované skupiny pacientov, ktorí by mali problém sa fyzicky dostať k danému liečivu a jeho administrácii. Z tohto dôvodu RIT môže zvýšiť mieru rovnosti prístupu.

Podľa návrhu IO je liečba RIT indikovaná len pacientom vo veku 12 rokov a starším. Toto obmedzenie môže zvyšovať nerovnosť v prístupe.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

BVAL neuvádza skúsenosti pacientov s liekom Litfulo. Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu RIT na prácu a každodenný život. BVAL však uvádza, že pacienti s AA čelia kvôli svojmu vzhľadu v každodennom živote ostrakizácii až šikane, čo môže v niektorých prípadoch viesť až ku strate zamestnania. Na základe dát o klinickej účinnosti RIT sa dá očakávať pozitívny vplyv lieku Litfulo na tieto aspekty spojený s opätovným rastom vlasov. Tento efekt môže byť výraznejší u žien, keďže podľa vyjadrenia klinického odborníka vnímajú ochorenie horšie.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa vstupu BVAL je dôležité pacientov upozorniť, že každý pacient je špecifický a preto môže byť výsledok liečby individuálny u každého pacienta. K lieku existuje Karta pacienta [68], ktorú má pacientovi poskytnúť ošetrojúci lekár. Pacienti by mali byť informovaní o možných nežiaducich účinkoch liečiva. Pacientky vo fertilnom veku by mali byť poučené aby počas liečby používali účinnú antikoncepciu, keďže gravidita je kontraindikovaná pri liečbe liekom Litfulo [27, 68]. Pacienti by ďalej mali byť informovaní, aby sa v priebehu liečby obrátili na svojho lekára pri akejkoľvek infekcii, ak majú alebo v minulosti mali tuberkulózu alebo boli v kontakte s niekým, kto tuberkulózu má, ak niekedy prekonal herpesovú infekciu, ak nedávno boli alebo plánujú byť očkovaní, ak mali krvné zrazeniny, ak majú bolestivý opuch nôh alebo pri neobjasnených príznakoch spôsobených problémom s nervovou sústavou [68].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

RIT sa má podávať pacientom vo veku 12 rokov a starším. U starších ani dospelých pacientov nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sú k dispozícii obmedzené údaje. Vek môže byť rizikovým faktorom zníženého absolútneho počtu lymfocytov, ktorý je tiež spájaný s liečbou RIT. Liečba RIT musí byť prerušená, ak absolútny počet lymfocytov klesne pod $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$. Liek je kontraindikovaný pri precitlivenosti na liečivo alebo ktorúkoľvek s pomocných látok, pri aktívnych závažných infekciách vrátane tuberkulózy, pri ťažkej poruche funkcie pečene a počas tehotenstva a dojčenia. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do jedného mesiaca po poslednej dávke lieku. Pri starších pacientoch s diabetom je potrebné postupovať s opatrnosťou, keďže v tejto populácii je všeobecne vyššia incidencia infekcií. U pacientov s anamnézou herpes vírusu môže dôjsť k jeho reaktivácii.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Mgr. Nina Královič, PhD.
Daniel Kozák, M.Sc.
Mgr. Filip Tomek

Rola autorov: DD je prvým autorom hodnotenia; LŠ je vedúcim pre ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6); NK je vedúcou pre medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); DK supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6); FT supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4).

Podpora

Klinickí odborníci: MUDr. Peter Kozub, PhD., MPH

Pacientske organizácie: OZ Bez vláskov, ale s láskou: Soňa Kováčová

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Dobrovodsky D., Kralovic N., Seliga L., Kozak D., Tomek F.: Liečivo ritlecitinib (Litfulo) na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších s ťažkou alopeciou areata, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 73; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] Rasochová E, Alopecia areata. *Via practica*, 2011, 8 (6): 270–273
- [2] Lintzeri DA, Constantinou A, Hillman K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata – Current understanding and management. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022 Jan;20(1):59-90. doi: 10.1111/ddg.14689
- [3] Alhanshali L, Buontempo MG, Lo Sicco KI, Shapiro J. Alopecia Areata: Burden of Disease, Approach to Treatment, and Current Unmet Needs. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2023;16 803-820. doi: 10.2147/CCID.S376096
- [4] Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Jul 24;8:397-403. doi: 10.2147/CCID.S53985
- [5] Mostaghimi A, Gao W, Ray M, Bartolome L, Wang T, Carley C, Done N, Swallow E. Trends in Prevalence and Incidence of Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis Among Adults and Children in a US Employer-Sponsored Insured Population. *JAMA Dermatol*. 2023 Apr 1;159(4):411-418. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.0002.
- [6] Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology*. 2018 Mar-Apr;10(2):51-60. doi: 10.4103/ijt.ijt_99_17.
- [7] Sibbald C. Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. *J Cutan Med Surg*. 2023 May-Jun;27(3):241-259. doi: 10.1177/12034754231168839.
- [8] Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, Kim H, Singh P, Lee A, Chen WV, Meyer KC, Paus R, Jahoda CA, Amos CI, Gregersen PK, Christiano AM. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010 Jul 1;466(7302):113-7. doi: 10.1038/nature09114
- [9] Mostaghimi A, Napatalung L, Sikirica V, Winnette R, Xenakis J, Zwillich SH, Gorsh B. Patient Perspectives of the Social, Emotional and Functional Impact of Alopecia Areata: A Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):867-883. doi: 10.1007/s13555-021-00512-0.
- [10] Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology*. 2001;203(2):157-61. doi: 10.1159/000051732.
- [11] Pandhi D, Singal A, Gupta R, Das G. Ocular alterations in patients of alopecia areata. *J Dermatol*. 2009 May;36(5):262-8. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00636.x.
- [12] Aliyeva A, Yagiz Agayarov O, Dogan EI. Assessing Auditory and Cochlear Function in Alopecia Areata Patients: Exploring the Link to Cochlear Melanocyte Damage. *Cureus*. 2023 Sep 8;15(9):e44882. doi: 10.7759/cureus.44882.
- [13] Mostaghimi A, Napatalung L, Sikirica V, Winnette R, Xenakis J, Zwillich SH, Gorsh B. Patient Perspectives of the Social, Emotional and Functional Impact of Alopecia Areata: A Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):867-883. doi: 10.1007/s13555-021-00512-0.
- [14] Bewley A, Figueras-Nart I, Zhang J, Guerreiro M, Tietz N, Chtourou S, Durand F, Blume-Peytavi U. Patient-Reported Burden of Severe Alopecia Areata: First Results from the Multinational Alopecia Areata Unmet Need Survey. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024 Mar 29;17:751-761. doi: 10.2147/CCID.S445646.
- [15] Lee S, Lee YB, Kim BJ, Bae S, Lee WS. All-Cause and Cause-Specific Mortality Risks Associated With Alopecia Areata: A Korean Nationwide Population-Based Study. *JAMA Dermatol*. 2019 Aug 1;155(8):922-928. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0629.
- [16] Meah N, Wall D, York K, Bhojru B, Bokhari L, Asz-Sigall D, Bergfeld WF, Betz RC, Blume-Peytavi U, Callender V, Chitreddy V, Combalia A, Cotsarelis G, Craiglow B, Donovan J, Eisman S, Farrant P, Green J, Grimalt R, Harries M, Hordinsky M, Irvine AD, Itami S, Jolliffe V, King B, Lee WS, McMichael A, Messenger A, Mirmirani P, Olsen E, Orlow SJ, Piraccini BM, Rakowska A, Reygagne P, Roberts JL, Rudnicka L, Shapiro J, Sharma P, Tosti A, Vogt A, Wade M, Yip L, Zlotogorski A, Sinclair RD. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study part II: Results of an international expert opinion on diagnosis and laboratory evaluation for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1594-1601. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.028.

[17] Držiteľ registrácie: Farmako-ekonomický rozbor lieku Litfulo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 33832 – typ A1N – Litfulo (ritlecitibin). Dostupné 10.5.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33832>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[18] Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, Aldhouse NVJ, Macey J, Nunes FP, Dutronc Y, Mesinkovska N, Ko JM, King BA. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):702-709. doi: 10.1111/bjd.18883.

[19] King BA, Mesinkovska NA, Craiglow B, Kindred C, Ko J, McMichael A, Shapiro J, Goh C, Mirmirani P, Tosti A, Hordinsky M, Huang KP, Castelo-Soccio L, Bergfeld W, Paller AS, Mackay-Wiggan J, Glashofer M, Aguh C, Piliang M, Yazdan P, Lo Sicco K, Cassella JV, Koenigsberg J, Ahluwalia G, Ghorayeb E, Fakharzadeh S, Napatalung L, Gandhi K, DeLozier AM, Nunes FP, Senna MM. Development of the alopecia areata scale for clinical use: Results of an academic-industry collaborative effort. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Feb;86(2):359-364. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.043.

[20] UpToDate; Messenger AG. Alopecia areata: Clinical manifestations and diagnosis. 2024.

[21] Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Dec;61(3):403-423. doi: 10.1007/s12016-021-08883-0.

[22] MZ SR; Schválené nové a inovované štandardné klinické postupy v zdravotníctve. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>. Použité dňa: 14.05.2024

[23] UpToDate; Messenger AG. Alopecia areata: Management. 2024.

[24] Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, Ioannides D, Katoulis AC, Lazaridou E, Olszewska M, Ovcharenko YS, Piraccini BM, Prohic A, Rakowska A, Reygagne P, Richard MA, Soares RO, Starace M, Vaňo-Galvan S, Waskiel-Burnat A. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Apr;38(4):687-694. doi: 10.1111/jdv.19768.

[25] American Academy of Dermatology; Hair loss types: Alopecia areata diagnosis and treatment. 2023. Dostupné 15.5.2024 z <https://www.aad.org/public/diseases/hair-loss/types/alopecia/treatment>

[26] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Olumiant. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>. Použité dňa 24.05.2024

[27] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Litfulo. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/litfulo#news-on>. Použité dňa 16.05.2024

[28] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2024 – 30.6.2024. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202406>

[29] Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, Lin TH, Sharif MN, Xue L, Nguyen C, Everley RA, Trujillo JI, Johnson DS, Point GR, Thorarensen A, Kilty I, Telliez JB. PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol*. 2019 Jun 21;14(6):1235-1242. doi: 10.1021/acschembio.9b00188.

[30] Guttman-Yassky E, Pavel AB, Diaz A, Zhang N, Del Duca E, Estrada Y, King B, Banerjee A, Banfield C, Cox LA, Dowty ME, Page K, Vincent MS, Zhang W, Zhu L, Peeva E. Ritlecitinib and brepocitinib demonstrate significant improvement in scalp alopecia areata biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1318-1328. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.036

[31] EMA, Litfulo. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/litfulo#assessment-history>. Použité dňa 24.05.2024.

[32] Orphanet, <https://www.orpha.net/en/disease/detail/79364>. Použité dňa 24.05.2024.

[33] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, Zoznam zverejnený 16. 05. 2024. Dostupné na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>. Použité dňa: 16.05.2024.

[34] Union; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov, Registrované lieky hradené nad rámec kategorizácie od 1. 4. 2024. Dostupné na: <https://www.union.sk/uhrada-registrovaných-nekategorizovaných-liekov/>. Použité dňa: 16.05.2024.

- [35] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>. Použité dňa: 16.05.2024.
- [36] NICE; Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over Technology appraisal guidance (TA958). Published 27 March 2024.
- [37] SÚKL; Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv (Litfulo 50 mg). Kód SÚKL: 0271930. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0271930. Použité dňa: 16.05.2024.
- [38] Stone S, Malanga GA, Capella T. Corticosteroids: Review of the History, the Effectiveness, and Adverse Effects in the Treatment of Joint Pain. *Pain Physician*. 2021 Jan;24(S1):S233-S246.
- [39] Majid I, Keen A. Management of alopecia areata: an update. *BJMP*. 2012 Sep;5(3):a530.
- [40] MZ SR; Zoznam kategorizovaných zdravotníckych pomôcok 1.4.2024 – 30.6.2024. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-zdravotnickych-pomocok>. Použité dňa: 22.05.2024
- [41] Gupta AK, Carviel JL, Foley KA, Shear NH, Piraccini BM, Piguet V, Tosti A. Monotherapy for Alopecia Areata: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Skin Appendage Disord*. 2019 Nov;5(6):331-337. doi: 10.1159/000501940.
- [42] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hražené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca, rok 2022. Dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx. Použité dňa: 16.05.2024
- [43] Meah N, Wall D, York K, Bhojru B, Bokhari L, Sigall DA, Bergfeld WF, Betz RC, Blume-Peytavi U, Callender V, Chitreddy V, Combalia A, Cotsarelis G, Craiglow B, Donovan J, Eisman S, Farrant P, Green J, Grimalt R, Harries M, Hordinsky M, Irvine AD, Itami S, Jolliffe V, King B, Lee WS, McMichael A, Messenger A, Mirmirani P, Olsen E, Orlow SJ, Piraccini BM, Rakowska A, Reygagne P, Roberts JL, Rudnicka L, Shapiro J, Sharma P, Tosti A, Vogt A, Wade M, Yip L, Zlotogorski A, Sinclair R. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):123-130. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.004.
- [44] Claudy AL, Gagnaire D. PUVA treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol*. 1983 Dec;119(12):975-8. PMID: 6651314.
- [45] Lassus A, Eskelinen A, Johansson E. Treatment of alopecia areata with three different PUVA modalities. *Photodermatol*. 1984 Jun;1(3):141-4.
- [46] Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol*. 1995 Dec;133(6):914-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb06925.x.
- [47] Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata--does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol*. 1993 Jul;129(1):42-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03309.x.
- [48] King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, Mesinkovska NA, Zwillich SH, Napatalung L, Wajsbrot D, Fayyad R, Freyman A, Mitra D, Purohit V, Sinclair R, Wolk R. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1518-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00222-2.
- [49] Pfizer; PF-06651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-2b/3). Dostupné na: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03732807?cond=Alopecia%20Areata&intr=ritlecitinib&ageRange=12y_100y&aggFilters=phase:3%20NA&rank=2&tab=results. Použité dňa 30.05.2024
- [50] Pfizer; A phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of PF-06651600 in adult and adolescent alopecia areata (AA) subjects with 50% or greater scalp hair loss. Dostupné na: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03732807?cond=Alopecia%20Areata&intr=ritlecitinib&ageRange=12y_100y&aggFilters=phase:3%20NA&rank=2. Použité dňa 30.05.2024
- [51] Pfizer; Long-Term PF-06651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-LT). Dostupné na: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04006457?cond=Alopecia%20Areata&intr=ritlecitinib&ageRange=12y_100y&aggFilters=phase:3%20NA&viewType=Table&rank=1&a=50&tab=table. Použité dňa: 03.06.2024

- [52] Piliang M, Soung J, King B, Shapiro J, Rudnicka L, Farrant P, Magnolo N, Piraccini B, Luo X, Woodworth D, Schaefer G, Lejeune A, Wolk R. 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. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2024 Mar 18; 8(2):s394. <https://doi.org/10.25251/skin.8.suppl.394>.
- [53] NICE; Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over [ID4007] Committee Papers. 2023.
- [54] SMC; ritlecitinib hard capsules (Litfulo®). Published 08 April 2024.
- [55] Hordinsky M, Hebert AA, Gooderham M, Kwon O, Murashkin N, Fang H, Harada K, Law E, Wajsbrodt D, Takiya L, Zwillich SH, Wolk R, Tran H. 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 Nov-Dec;40(6):1003-1009. doi: 10.1111/pde.15378.
- [56] Pfizer; Placebo-controlled safety study of ritlecitinib (PF-06651600) in adults with alopecia areata (Allegro2a). Dostupné na: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04517864>. Použité dňa 05.06.2024
- [57] 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.
- [58] Štatistický úrad SR; Indexy vekového zloženia - SR, oblasti, kraje, okresy, mesto, vidiek. Dostupné na: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators!/ut/p/z1/pZLBDolwDEC_xS9YNwaM40AZE4lwR_HAXw8mQKHwofr9ASExMGCb0tvS9re2KNKqR7pp3e21e7aNrbv35rJ1L7krm-5gD808EpJsqHOe5k5B5B1Q-Qqh3II8-E2lMM1Ea6T4dFRrhHRbBVh7BPB4QViUMA8OObAD3_fozp5AeCR9RNAFgibJA8KpWXXwZwy-R_64eZ4PCfbyhwLV-6q_wB0Ob2KqRHxDtBpTu08ZOGHoxblJwFoN-C570co4ZWtnyz-QAKHPTH/dz/d5/L0lDUmlTUSEhL3dHa0FKRnNBLzROV3FpQSEhL3Nr/. Použité dňa: 21.06.2024
- [59] Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1515-25. doi: 10.1056/NEJMra110344
- [60] Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Feb;62(2):177-88, quiz 189-90. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.032.
- [61] Wehrwein P. Prevalence of Alopecia Areata Is Increasing | AMCP 2022. *Managed Healthcare Executive*. 2022 Mar. <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/amcp-2022-prevalence-of-alopecia-areata-is-increasing>.
- [62] Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):539-45. doi: 10.1016/j.jval.2010.10.029.
- [63] Bewley A, Galvan SV, Johansson E, Durand F, Petto H. 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*; 25:S428-9.
- [64] Matza LS, Stewart KD, Lloyd AJ, Rowen D, Brazier JE. Vignette-Based Utilities: Usefulness, Limitations, and Methodological Recommendations. *Value Health*. 2021 Jun;24(6):812-821. doi: 10.1016/j.jval.2020.12.017.
- [65] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [66] Harries M, Macbeth AE, Holmes S, Chiu WS, Gallardo WR, Nijher M, de Lusignan S, Tziotziou C, Messenger AG. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol*. 2022 Feb;186(2):257-265. doi: 10.1111/bjd.20628. Epub 2021 Oct 21. Erratum in: *Br J Dermatol*. 2022 Apr 1;186(4):753. doi: 10.1111/bjd.21237.
- [67] You HR, Kim SJ. Factors Associated with Severity of Alopecia Areata. *Ann Dermatol*. 2017 Oct;29(5):565-570. doi: 10.5021/ad.2017.29.5.565.
- [68] ŠÚKL; Litfulo: Karta pacienta. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795. Použité dňa: 09.07.2024.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie alebo odborníka, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivo ritlecitibin na liečbu ťažkej alopecie areata na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších s ťažkou alopeciou areata, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Peter KOZUB, PhD MPH
Názov organizácie	FM Trnava
Pracovná pozícia	Primár oddelenia, Krajský odborník Nitrianskeho kraja
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[REDACTED]
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	

<ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zarastanie vlasov, obočia a mihalníc 2. minimálne 50% zlepšenie pôvodného stavu 3. určite áno
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako by ste definovali pacientov vhodných na systémovú liečbu a ťažkých pacientov s alopeciou areata? 2. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom (ťažkí pacienti vhodní na systémovú liečbu)? 3. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. 4. Vnímate rôzny dopad ochorenia na ženy a mužov? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacienti vhodní na systémovú liečbu – vypadávanie vlasov, ktoré nereaguje na dostupnú liečbu (lokálne kortikoidy, balneo PUVA terapia). Pacienti s ťažkou formou alopecia areata – pacienti s vypadávaním viac ako polovice vlasov alebo menej ako polovice ak je súčasne vypadané aj obočia a mihalnice 2. 30 pacientov ročne 3. Pre všetky formy vypadávania vlasov rovnako, závisí od toho, aký dopad to má na ich kvalitu života resp. psychiku. 4. Áno, ženy to vnímajú horšie.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>NA</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. klinický obraz 2. lokálne kortikoidy, balneo PUVA terapia, v ťažkých prípadoch celkové kortikoidy 3. nie 4. nie je žiadna následná liečba po ritlecitinibe
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Ambulantný dermatológ, resp. dermatológ na lôžkovom oddelení</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Áno, problémom je balneo PUVA terapia, nie je dostupná pre mnoho ľudí (vzdialenosť bydliska od ambulancie, resp. z časového hľadiska si to zamestnaný človek resp. študent nemôže dovoliť, chodí sa 4xdo týždňa).</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné</p>	<p>Implementácia ritlecitinibu predstavuje veľkú výzvu a nádej pre pacientov s alopecia areata. Je to pohodlná tabletková liečba s relatívne dobrým bezpečnostným profilom.</p>

<p>role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Dermatológ, po vyčerpaní dostupných možností liečby (lokálne kortikoidy, fototerapia)</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • • •
<p>1. Vo Vašom vstupe ste ako jednu s liečebných možností alopecie areata v súčasnosti využívaných v klinickej praxi uviedli balneo PUVA terapiu. Je táto terapia hrazená z prostriedkov verejného zdravotného poistenia? (doplnené v e-mailovej komunikácii dňa 14.08.2024)</p> <p>2. Aký je Váš odhad podielu pacientov s ťažkou alopeciou areata, ktorí túto liečbu (balneo PUVA terapia) dostávajú?(doplnené v e-mailovej komunikácii dňa 14.08.2024)</p>	<p>1. Balneo PUVA terapia je čiastočne hrazená z verejného poistenia.</p> <p>2. Pri obmedzených možnostiach liečby ju dostáva každý, kto na ňu vie dochádzať (aplikuje sa 4x do týždňa) a ak sa nachádza v blízkosti jeho bydliska (majú ju väčšinou len nemocnice s kožným oddelením). Nepodáva sa v letných mesiacoch pre riziko fototoxickéj reakcie.</p>
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nová a najmä účinná liečba alopecia areata • dostupná aj pre ambulantnú prax • perorálne podávanie 1x denne • relatívne dobrý bezpečnostný profil • 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo ritlecitibin na liečbu ťažkej alopecie areata na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších s ťažkou alopeciou areata, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	Soňa Kováčová
Názov organizácie	Občianske združenie Bez vlások, ale s láskou
Pracovná pozícia	Zakladateľka
Krátky opis organizácie	OZ venované osvete alopecie
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Na základe vlastnej skúsenosti s dcérkou, ktorej bola alopecia areata indikovaná v 2 rokoch
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Pacientska organizácia neuviedla žiaden konflikt záujmov.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Určite. Alopecia príde do života človeka nečakane a zo dňa na deň mu zmení život – jeho sebavedomie, jeho akceptáciu v spoločnosti. Súčasťou liečby je nevyhnutná psychologická podpora, pretože práve psychické zdravie je kľúčom k plnohodnotnému životu s alopeciou.

<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úradu, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Najbližší ľudia prežívajú zmenu a život s alopeciou s daný človekom. Jeho trápenie, smútok, pocit menejcennosti. Je to spoločná cesta, ktorá vyžaduje silné psychické pozitívne nastavenie na všetkých stranách. Je nevyhnutné človeku postihnutého alopeciou vytvárať pocit podpory, miesto bezpečia.</p> <p>Čo sa týka možných situácií – závisí od človeka a situácie. Primárna tu je opäť tá psychická stránka a správanie spoločnosti, v ktorej sa nachádza. Určite môžu vzniknúť situácie, kedy rodič malé dieťa nechce dať do škôlky kvôli strachu zo socializácie a tým pádom je nútený ostať s dieťaťom dlhšie doma. Rovnako ak dieťa chodí do školy – ak vznikne situácia šikany, či psychických problémov u dieťaťa, depresii, tak je dôvod na zváženie výučby z domu a starostlivosť rodiča 24/7. A výnimkou nie sú ani dospelí, ktorí môžu byť vyčlenení zo spoločnosti, z práce kvôli svojmu vzhľadu a tak sa ocitnú bez práce a majú problém si novú prácu nájsť – práve kvôli vzhľadu.</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Pacient absolvuje niekoľko odborných vyšetrení ako kožné, ORL, očné, psychologické, endokrinologické, imunoalergologické, zubné...a možno aj ďalšie. Závisí či má pacient aj možné ďalšie pridružené ochorenia, ktoré môžu byť ako príčina alopecie. Vzhľadom na náročnosť termínov vyšetrení môže trvať absolvovanie všetkých aj 6 mesiacov.</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Závisí od pacienta a jeho možných pridružených diagnóz. Určite to je kožný lekár pravidelne, a ostatní podľa situácie – vid' všetci vymenovaní v bode 10024. 2. Závisí od indikovanej diagnózy a liečby, vek pacienta atď. Z našej skúsenosti, moja dcéra vo veku 2-3 roky nemala na Slovensku nastavenú žiadnu priamu liečbu na alopeciu areata okrem odporučených vitamínov a želatíny. A rovnaké stanovisko bolo aj na minimálne ďalší rok. Čo sa so susedným ČR porovnať nedá – tam jej v ani nie 3 rokoch dali hneď liečbu lokálnymi kortikosteroidmi. Od členov OZ, ktorých evidujeme a mám ich v súčasnosti za prvý mesiac a pol fungovania 31 (25 detí a 6 dospelých) však vieme, že niektorí detskí pacienti absolvovali PUVA liečbu, či liečbu tekutým dusíkom u dospelých. Niektorí sú bez liečby. 3. V súčasnosti neevidujeme

<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Myslím si, že mnohí pacienti ani len nevedia aké sú všetky možné dostupné metódy liečby na Slovensku. Zároveň sú pomerne značné rozdiely liečby na SK a v ČR, aj keď je snaha sa tak netváriť. Stačí si prečítať bod 2 v bode A0025 a moju osobnú skúsenosť. Na SK je pomerne málo odborníkov na alopeciu a aj tí čo sú tak sa detskými pacientmi nechcú veľmi zaoberať a posielajú to vo väčšine na NUDCH Kramáre, kožné odd.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Nové možnosti liečby alopecie areata dajú pacientom novú nádej. To je kľúčové. V konečnom dôsledku je na každom sa rozhodnúť či liečbu podstúpi alebo nie ak by mu bola indikovaná. Určite má každá liečba aj svoje negatívne stránky, preto je potrebné to posúdiť.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>nie</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>Nemám informácie o liečive a teda to neviem zhodnotiť</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Prvom rade je určite potrebné edukovať lekára o liečive a ten následne vysvetlí možnosti pacientovi. Následne by mali byť informácie o liečive dostupné aj na internete, ktoré si pacient môže vyhľadať. Ak bude pacient, ktorý absolvuje liečbu a bude mať pozitívne výsledky, určite je vhodné to komunikovať, no zároveň upozorniť, že každý pacient je špecifický, ku každému sa pristupuje osobitne a teda aj liečba a jej výsledok môže byť individuálny.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Myslím si, že nežiadúce účinky liečiva by mohli byť faktorom, kvôli ktorým sa pacient pre liečbu nerozhodne</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>K hodnotenému liečivu sa neviem vyjadriť</p>

D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	K hodnotenému liečivu sa neviem vyjadriť
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	K hodnotenému liečivu sa neviem vyjadriť
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostupnosť metód liečby alopecia areata • Prístup lekárov a ich edukovanosť o liečbe • Liečbou a jej pozitívnymi výsledkami sa človek opäť vráti do plnohodnotného života so spoločenskou akceptáciou • Psychologické zdravie • Dostupnosť termínov jednotlivých odborných vyšetrení spojených s diagnostikou alopecie v čo najkratšom možnom čase 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva RIT v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej výzvy na doplnenie podľa 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z. a jednej žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na doplnenie č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 12.06.2024	Dátum odpovede: 12.07.2024	
Doplnenie porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti ritlecitinibu voči komparátoru topické kortikosteroidy. Zároveň aktualizovať farmako-ekonomický (FE) model, model dopadu na rozpočet a FE analýzu o nákladovú efektívnosť ritlecitinibu v porovnaní s komparátorom topické kortikosteroidy.	DR porovnanie nedoplnil a poskytol argumenty, prečo topické kortikosteroidy nepovažuje za relevantný komparátor.	Odpoveď neakceptujeme. Topické kortikosteroidy považujeme za relevantný komparátor na základe dát o spotrebe liekov v diagnóze AA. Z dôvodu nedoplnenia požadovaného porovnania požadujeme zmenu indikačného obmedzenia (kapitola 3.8).
Dodanie výsledkov a metodiky panelu odborníkov, ktorý určoval podiel pacientov s ťažkou alopeciou areata na Slovensku vhodných na systémovú liečbu. DR na základe tohto panelu počíta vplyv na rozpočet verejného zdravotného poistenia.	DR odpovedal, že výstup z panelu už boli poskytnutý. Doplnil, že odborníci určovali podiel pacientov vhodných na systémovú liečbu len na základe svojej klinickej praxe a iných skúseností.	Odpoveď akceptujeme, avšak stále vnímame vysokú neistotu ohľadom nejasnej definície pacientov vhodných na systémovú liečbu.

Žiadosť o súčinnosť č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 01.07.2024	Dátum odpovede: 09.07.2024	
Dodať dáta o zastúpení pacientov v jednotlivých stavoch podľa skóre SALT v 12-týždňových intervaloch zo štúdie ALLEGRO-LT.	DR dodal najnovšie dostupné výstupy zo štúdie ALLEGRO-LT.	Odpoveď akceptujeme, napriek tomu, že dostupné dáta neobsahujú informácie o zastúpení pacientov v dvoch najťažších stavoch ochorenia. Poskytnuté dáta však postačovali ako dôkaz toho, že stav pacientov na liečbe RIT sa aj po 48. týždni naďalej mení a na overenie konzervatívnosti predpokladu DR v základnom nastavení prechodov pacientov medzi stavmi vo FEM (kapitola 5.2.4)
Vyjadriť sa ohľadom možného alternatívneho znenia indikačného obmedzenia, ktoré by kvantifikovalo mieru prínosu lieku Litfulo podľa skóre SALT. Navrhujeme zmeniť podmienku ďalšieho hradenia liečby po 36. týždni na tieto možnosti: <ul style="list-style-type: none"> • dosiahnutie skóre SALT 20 a menej, • dosiahnutie skóre SALT 49 a menej. V prípade, ak by ste takúto podmienku v znení IO nechceli špecifikovať, budeme prínos lieku Litfulo modelovať bez akejkoľvek podmienky ukončenia liečby.	DR súhlasil so zmenou znenia indikačného obmedzenia, ktorá zahŕňa dosiahnutie skóre SALT 20 a menej.	Odpoveď akceptujeme.