

Medicinrådets anbefaling
vedr. ritlecitinib til svær
alopecia areata (pletvist
hårtab) hos patienter fra
12 år

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 214958

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Ritlecitinib (Litfulo)

Indikation Svær alopecia areata til behandling af patienter på mindst 12 år

Lægemiddelfirma Pfizer Europe MA EEIG

ATC-kode L04AF08

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 2. maj 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. december 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 11. marts 2025

Rådets anbefaling 21. maj 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 17 uger og 4 dage (89 arbejdsdage)
På anmodning fra Rådet har der været clock-stop fra den 23. april 2025 til den 21. maj 2025.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende alopecia areata



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** ritlecitinib som en behandlingsmulighed til svær alopecia areata (pletvist hårtab på mindst 50 % af hårbunden) hos patienter fra 12 år. Anbefalingen gælder patienter, som har haft svær alopecia i minimum 1 år, og som har væsentlig forringet livskvalitet som følge heraf. Anvendelsen bør følge [Medicinrådets kriterier for opstart, monitorering og seponering](#).

Ritlecitinib kan medføre genvækst af hår hos nogle patienter og øge patienternes livskvalitet sammenlignet med ingen behandling.

Behandlingen kan give bivirkninger, som kan være alvorlige, blandt andet infektioner og hveldesild. Langtidsrisici for behandling ved ritlecitinib er endnu ikke kendt. Mulige risici omfatter alvorlige infektioner, kræft og blodpropper. Derfor bør risici og fordele nøje overvejes med hver enkelt patient, både ved opstart og monitorering.

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne ved behandling med ritlecitinib er rimelige i forhold til effekten.

Medicinrådet opfordrer til, at data for effekt og sikkerhed indsamles i en database med henblik på opfølgning efter 2 år.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ritlecitinib til behandling af patienter med svær alopecia areata (pletvist hårtab). Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Pfizer.

Alopecia areata (pletvist hårtab)

Alopecia areata (AA) er en autoimmun sygdom med hårtab som den primære manifestation. Diagnosen stilles klinisk på baggrund af patientens sygehistorie og objektiv undersøgelse. Omfanget af hårtab er meget varierende, oftest ses en lille, skaldet plet (patch) i hårbunden, men sygdommen kan progredierte til tab af alt hår på skaldet (alopecia totalis) eller på hele kroppen (alopecia universalis, AU). AA har stor indflydelse på patienternes psykosociale liv, herunder angst og depression (1,2). Patienterne har op til 4 gange højere forekomst af depression sammenlignet med raske, og social angst forekommer hos op mod halvdelen af patienterne (1).

Hos patienter med patchy AA remitterer sygdommen spontant hos 30-50 % inden for 6-12 måneder, men næsten alle patienter vil opleve tilbagefald inden for 20 år [3]. Mange patienter med begrænset sygdom får spontan hårvækst, mens sandsynligheden for dette er lav ved udbredt langvarig sygdom. Svær AA defineres som hårtab omfattende mere end 50 % af hårbunden [4].

Det er ikke muligt at opgøre det præcise antal patienter, men Medicinrådet anslår, at der er ca. 680 patienter med svær AA i Danmark, som vil være kandidater til systemisk behandling. Heraf har en del patienter haft AA i mange år, og en del vil have accepteret sygdommen og vil formentlig ikke ønske forsøg på behandling, som indebærer risiko for bivirkninger, manglende effekt eller tilbagefald. Derfor anslår Medicinrådet, at ca. 450 nuværende patienter vil være kandidater til ritlecitinib.

Medicinrådet anslår, at der hvert år diagnosticeres ca. 100 patienter. Da diagnosen typisk stilles i 20-30-årsalderen, formodes næsten alle patienter at ønske en potentielt effektiv behandling, mens ca. 5 % forventes at have risikofaktorer for alvorlige bivirkninger og dermed ikke vil blive tilbudt ritlecitinib. Derfor forventer Medicinrådet, at der hvert år vil være ca. 95 nye patienter med svær AA i Danmark, som er kandidater til ritlecitinib.

Ritlecitinib

Ritlecitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af enzymer kaldet Janus-kinaser (JAK), specifikt JAK3 og tyrosinkinase. Ritlecitinib administreres som en kapsel a 50 mg og tages af patienten selv én gang dagligt.



Hos patienter med hyppige infektioner, diabetes, patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli og hos ældre skal ritlecitinib anvendes med forsigtighed. Balancen mellem effekt og sikkerhed vurderes individuelt og bør revurderes med jævne mellemrum. Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke viser tegn på effekt efter 24 uger. Der anbefales blodprøver før opstart, 4 uger efter behandlingsstart og derefter i henhold til standardpraksis for patientbehandling (typisk hver 3. måned).

Nuværende behandling i Danmark

Ved udbredt langvarig sygdom kan der efter grundig information og risikovurdering gives systemisk behandling (methotrexat, prednisolon, ciclosporin, pulsbehandling med steroid eller azathioprin). Effekten er bedst dokumenteret for kombinationen af methotrexat og prednisolon, hvor et studie viser, at 20-30 % opnår reduktion af hårtab til under 20 % af hovedet. På grund af bivirkninger ved langvarigt brug af prednisolon anses denne behandling ikke som en reel varig behandlingsmulighed i dansk klinisk praksis.

Patienter, hvor der findes indikation for systemisk behandling, bør opfylde alle følgende kriterier:

- Sikker AA-diagnose
- Sygdomsvarighed svarende til en periode uden ny hårvækst på over 6 måneder og under 8 år
- Svær AA (svarende til en score på ≥ 50 på *The Severity of Alopecia Tool*, SALT)
- Forringet livskvalitet (svarende til en score på ≥ 10 på Dermatology Life Quality Index, DLQI).

Effekt og sikkerhed

Sammenligning med placebo (24 uger)

Medicinrådets vurdering af ritlecitinib er baseret på et randomiseret, dobbeltblindet studie (ALLEGRO), som undersøgte effekten af ritlecitinib sammenlignet med placebo i 24 uger. I studiet indgik i alt 718 unge (mindst 12 år) og voksne med svær AA (aktiv AA i mindst 6 måneder med tab af mindst 50 % af hovedhåret samt maksimalt 10-års varighed af aktuel periode med hårtab). Der var 5 aktive behandlingsarme, hvoraf kun doseringen på 50 mg dagligt ($n = 130$), som er anbefalet af EMA, er anvendt i denne vurdering. Til sammenligning er placebo ($n = 131$) anvendt.

Resultater fra ALLEGRO viser, at ritlecitinib er effektivt til at reducere hårtab sammenlignet med placebo. Efter 24 ugers behandling var der 23 % (29 ud af 124 tilbageværende patienter) i ritlecitinib 50 mg-armen, hvor omfanget af hårtab gik fra over 50 % til højst 20 % af hovedhåret, og 13 % (16 ud af 124), hvor hårtabet blev reduceret til højst 10 %. I placebogruppen var der 2 % (3 ud af 130 tilbageværende patienter), som fik reduceret omfanget af hårtab til højst 10 %, og ingen yderligere, som fik reduceret til højst 20 %. Der var tilsvarende effekt på hårtab ved øjenvipper og øjenbryn. Der var en statistisk signifikant forbedring af livskvalitet ved ritlecitinib sammenlignet med placebo, målt ved *Alopecia Areata Patient Priority Outcome*, AAPPO, domænet følelsesmæssige symptomer.



Uden placebosammenligning (uge 24-48, samt op til 24 mdr.)

I et studie i forlængelse af det randomiserede forsøg (ALLEGRO-LT) overgik patienter, som havde fået placebo, til ritlecitinib 50 mg, mens patienter, som allerede fik ritlecitinib, fortsatte behandlingen. Ansøger har præsenteret resultater for yderligere 24 ugers behandling (uge 48) og for de patienter, som fortsat var i behandling efter op til 24 måneder. Der var to doseringer, hvor kun resultater fra patienter, som fik 50 mg ritlecitinib (n = 191) er anvendt i vurderingen.

Resultater fra ALLEGRO-LT viser, at blandt patienter, som har fået ritlecitinib 50 mg/dag i op til 48 uger, var der 43 %, hvor hårtabet (hovedhår) blev reduceret til højst 20 %. Der var 31 %, hvor hårtabet blev reduceret til højst 10 %. Der var en yderligere forbedring af livskvalitet ved uge 48, sammenlignet med uge 24. Langtidsdata op til 24 måneder viser en vedvarende effekt.

Sikkerhed

De hyppigst indberettede bivirkninger ved ritlecitinib er diarré (9,2 %), acne (6,2 %), infektioner i de øvre luftveje (6,2%), urticaria (4,6 %), udslæt (3,8 %), betændelse i hårsække (3,1 %) og svimmelhed (2,3 %) (3).

Der er rapporteret alvorlige uønskede hændelser hos 4,4 % af patienterne i samtlige kliniske studier for alle doser. I ALLEGRO-LT var der blandt de 191 patienter, som fik 50 mg ritlecitinib dagligt, ét tilfælde af tromboemboli, 2 alvorlige infektioner, 3 maligniteter og 8 tilfælde af herpes zoster.

Usikkerheder ved datagrundlaget

De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget omhandler studiepopulationen, som har en højere gennemsnitlig alder og længere sygdomsvarighed end patienter i dansk klinisk praksis, som vil være nye kandidater til behandling med ritlecitinib. Yngre alder er en risikofaktor for dårlig livskvalitet hos patienter med AA (1), og erfaringsmæssigt bliver sygdommen mindre responsiv overfor behandling med længere sygdomsvarighed. Desuden formodes patienter med angst og depression at være underrepræsenteret i studiepopulationen.

Dermed kan resultaterne både for genvækst af hår og forskel i livskvalitet, som er observeret i det kliniske studie, være underestimerede i forhold til den forventede effekt i dansk klinisk praksis, særligt for nye patienter, som diagnosticeres med svær AA.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en semi-Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af ritlecitinib til behandling af alopecia areata, sammenlignet med best supportive care (BSC).

Den sundhedsøkonomiske model baseres på effektdata målt i ALLEGRO-studierne for andelen af patienter, som opnåede $\leq$ SALT20, altså et hårtab på maksimalt 20 % efter op til 48 ugers behandling. Data frem til uge 24 er sammenlignet med placebo.



Den kliniske vurdering vedr. forskelle mellem patienter i ALLEGRO-studierne sammenlignet med patienter i dansk klinisk praksis, gør, at Medicinrådet ikke benytter de høje nytteværdier målt i ALLEGRO-studierne. Samtidig vurderer Medicinrådet, at brugen af data for helbredsrelateret livskvalitet fra ansøgers vignette-studie medfører en væsentlig metodebetinget usikkerhed, som skyldes, at de patientrapporterede udfald ikke er indsamlet hos patienter med den pågældende sygdom, men hos et udsnit af den raske baggrundsbefolkning. Der ses videre usikkerhed ved brugen af et redskab til indsamling af data for helbredsrelateret livskvalitet, som ikke er sammenligneligt med EQ-5D, der, jf. Medicinrådets Metodevejledning, i øvrigt benyttes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet.

Medicinrådet benytter i stedet data fra studiet af Vañó-Galvan et al. til modellering af livskvalitet. Dette skyldes, at studiet benytter EQ-5D til indsamling af livskvalitet, og at patientpopulationen har en kortere gennemsnitlig diagnosetid og dermed i højere grad forventes at afspejle de patienter, som vil blive behandlet i dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem ritlecitinib og BSC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,65 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, herunder måden hvorpå QALY-gevinsten er estimeret. Usikkerheden ved valget af datainput for helbredsrelateret livskvalitet og brugen heraf er derfor undersøgt i følsomhedsanalyser. Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel B.

Følsomhedsanalysen, som undersøger resultaternes følsomhed overfor brugen af justerede nytteværdier fra ansøgers vignette-studie, viser, at dette har markant betydning for det endelige resultat af den sundhedsøkonomiske analyse. Antagelse om andelen, som opnår en forbedret livskvalitet trods manglende respons på behandling, er ligeledes væsentlig for det endelige resultat. Derfor er valget af input til modellering af livskvalitet samt antagelsen vedrørende nytteværdi over tid for patienter uden respons afgørende for det samlede beslutningsgrundlag.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Ritlecitinib	BSC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	18,27	17,62	0,65
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
		Beregnet med AIP: 564.862 DKK/QALY	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY	



Tabel B. Resultater af Medicinrådets følsomhedsanalyser, diskonterede tal

Følsomhedsanalyse	QALY-gevinst	Inkrementelle omkostninger	ICER
Hovedanalyse	0,65	■	■ DKK/QALY
Livskvalitet modelleres med justerede data fra ansøgers vignette-studie	1,10	■	■ DKK/QALY
1/3 fortsætter behandling på trods af, at de har SALT 21-49 ved uge 24	0,65	■	■ DKK/QALY

Som set i beskrivelsen af usikkerheder ved datagrundlaget vurderer Medicinrådet, at effekten på både genvækst af hår og gevinst i livskvalitet kan være underestimeret i de sundhedsøkonomiske analyser. Dette skyldes, at de benyttede data stammer fra en patientpopulation, som ikke forventes at være identisk med de patienter, som vil blive behandlet i dansk klinisk praksis. Hvis effekten i dansk klinisk praksis er større, end hvad der er modelleret i Medicinrådets analyser, vil dette medføre en lavere ICER.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af ritlecitinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ mio. DKK i år 5 ved et patientantal på ca. 450 prævalente patienter, og 100 nye årligt.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Alopecia areata (pletvist hårtab)	12
1.3	Ritlecitinib	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	ALLEGRO	17
2.2.2	ALLEGRO-LT.....	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	20
2.3.3	Komparator	20
2.3.4	Effektmål	21
2.4	Sammenligning af effekt	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.4.2	Oversigt over effektestimater	22
2.4.3	Hårtab på hovedet – klinikervurderet.....	23
2.4.4	Hårtab på hovedet – patientrapporteret	24
2.4.5	Hårtab, øjenbryn og øjenvipper – klinikervurderet	25
2.4.6	Livskvalitet	25
2.4.7	Behandlingsophør	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	30
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	30
3.1	Analyseperspektiv	30
3.2	Model.....	31
3.2.1	Kortsigtede transitionssandsynligheder	33
3.2.2	Langsigtede transitionssandsynligheder	34
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	35
3.4	Omkostninger	40
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	40
3.4.2	Monitoreringsomkostninger	40
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	42
3.4.4	Patientomkostninger	42
3.4.5	Omkostninger til paryk	43
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	43



3.6	Resultater.....	44
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	44
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	44
4.	Budgetkonsekvenser	47
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	47
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	48
5.	Referencer	49
6.	Sammensætning af fagudvalg	51
7.	Versionslog	52



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 51.



Begreber og forkortelser

AA:	Alopecia areata
AAPPO:	<i>Alopecia Areata Patient Priority Outcome</i>
AU:	Alopecia universalis
DPCP:	Diphenylcyclopropenon
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>EuroQol 5-dimension 5-level</i> (spørgeskema til patientrapporteret livskvalitet)
HADS:	<i>Hospital Anxiety and Depression Score</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK:	Janus-kinase
MACE:	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PRO:	<i>Patient-Reported Outcome</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SALT:	<i>The Severity of Alopecia Tool</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ritlecitinib til behandling af patienter med svær alopecia areata.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Pfizer, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 15. september 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende alopecia areata og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Alopecia areata (pletvist hårtab)

Alopecia areata (AA) er en autoimmun sygdom med hårtab som den primære manifestation. Diagnosen stilles på baggrund af sygehistorie og objektiv undersøgelse. Omfanget af hårtab er meget varierende, oftest ses en lille, skaldet plet (patch) i hårbunden, men sygdommen kan progredierte til tab af alt hår på skalden (alopecia totalis) eller på hele kroppen (alopecia universalis, AU). AA har stor indflydelse på patienternes psykosociale liv, herunder angst og depression (1,2). Patienterne har op til 4 gange højere forekomst af depression sammenlignet med raske, og social angst forekommer hos op mod halvdelen af patienterne (1). Yngre alder, hårtab i ansigtet og kvindeligt køn er identificeret som risikofaktorer for mere negativ påvirkning af livskvaliteten (1).

Sværhedsgraden af hårtab kan vurderes ud fra *The Severity of Alopecia Tool* (SALT). Ved systemisk behandling af AA bør den simple udgave af SALT anvendes (4), hvor det opgøres hvor mange procent af hårbunden, der er ramt af hårtab. Maximum SALT-score på 100 betyder et fuldstændigt hårtab, og minimum SALT-score på 0 betyder intet hårtab. Svær AA defineres som hårtab på 50 % eller mere. AA indebærer ofte også hårtab af øjenbryn og øjenvipper samt negleforandringer og øjenirritation. Disse symptomer kan vurderes med specifikke redskaber (se afsnit 2.3.4 og 2.5.4).

Hos patienter med patchy AA remitterer sygdommen spontant hos 30-50 % inden for 6-12 måneder. Overordnet er risikoen for relaps dog 85 %, og næsten alle patienter vil opleve relaps indenfor 20 år (5). For patienter med begrænset sygdom ses spontan hårvækst hos helt op til 80 % af patienterne, mens spontanprognosen er dårlig ved udbredt langvarig sygdom. Prognosen er dårligere ved familiær disposition, tidlig debut, varighed > 1 år, samtidig atopisk eksem, negleinvolvering, ophiasis mønster (hårtab bagtil og i siderne) samt ved alopecia totalis og universalis.



Det er ikke muligt at opgøre antallet af patienter med svær AA i Danmark, som vil være kandidater til systemisk behandling. Estimerer for prævalens og incidens er baseret på registerundersøgelser fra Tyskland og England (6). Medicinrådet anvender disse estimerer, selvom de ikke direkte relaterer sig til danske forhold.

Medicinrådet anslår dermed, at der er ca. 680 patienter med svær AA i Danmark, som vil være kandidater til systemisk behandling. Heraf har en del patienter haft AA i mange år, og en del vil have accepteret sygdommen og formentlig ikke ønske forsøg på behandling, som indebærer risiko for bivirkninger, manglende effekt eller tilbagefald. Risici og fordele skal overvejes, og hos patienter med hyppige infektioner, diabetes, kendte risikofaktorer for tromboemboli og hos ældre, skal ritlecitinib anvendes med forsigtighed (3). Endvidere er behandlingen afgrænset til patienter fra 12 år og ældre. Derfor anslår Medicinrådet, at ca. 450 nuværende patienter vil være kandidater til ritlecitinib.

Medicinrådet anslår, at der hvert år diagnosticeres ca. 100 patienter med svær AA i Danmark. Da diagnosen typisk stilles i 20-30-årsalderen, formodes næsten alle patienter at ønske en potentielt effektiv behandling, mens ca. 5 % forventes at have risikofaktorer for alvorlige bivirkninger og dermed ikke vil blive tilbudt ritlecitinib. Derfor forventer Medicinrådet, at der hvert år vil være ca. 95 nye patienter med svær AA i Danmark, som er kandidater til ritlecitinib.

1.3 Ritlecitinib

Ritlecitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som inhiberer aktiviteten af enzymer kaldet Janus-kinaser (JAK). Der findes fire forskellige JAK-kinaser, JAK1, JAK2, JAK3 og tyrosinkinase, heraf hæmmer ritlecitinib JAK3 og tyrosinkinase.

Ritlecitinib har indikation til behandling af svær alopecia areata hos patienter på 12 år og derover.

Ritlecitinib administreres som en kapsel og tages af patienten selv. En kapsel indeholder 50 mg, som er den anbefalede dosis én gang dagligt.

Balancen mellem effekt og sikkerhed vurderes individuelt og bør revurderes med jævne mellemrum. Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke viser tegn på effekt efter 24 uger og hos patienter, som ved uge 48 ikke har opnået SALT20 (svarende til højst 20 % hårtab).

Følgende kontrolblodprøver foretages i dansk klinisk praksis før behandlingsstart, 4 uger efter behandlingsstart og derefter i henhold til standardpraksis for patientbehandling (typisk hver 3. måned):

- CRP, hæmoglobin, trombocytter, leukocytter inkl. differentialtælling, ALAT, kreatinin.



Jf. EMAs produktresumé er det uvist, om ritlecitinib er forbundet med den samme risiko for alvorlige bivirkninger som lægemidler, der hæmmer JAK1 og JAK2. Evalueringer af ritlecitinibs langsigtede sikkerhed er i gang.

Da der har været rapporteret blodpropper og maligniteter hos patienter, der fik ritlecitinib, skal lægemidlet anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for disse sygdomme, samt hos ældre og patienter med tilbagevendende infektioner.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af AA er beskrevet i Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer fra 2023 (4), opsummeret nedenfor. Der er ingen kurativ behandling af AA. Behandlingsstilgangen afhænger af sygdommens sværhedsgrad, påvirkning af patientens livskvalitet og potentielle bivirkninger.

Lokal behandling

Ved begrænset sygdom med behov for og ønske om behandling kan lokal behandling vælges. Ved effekt (klinikerens vurdering af tegn på genvækst) reduceres dosis og ved manglende effekt seponeres behandlingen. Topikal kortikosteroid (creme) eller intralæsionel kortikosteroid anvendes, men bør gives under nøje overvågning af bivirkninger over for effekt. Evidensen for lokal kortikosteroid er begrænset, men typisk anvendes potent kortikosteroid (gruppe III-IV) i 8-12 uger x 1 dagligt. Topikal minoxidil og bimatoprost oftalmisk opløsning kan anvendes til øjenvipper og øjenbryn.

Ved lidt mere udbredt AA kan topikal immunterapi anvendes. I Danmark anvendes nogle steder diphenylcyclopropenon (DPCP), som er et kraftigt sensibiliserende kontaktallergen, der anvendes i stigende koncentration i hårbunden, indtil der er balance mellem acceptable gener (eksem, kløe) og hårvækst. Der behandles en gang pr. uge i 3 uger op til 10 måneder. Effekt bør kunne ses efter senest 6 måneder. Ved effekt reduceres dosis, og ved manglende effekt seponeres behandlingen.

Systemisk behandling

Ved udbredt langvarig sygdom kan der efter grundig information og risikovurdering gives systemisk behandling (methotrexat, prednisolon, ciclosporin, pulsbehandling med steroid eller azathioprin). Patienter, hvor der findes indikation for systemisk behandling, bør opfylde alle følgende kriterier:

- Sikker AA-diagnose (anamnese og objektiv undersøgelse, herunder trikoskopi og pull test, i særlige tilfælde biopsi)
- Sygdomsvarighed: Periode uden ny hårvækst på over 6 måneder og under 8 år.
- Svær AA svarende til hårtab omfattende mere end 50 % af hårbunden (svarende til en score på 50 eller højere på *The Severity of Alopecia Tool*, SALT).
- Forringet livskvalitet (svarende til en score på ≥ 10 på *Dermatology Life Quality Index*, DLQI).



I et studie (7) blev et års behandling med methotrexat alene sammenlignet med methotrexat i kombination med systemisk steroid (prednisolon) hos voksne med AU (n = 88) og AA (n = 1). Resultaterne viste god effekt (SALT < 10) af kombinationsbehandlingen hos mellem 20-30 %, afhængig af varigheden af MTX-behandling. De hyppigst rapporterede bivirkninger i studiet var infektioner (over 20 % i begge grupper), mukokutane gener (hud og slimhinder, hos 15-17 %), kvalme/opkast (13-15 %) og mavegener (6-13 %).

Puls steroid er undersøgt i et mindre placebokontrolleret studie (8). Effekten er moderat på kort sigt og bedst for patienter med en i forvejen god prognose. Langtidseffekten er uvis. Der er relativ høj relapsrate. Bivirkninger på kort og langt sigte vil afhænge af dosisregimet.

På grund af ringe effekt af methotrexat alene og bivirkninger ved langvarigt brug af prednisolon, anses behandlingerne ikke som reelle varige behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der er ikke udført en litteratursøgning til brug for vurdering af effekt og sikkerhed, da ansøgningen er baseret på en head-to-head-undersøgelse mod placebo. Til den kliniske vurdering anvendes data fra fase 2b/3 studiet ALLEGRO (9) og det ukontrollerede opfølgingsstudie (ALLEGRO-LT) (10).



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne i Tabel 1.

Tabel 1. De kliniske studier, som danner grundlag for vurderingen af effekt og sikkerhed for ritlecitinib til svær alopecia areata

Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ALLEGRO 2b/3 [NCT03732807]	Randomiseret, dobbeltblindet, multicenter fase 2b/3 Startet dec. 2018, afsluttet juni 2021	718 unge (≥ 12 år) og voksne med svær alopecia areata (med mindst 50 % hårtab i hårbunden, svarende til SALT score ≥ 50)	24 ugers behandling med ritlecitinib 50 mg eller 30 mg (med eller uden 4 uger initial dosering med 200 mg), eller 10* mg dagligt <i>Kun resultater for 50 mg dagligt indgår i vurderingen</i>	Placebo dagligt i 24 uger	Hårtab (hårbund, øjenbryn, øjenvipper), vurderet ved: <i>SALT score ≤ 20</i> <i>SALT score ≤ 10</i>	SALT score ≤ 20
ALLEGRO-LT [NCT04006457]	Ublindet, multicenter fase 3 (opfølgning på ALLEGRO) Startet juli 2019, forventes afsluttet januar 2026. Foreløbige resultater op til 24 måneder	Deltagere fra ALLEGRO, der modtager 50 mg én gang dagligt som vedligeholdelsesbehandling.	Yderligere 24 ugers behandling med ritlecitinib 50 mg dagligt (i alt 48 ugers behandling) Patienter i placebogruppen overgår til ritlecitinib 50 mg dagligt eller 200 mg dagligt i 4 uger, herefter 50 mg dagligt (i alt 24 ugers behandling) <i>Kun resultater for 50 mg dagligt indgår i vurderingen</i>	Ingen komparator	<i>PGI-C response</i> <i>ELA + EBA</i> Livskvalitet, vurderet ved: <i>EQ5D + AAPPO</i> Angst og depression, vurderet ved: <i>HADS</i>	

*The ritlecitinib 10 mg treatment group was assessed for dose-ranging only and was not tested for superiority to placebo. SALT = Severity of Alopecia Tool; PGI-C = Patient's Global Impression of Change; EBA = Eyebrow assessment score; ELA = Eyelash assessment score; AAPPO = Alopecia Areata Patient Priority Outcome; HADS = Hospital Anxiety and Depression Score.



2.2.1 ALLEGRO

Sammenligning med placebo (24 uger)

Medicinrådets vurdering af ritlecitinib er baseret på et randomiseret, dobbeltblindet studie (ALLEGRO), som undersøgte effekten af ritlecitinib sammenlignet med placebo i 24 uger. I studiet indgik i alt 718 unge (mindst 12 år) og voksne med svær AA (aktiv AA i mindst 6 måneder med tab af mindst 50 % af hovedhåret, samt maksimalt 10 års varighed af aktuel periode med hårtab). Der var 5 aktive behandlingsarme, hvoraf kun doseringen på 50 mg dagligt (n = 130), som er anbefalet af EMA, er anvendt i denne vurdering. Til sammenligning er placebo (n = 131) anvendt).

2.2.2 ALLEGRO-LT

Uden placebosammenligning (uge 24-48, samt op til 24 mdr.)

I et studie i forlængelse af det randomiserede forsøg (ALLEGRO-LT) overgik patienter, som havde fået placebo til ritlecitinib 50 mg, mens patienter, som allerede fik ritlecitinib, fortsatte behandlingen. Ansøger har præsenteret resultater for yderligere 24 ugers behandling (uge 48) og for de patienter, som fortsat var i behandling efter op til 24 måneder. Der var to doseringer, men kun resultater fra patienter, som fik 50 mg ritlecitinib (n = 191) er anvendt i vurderingen.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	unge (≥ 12 år) og voksne med svær alopecia areata (med mindst 50 % hårtab i hårbunden, svarende til SALT score ≥ 50)	Populationen i ansøgningen svarer til patienter, som vil få tilbudt behandlingen i dansk klinisk praksis	unge (≥ 12 år) og voksne med svær alopecia areata (med mindst 50 % hårtab i hårbunden, svarende til SALT score ≥ 50)
Intervention	Ritlecitinib 50 mg dagligt	Interventionen er anbefalet af EMA og vil dermed anvendes i dansk klinisk praksis	Ritlecitinib 50 mg dagligt
Komparator	Placebo	På grund af bivirkninger, især ved langvarigt brug af prednisolon, anses farmakologisk behandling ikke som en reel varig	Kombination af methotrexat og prednisolon



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		behandlingsmulighed i dansk klinisk praksis	
Effektmål	Hårtab (hårbund, øjenbryn, øjenvipper), vurderet ved: <i>SALT score ≤ 20</i> <i>SALT score ≤ 10</i> <i>PGI-C response</i> <i>ELA + EBA</i> Livskvalitet, vurderet ved: <i>EQ5D + AAPPO</i> Angst og depression, vurderet ved: <i>HADS</i>		SALT score < 20

SALT = Severity of Alopecia Tool; PGI-C = Patient's Global Impression of Change; EBA = Eyebrow assessment score; ELA = Eyelash assessment score; AAPPO = Alopecia Areata Patient Priority Outcome; HADS = Hospital Anxiety and Depression Score.

2.3.1 Population

Tabel 3 viser karakteristika for patienter ALLEGRO og ALLEGRO-LT.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for populationen i ALLEGRO og ALLEGRO-LT

	ALLEGRO		ALLEGRO-LT
	Placebo (N=131)	Ritlecitinib 50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=191)
Alder, Median	32 IQR: 22-44	30 IQR: 22-42	31 Spænd: 12-70
Unge (12-17 år)	19 (15 %)	18 (14 %)	27 (14 %)
Voksne (≥ 18 år)	112 (86 %)	112 (86 %)	164 (86 %)
Køn, % kvinder/mænd	66 % / 34 %	55 % / 45 %	56 % / 44 %



	ALLEGRO		ALLEGRO-LT
	Placebo (N=131)	Ritlecitinib 50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=191)
Andel med alopecia totalis eller alopecia universalis	60 (46 %)	60 (46 %)	-
SALT score, gennemsnit (SD)	93,0 (11,5)	90,3 (14,7)	90,8 (14,1)
Patienter uden normal EBA (øjebryn) score	107 (82 %)	106 (82 %)	154 (81 %)
Patienter uden normal ELA (øjenvippe) score	97 (74 %)	95 (73 %)	139 (73 %)
HADS depression, gennemsnit (SD)	3,3 (3,54)	2,9 (3,0)	
HADS angst, gennemsnit (SD)	5,3 (3,70)	4,9 (3,31)	
AAPPO <i>emotional symptoms</i> , gennemsnit (SD)	1,98 (1,13)	1,81 (1,0)	
AAPPO <i>activity limitation</i> , gennemsnit (SD)	0,80 (0,96)	0,64 (0,85)	
Sygdomsvarighed siden diagnose, år			
<i>Median</i>	7,4 IQR: 2,6-14,4	6,3 IQR: 2,6-10,9	6,9 spænd: 0,3-58,2
<i>Gennemsnit (SD)</i>	11,0 (11,8)	8,7 (8,7)	-
Varighed af aktuell episode af AA, år			
<i>Median</i>	2,5 IQR: 1,1-4,9	2,2 IQR: 1,0-5,1	2,2 spænd: 0-10
<i>Gennemsnit (SD)</i>	3,2 (2,7)	3,2 (2,7)	-
Tidligere medicinsk behandling	-	-	145 (76 %)

IQR: interkvartil spænd

Medicinerådets vurdering af population

Studiepopulationen har i gennemsnit haft AA i 10 år – patienter behandlet med ritlecitinib dog 8,7 år. Den aktuelle episode har gennemsnitligt varet 3 år. Det er formentlig i overensstemmelse med de patienter i dansk klinisk praksis, som i den første tid efter mulig anvendelse af ritlecitinib vil få tilbudt lægemidlet.



Nye patienter vil få mulighed for behandlingen tidligere i sygdomsforløbet med svær AA, hvilket også betyder, at sværhedsgraden kan blive lavere end i studiet, hvor den gennemsnitlige SALT-score er 90 og 43 % har totalt hårtab (AT eller AU).

Erfaringsmæssigt bliver sygdommen mindre responsiv overfor behandling ved længere sygdomsvarighed. Ligeledes vil gennemsnitsalderen, som i studiet er 30 år, over tid blive lavere for patienter i dansk klinisk praksis, da AA debuterer tidligere hos de fleste. Den negative påvirkning af livskvaliteten er størst i starten af sygdomsforløbet hvor patienten er yngre.

Disse forhold kan betyde, at nye patienter, som opstarter behandling med ritlecitinib tidligere i sygdomsforløbet, kan forventes at have bedre behandlingsrespons end patienter med længere sygdomsvarighed, både i forhold til hårtab og livskvalitet. Dermed kan effekten af ritlecitinib være underestimeret i studiet, sammenlignet med de patienter som på sigt vil få ritlecitinib i dansk klinisk praksis.

Omvendt er patienter, som er tidligere behandlet med en JAK-hæmmer, udelukket fra studiet, hvilket potentielt kan overestimere effekten af ritlecitinib i studiet. Det er ikke angivet, hvor mange patienter, der blev ekskluderet af den årsag.

Nogle af de patienter, som er hårdest ramt psykisk, har forventeligt ikke ønsket at deltage i et studie grundet deres tilstand, men er også udelukket fra studiet med eksklusionskriteriet *Any psychiatric condition*. [REDACTED], som blev ekskluderet af den årsag. De gennemsnitlige scores for angst og depression i studiepopulationen ved baseline var under grænsen for indikation på disse lidelser, målt på *The hospital anxiety and depression score* (HADS). Da der er en relativt høj forekomst af angst og depression blandt patienter med AA, formodes patienter med disse lidelser at være underrepræsenteret i studiepopulationen. Det kan have betydning for livskvalitet målt ved baseline samt den potentielle effekt på livskvalitet.

Medicinerådet vurderer derfor, at studiepopulationen adskiller sig fra patienter, som i dansk klinisk praksis vil være kandidater til systemisk behandling, og at der er usikkerhed forbundet med at overføre resultaterne fra studiet, især i forhold til nye patienter.

2.3.2 Intervention

Ritlecitin gives som kapsel, 50 mg en gang dagligt.

Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen er som anbefalet af EMA og derfor som forventes i dansk klinisk praksis og som anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.3 Komparator

Komparator i ALLEGRO er placebo. I den sundhedsøkonomiske model er komparator standardbehandling (prednisolon og methotrexat) det første år, og herefter ingen behandling.

Baricitinib er godkendt af EMA til behandling af svær AA til patienter ≥ 18 år, men er ikke anbefalet af Medicinerådet (januar 2024).



Medicinrådets vurdering af komparator

Patienter med AA vil have varierende ønsker i forhold til behandling. Nogle patienter lever med hårtabet, mens andre patienter vil ønske at afprøve mulige behandlinger. Komparator er placebo, hvilket ikke afspejler dansk klinisk praksis, hvor der findes behandlingsmuligheder. Effekten af nuværende behandlingsmuligheder er dog begrænset. Methotrexat i kombination med prednisolon er den behandling med bedst dokumenteret effekt, som ses hos 20-30 %, afhængigt af dosis. Det er uvist, om effekten holder ved behandlingsophør med methotrexat og prednisolon. På grund af bivirkninger, især ved langvarigt brug af prednisolon, vil det i dansk klinisk praksis dog ikke være en langvarig behandlingsstrategi. Dermed er der reelt ingen behandlingsmuligheder for patienter i dansk klinisk praksis med svær AA. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers valg af komparator.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for effektmålene oplistet i Tabel 2.

Medicinrådets vurdering af effektmål

I vurderingen lægges vægt på andel, som opnår en betydende genvækst af hår (SALT-score ≤ 20). Det er positivt, at effekt på hårtab ved øjenbryn/øjenvipper også er opgjort, da dette er betydningsfuldt for patienterne, også selvom der ikke nødvendigvis opnås samtidig effekt på genvæksten af hovedhår.

AA er en sygdom, som kan have en betydelig negativ effekt på patientens psykiske velbefindende og livskvalitet. Derfor er data for livskvalitet, angst og depression væsentlige at medtage i vurderingen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Effekten af ritlecitinib er sammenlignet med placebo i et randomiseret studie.

I sammenligningen mellem ritlecitinib og placebo indgik alle patienter, som var randomiseret til 50 mg ritlecitinib dagligt ($n = 130$). Op til uge 24 blev data analyseret samlet for de 2 placebogrupeer (som senere behandles med 50 mg +/- initialt 200 mg i 4 uger, i alt $n = 131$).

Fra uge 24 er data fra patienter, som i opfølgingsstudiet ALLEGRO-LT fik 50 mg ritlecitinib dagligt ($n = 191$).

Miettinen og Nurminen-metoden blev brugt til beregning af 95% CI'er, og Farrington-Manning-metoden blev brugt til beregning af p-værdier. Undersøgelsen blev testet ved en samlet $\alpha=0,05$. Manglende data på grund af COVID-19-relaterede årsager blev udelukket fra analysen, mens patienter med manglende data af andre årsager blev



betragtet som ikke-responder. Dosis-respons analyse blev udført ved brug af en Bayesiansk tre-parameter maksimal lægemiddeleffekt (Emax) model.

For effektmålene vedr. tab af øjenbryn og øjenvipper, *Eyebrow assessment score* (EBA) og (*Eyelash assessment score*) ELA, er kun patienter med normal hårvækst af øjenbryn og øjenvipper medtaget i analysen.

For effektmålet vedr. livskvalitet, AAPPO, er der anvendt en *mixed-effect model with repeated measures*, som inkluderer fixed effects for behandlingsgruppe, baselineværdier, besøg og behandling-pr-besøg interaktion.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers analysemetode.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Effektestimater fra ALLEGRO (uge 24) og ALLEGRO-LT (uge 48)

Effektmål, uge 24	Ritlecitinib 50 mg	Placebo	Absolut forskel [95% CI]	Relativ forskel HR [95% CI]
SALT ≤ 20, % (n/N)	23 % (29/124)	2 % (3/130)	21,85 [14,65; 30,23]	■
SALT ≤10, % (n/N)	13 % (16/124)	2 % (3/130)	11,88 [5,42; 18,33]	■
PGI-C respons, % (n/N)	49 % (61/125)	9 % (12/130)	39,96 [28,85; 51,06]	■
EBA, % (n/N)	29 % (29/100)	5 % (5/107)	24,3 [14,8; 34,5]	
ELA, % (n/N)	29 % (26/90)	5 % (5/97)	23,7 [13,6; 34,5]	
AAPPO, gennemsnitlig ændring fra baseline [95%CI] (N) (negativ værdi angiver forbedring)				
Følelsesmæssige symptomer	-0,69 [- 0,83; -0,54] (119)	-0,47 [- 0,61; -0,33] (125)	-0,22 [-0,42; - 0,01]	
Aktivitetsbegrænsninger	-0,31 [- 0,41; -0,21] (119)	-0,29 [- 0,39; -0,19] (125)	-0,02 [-0,16; 0,12]	
HADS, gennemsnitlig ændring fra baseline [95%CI] (N) (negativ værdi angiver forbedring)				
Depression	-0,3 [-0,7; 0,16] (120)	0,0 [-0,46; 0,39] (124)	-0,2 [-0,84; 0,37]	
Angst	-0,8 [-1,28; -0,27] (120)	-0,6 [-1,06; -0,07] (124)	-0,2 [-0,92; 0,50]	

Full analysis set, excludes missing data due to COVID-19. Missing data due to reasons unrelated to COVID-19 are considered as non-response. Hazard ratio and its associated confidence intervals (CI) are estimated from a Cox regression model including fixed effects of treatment. SALT = Severity of Alopecia Tool; PGI-C = Patient's Global Impression of Change (respons = 'moderately improved' or 'greatly improved'; EBA = Eyebrow assessment score; ELA = Eyelash assessment score; AAPPO = Alopecia Areata Patient Priority Outcome; HADS = Hospital Anxiety and Depression Score.



Effektmål	Ritlecitinib 50 mg, uge 48	Placebo til uge 24, dernæst ritlecitinib 50 mg til uge 48	Ritlecitinib 50 mg (data op til 24 mdr.)*
SALT ≤ 20, % (n/N)	43 % (54/125)	19 % (12/64)	46 % (55/120)
SALT ≤ 10, % (n/N)	31 % (39/125)	14 % (9/64)	38 % (46/120)
PGI-C, % (n/N)	56 % (70/125)	22 % (28/128)	57 % (107/189)
EBA, % (n/N)	44 % (44/101)	31 % (16/51)	47 % (72/154)
ELA, % (n/N)	40 % (40/101)	36 % (16/45)	43 % (60/139)
AAPPO, gennemsnitlig ændring fra baseline [SD] (N) (negativ værdi angiver forbedring)			
Følelsesmæssige symptomer	-0,85 [1,04] (115)	-0,68 [1,03] (59)	
Aktivitetsbegrænsninger	-0,29 [0,76] (115)	-0,36 [0,81] (59)	
HADS, gennemsnitlig ændring fra baseline (SD) (N) (negativ værdi angiver forbedring)			
Depression	-0,3 (2,67) (117)	-0,4 (3,28) (60)	
Angst	-0,8 (3,09) (117)	-0,5 (4,53) (60)	

*Last observation carried forward

SALT = Severity of Alopecia Tool; PGI-C = Patient's Global Impression of Change; EBA = Eyebrow assessment score; ELA = Eyelash assessment score; AAPPO = Alopecia Areata Patient Priority Outcome; HADS = Hospital Anxiety and Depression Score.

2.4.3 Hårtab på hovedet – klinikervurderet

The Severity of Alopecia Tool (SALT)

SALT er et visuelt redskab til vurdering af omfanget af hårtab i hårbunden, udført af en kliniker. SALT er udviklet af *the National Alopecia Areata Foundation Working Committee* (11). Hårbunden er opdelt i fire områder, hvor toppen af hovedet udgør 40 %, bagsiden 24 %, og hver side af hovedet 18 %. Hvert område gives en score ud fra andelen af hårtab. En score på 0 betyder intet hårtab i området, og en score på 100 betyder totalt hårtab i området. Vellushår ('babyhår') tæller ikke med i scoren. Scoren for hvert område ganges med områdets andel af hårbunden (40, 24 eller 18), og summen for de fire områder lægges sammen. Den samlede SALT-score er 0-100 og udtrykker graden af hårtab. En SALT-score på 20 eller mindre (0-20 % hårtab) er i et kvalitativt studie fundet at være et klinisk meningsfuldt effektmål for behandling af patienter med svær AA (11).



Resultater

Efter 24 uger var der 23 % af patienterne, der fik ritlecitinib 50 mg, som fik reduceret sit hårtab til under 20 %, vurderet af klinikerne. I placebogrupperne var det 2 %.

På samme tidspunkt var der 14 %, som fik reduceret sit hårtab til under 10 % med ritlecitinib 50 mg. I placebogrupperne var det 1,5 %.

Ved uge 48, hvor patienterne havde fået behandling i henholdsvis 48 uger (patienter fra ritlecitinib-gruppen i ALLEGRO) og 24 uger (patienter fra placebogruppen i ALLEGRO, som var skiftet til ritlecitinib), var der 43 %, som havde fået reduceret sit hårtab til under 20 %. Der var 31 %, som fik reduceret sit hårtab til under 10 %. Tilsyneladende er samme effekt bibeholdt efter 24 måneder for de patienter, som fortsat bliver fulgt på det tidspunkt.

Medicinrådets vurdering af hårtab på hovedet - klinikervurderet

Resultater fra ALLEGRO viser, at ritlecitinib er effektivt til at reducere hårtab sammenlignet med placebo. Medicinrådet vurderer, at der for en god del af patienterne vil være en klinisk relevant effekt ved behandling med ritlecitinib 50 mg.

Medicinrådet vurderer, at resultaterne vedr. effekt på hårtab vil være på samme niveau i dansk klinisk praksis. Selvom studiepopulationen formentlig har en underrepræsentation af patienter med psykiske helbredsproblemer, forventes effekten på hårtab ikke at være påvirket af dette.

2.4.4 Hårtab på hovedet – patientrapporteret

Patient's Global Impression of Change (PGI-C)

PGI-C er patientrapporteret oplevelse af ændringer ud fra nedenstående svarmuligheder. PGI-C respons er defineret som scorerne '*moderately improved*' eller '*greatly improved*'.

Patients' Global Impression of Change (PGI-C) (v1.0) Instructions: For each box below please select the box that best describes your experiences since the start of the study Since the start of the study, my alopecia areata has: ☐ Greatly improved ☐ Moderately improved ☐ Slightly improved ☐ Not changed ☐ Slightly worsened ☐ Moderately worsened ☐ Greatly worsened

Resultater

Efter 24 uger var der patientrapporteret respons hos 49 % af patienterne, som fik ritlecitinib, og 9 %, som fik placebo.

Efter 48 uger var tilsvarende andel 43 % og efter 24 måneder 46 %. Langtidsdata er ikke placebo-kontrollerede.



Medicinerådets vurdering af hårtab på hovedet - patientrapporteret

Der er en højere andel af patienterne, som selv vurderer, at deres AA er forbedret i moderat eller høj grad, end der er patienter, som opnår genvækst af mindst 80 % af deres hovedhår, vurderet ved kliniker (SALT $\leq$ 20). Det patientrapporterede respons ser ud til at være vedvarende i op til 24 måneder.

2.4.5 Hårtab, øjenbryn og øjenvipper – klinikervurderet

Eyebrow assessment score (EBA) og Eyelash assessment score (ELA)

EBA og ELA er en klinikervurdering af tab af øjenbryns- eller øjenvippehår på en numerisk rangskala fra 0 (ingen hår) til 3 (normalt) [17]. En 2-points forbedring eller en score på 3 anses for klinisk relevant. Kun patienter med score 0 ved baseline er medtaget i analysen. Normalt hårvækst af øjenbryn og øjenvipper har betydning for patienterne, selv hvis der er hårtab af hovedhår, da det er med til at give ansigtet karakter.

Resultater

Blandt de 106 patienter, som ved baseline havde hårtab af øjenbryn, var der 29 % af patienterne, som fik ritlecitinib, der havde tilfredsstillende respons, sammenlignet med 4,7 % i placebogruppen.

Blandt de 95, som ved baseline havde hårtab af øjenvipper, var der 29 % af patienterne, som fik ritlecitinib, der havde tilfredsstillende respons, sammenlignet med 5,2 % i placebogruppen.

Medicinerådets vurdering af hårtab, øjenbryn og øjenvipper - klinikervurderet

Medicinerådet vurderer, at effekten på hårtab ved øjenbryn og øjenvipper er nogenlunde tilsvarende effekten på hårtab på hovedet.

2.4.6 Livskvalitet

Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO)

AAPPO er et spørgeskema, som er udviklet specifikt til at måle AA-relaterede symptomer i løbet af den seneste uge, og betydningen af disse (12). Det består af 11 spørgsmål indenfor 3 domæner:

1. hårtab, herunder lokation
 - a. 4 spørgsmål: *current hair loss, eyebrow loss, eyelash loss and body hair loss*
 - b. analyseres separat med 5 svarmuligheder på en skala fra 0 (intet hårtab) til 4 (komplet hårtab)
2. følelsesmæssige symptomer
 - a. 4 spørgsmål: *Self-conscious, embarrassed, sad, frustrated about hair loss*
 - b. 5 svarmuligheder på en skala fra 0 (aldrig) til 4 (altid), hvor højere score indikerer flere symptomer.
3. begrænsninger af aktiviteter
 - a. 3 spørgsmål: *limit participation in outdoor activities, exercise, interaction with others* because of hair loss



- b. 5 svarmuligheder på en skala fra 0 (overhovedet ikke) til 4 (fuldstændig), hvor højere score indikerer flere begrænsninger).

Ansøger har rapporteret resultater som ændring fra baseline for 2 af domænerne: følelsesmæssige symptomer og begrænsninger af aktiviteter (gennemsnitsscoren for de henholdsvis 4 og 3 spørgsmål). En negativ værdi angiver en forbedring i scoren og dermed færre emotionelle symptomer og aktivitetsbegrænsninger på grund af hårtab. Det blev anset som manglende data hvis mere end 2 svar var undladt.

AAPPO har vist god reliabilitet og validitet ift. AA (13). Det er ikke beskrevet hvad den mindste klinisk relevante forskel er, og spørgeskemaet er ikke oversat til dansk.

Resultater

Der ses en forbedring af domænet følelsesmæssige symptomer både hos patienter behandlet med ritlecitinib og med placebo, og der er statistisk signifikant forskel på hvor meget bedre grupperne i gennemsnit oplevede deres følelsesmæssige symptomer.

Begge grupper oplevede en forbedring i domænet begrænsninger af aktiviteter, men der var ikke statistisk signifikant forskel på grupperne.

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at ritlecitinib kan forbedre de følelsesmæssige konsekvenser af hårtab hos patienter med AA sammenlignet med placebo.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

HADS er et generisk spørgeskema med 2 subskalaer: angst (generaliseret) og depression (tab af interesse og mindsket glæderespons). HADS er til brug for patienter fra 12 år og ældre. Det er ikke valideret til AA.

Hver subskala har 7 spørgsmål som besvaret på en skala fra 0 (ingen angst/depression) til (svær følelse af angst/depression). Totalscore fra 0 til 21 for hver subskala; højere score indikerer højere sværhedsgrad af angst/depression. En score på ≥ 8 indikerer at der er tale om angst/depression (14).

Resultater

Der ses en lille forbedring fra baseline, som dog ikke vurderes at være klinisk relevant, og ikke adskiller sig fra placebo.

Medicinrådets vurdering af angst og depression

Medicinrådet vurderer, at behandling med ritlecitinib ikke har ændret på patienternes angst og depression, målt med HADS. Der var dog heller ikke tegn på angst og depression i studiepopulationen ved baseline med scores, som lå under 8 på HADS.

Studiepopulationen vurderes derfor ikke at være repræsentativ for patienter med angst og depression.



2.4.7 Behandlingsophør

For at få et overblik over patienternes forløb i de kliniske studier, præsenteres værdier for frafald. Tabel 5 viser frafald i studieperioden i ALLEGRO, som rapporteret i den primære artikel (9). Tabel 6 viser tilsvarende tal for patienter, som blev randomiseret ved uge 24 og indgik i ALLEGRO-LT (10).

Tabel 5. Antal patienter i ALLEGRO, som har gennemført studiet, eller som ophørte behandlingen undervejs.

ALLEGRO	Ritlecitinib 50 mg	Placebo
Randomiseret	130	131
Gennemførte studiet	113 (87 %)	117 (89 %)
Behandlingsophør	17 (13 %)	14 (11 %)
Pga. uønskede hændelser	4 (3 %)	3 (2 %)
Patienten trak sig fra studiet	6 (5 %)	5 (4 %)
<i>Lost to follow-up</i>	3 (2 %)	2 (2 %)
Lægens beslutning	2 (2 %)	1 (1 %)
Øvrige	2 (2 %)	-
Manglende effekt	0	2 (2 %)
Graviditet	0	1 (1 %)

Tabel 6. Antal patienter i ALLEGRO-LT, som fortsat er under behandling, har afsluttet behandlingsperioden, eller som er ophørt behandling

	Ritlecitinib 50 mg		
	Overall (N= 191)	AT/AU (n= 86)	Non-AT/AU (n= 105)
Ongoing treatment at data cutoff	111 (58.1)	43 (50.0)	68 (64.8)
Completed	9 (4.7)	5 (5.8)	4 (3.8)
Discontinued	71 (37.2)	38 (44.2)	33 (31.4)
Adverse event	18 (9.4)	6 (7.0)	12 (11.4)
Lack of efficacy	14 (7.3)	13 (15.1)	1 (1.0)
Lost to follow-up	7 (3.7)	1 (1.2)	6 (5.7)
Noncompliance with study drug	0	0	0
Physician decision	2 (1.0)	2 (2.3)	0
Pregnancy	0	0	0
Withdrawal by patient	19 (9.9)	8 (9.3)	11 (10.5)
No longer meets eligibility criteria	6 (3.1)	5 (5.8)	1 (1.0)
Other	5 (2.6)	3 (3.5)	2 (1.9)



Medicinerådets vurdering af behandlingsophør

I ALLEGRO var der omtrent lige mange, som ophørte behandlingen med ritlecitinib, som med placebo, og lige mange ophørte grundet uønskede hændelser.

I ALLEGRO-LT, hvor patienterne potentielt kunne indgå i op til 24 måneder, var der 58 %, som fortsat var i behandling ved data cut og knap 5 %, som havde afsluttet studiet. Andelen, som var ophørt behandlingen, var størst blandt patienter med AT eller AU (totalt hårtab på hovedet eller på hele kroppen), sammenlignet med de øvrige typer af AA (44 % vs. 31 %), hvilket primært skyldtes manglende effekt. I den samlede population var de primære årsager til behandlingsophør uønskede hændelser (9 %) og patientens ønske (10 %, ikke specificeret).

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Nedenfor er en opsummering af sikkerhedsprofilen, som er beskrevet i EMAs produktresumé og er baseret på klinisk afprøvning på i alt 1.630 patienter behandlet med ritlecitinib, hvilket repræsenterede 2.303 patientårs eksponering. Sikkerhedsprofilen hos unge svarede til sikkerhedsprofilen hos voksne.

De hyppigst indberettede bivirkninger er diarré (9,2 %), acne (6,2 %), infektioner i de øvre luftveje (6,2%), urticaria (4,6 %), udslæt (3,8 %), follikulitis (3,1 %) og svimmelhed (2,3 %).

Der er rapporteret alvorlige uønskede hændelse hos 4,4 % af patienterne i samtlige kliniske studier for alle doser. I ALLEGRO-LT var der blandt de 191 patienter som fik 50 mg ritlecitinib dagligt, ét tilfælde af tromboemboli, 2 alvorlige infektioner, 3 maligniteter (1 tilfælde af cervical dysplasi og 2 tilfælde af brystkræft) og 8 tilfælde af herpes zoster.

Tabel 5 viser alle de bivirkninger, der er observeret i placebokontrollerede studier af alopecia areata, præsenteret efter systemorganklasse og hyppighed.

Tabel 7. bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier af alopecia areata

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Herpes zoster Follikulitis Infektioner i de øvre luftveje	
Nervesystemet	Svimmelhed	
Mave-tarm-kanalen	Diarré	
Hud og subkutane væv	Acne Urticaria Udslæt	
Undersøgelser	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Nedsat trombocytaltal Nedsat lymfocytaltal Forhøjet alaninaminotransferase > 3 × ULN ^a Forhøjet aspartataminotransferase > 3 × ULN ^a

a Omfatter ændringer registreret under laboratorieovervågning.

Hyppighed ud fra følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$).

Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er angivet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.



Infektioner

I ALLEGRO (op til 24 uger), blev der rapporteret om generelle infektioner hos 31 % af de patienter, der blev behandlet med placebo, og 33 % af de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg. I ALLEGRO-LT (op til 48 uger), blev der rapporteret om generelle infektioner hos 51 % af de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere.

De fleste infektioner var lette til moderate i sværhedsgrad. Der blev ikke rapporteret om alvorlige infektioner hos patienter behandlet med placebo eller ritlecitinib 50 mg. Andelen og hyppigheden af alvorlige infektioner hos patienter behandlet med ritlecitinib 200/50 mg var 0,9 %. I ALLEGRO-LT, blev der rapporteret om alvorlige infektioner hos 0,8 % af de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere.

I ALLEGRO rapporterede 1,5 % af patienterne i gruppen med ritlecitinib 50 mg om infektionsrelaterede bivirkninger med herpes zoster sammenlignet med 0 i placebogruppen. Ingen af herpes zoster-hændelserne var alvorlige. 1 patient, som fik ritlecitinib 200/50 mg oplevede en hændelse med varicella zoster virusinfektion, som opfyldte kriterierne for en opportunistisk infektion (multidermatomal herpes zoster). I ALLEGRO-LT rapporterede 2,3 % af de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere, om herpes zoster.

Standardbehandling i dansk klinisk praksis

Der er mange bivirkninger ved systemisk steroid (prednisolon), som er dosisafhængige og kan være alvorlige ved langvarig behandling. Hyppige bivirkninger er hudatrofi, osteoporose, infektioner og sløring af infektioner, akne, adipositas, hypertension, grå stær, muskel- og ledsmerter, påvirkning af binyrebarkhormon-aksen, psykisk ustabilitet og nedsat glucosetolerans.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i studiet vedr. effekten af methotrexat vs. methotrexat + prednisolon var infektioner (over 20 % i begge grupper), mukokutane gener (hud og slimhinder, hos 15-17 %), kvalme/opkast (13-15 %) og mavegener (6-13 %).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger, særligt ved langvarig behandling med prednisolon, er det god klinisk praksis at søge andre behandlingsalternativer.

Valget af behandling med ritlecitinib fordrer en individuel vurdering af effekt og risiko for bivirkninger på både kort og lang sigt, samt en drøftelse af fordele og ulemper med den enkelte patient. Hos patienter med hyppige infektioner, diabetes, kendte risikofaktorer for tromboemboli og hos ældre, skal ritlecitinib anvendes med forsigtighed. Der bør udvises særlig opmærksomhed på risikoen for herpes zoster.

Medicinrådet vurderer, at ritlecitinib for nogle patienter vil være en varig behandlingsmulighed, modsat standardbehandlingen, som på grund af bivirkninger kun kan anvendes i en begrænset periode.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget omhandler studiepopulationens psykiske velbefindende og livskvalitet. Studiepopulationen har en højere gennemsnitlig alder end patienter i dansk klinisk praksis, som vil være nye kandidater til behandling med ritlecitinib. Yngre alder er en risikofaktor for dårlig livskvalitet hos patienter med AA (1). Studiepopulationen har også en relativt lang sygdomsvarighed, hvilket erfaringsmæssigt har betydning for hvor påvirket patientens livskvalitet er. Da en del patienter vil acceptere hårtabet med tiden, vil den negative påvirkning af livskvaliteten generelt aftage med tiden og med alderen.

Patienter med en psykiatrisk lidelse, herunder moderat til svær depression kunne ikke indgå i studiet. Disse lidelser vil i sig selv formentlig også afholde nogle patienter fra at indgå i et klinisk studie. Da patienter med AA har øget forekomst af angst og depression, formodes andelen med disse lidelser være underrepræsenteret i studiet sammenlignet med dansk klinisk praksis.

Dermed kan resultaterne vedr. livskvalitet, som er observeret i det kliniske studie, være underestimerede i forhold til den forventede effekt i dansk klinisk praksis, særligt for nye patienter, som diagnosticeres med svær AA.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med ritlecitinib sammenlignet med *best supportive care* (BSC).

I analysen indgår effektestimater for udbredelsen af hårtab (SALT) fra ALLEGRO-studierne. Ansøger benytter et vignette studie til at modellere helbredsrelateret livskvalitet i modellens forskellige helbredsstadier.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger benytter et begrænset samfundsperspektiv og en livstidshorisont svarende til ca. 62 år, baseret på en gennemsnitlig alder for inkluderede patienter i ALLEGRO-studiet på 33,7 år. Alle omkostninger og effekter, som forekommer efter år 1, diskonteres med 3,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

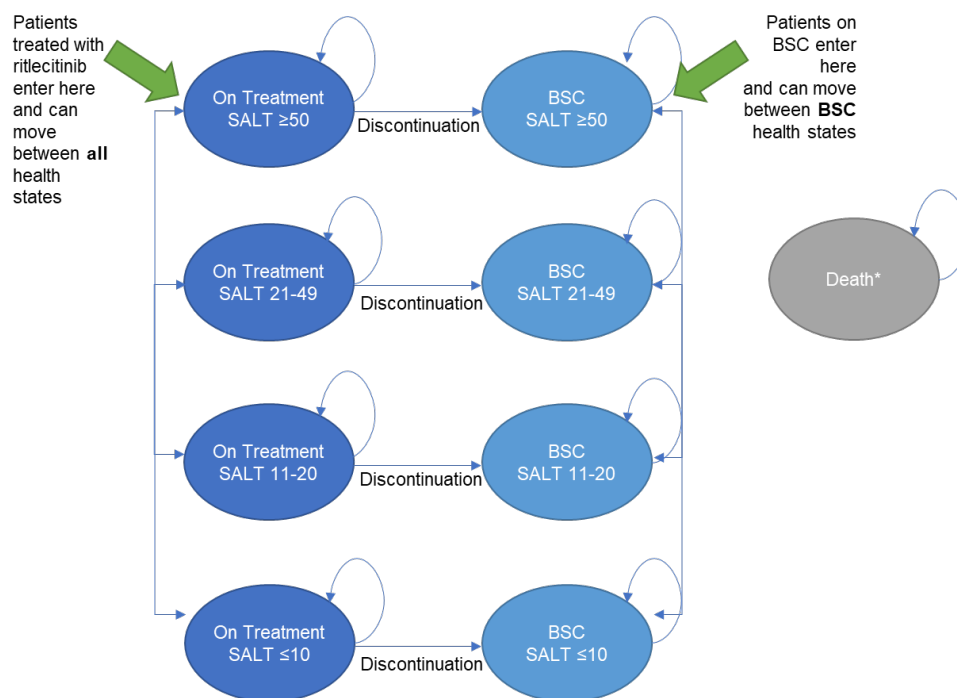
Medicinrådet anvender ansøgers analyseperspektiv.



3.2 Model

Ansøger baserer den sundhedsøkonomiske analyse på en semi-Markov-model, som inkluderer de tre overordnede helbredsstadier "*best supportive care*" (BSC), aktiv behandling og død. Her svarer BSC til nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis. Både BSC og aktiv behandling er yderligere opdelt i fire stadier, svarende til forskellige niveauer af SALT-score: $SALT \geq 50$, $SALT 21-49$, $SALT 11-20$ og $SALT \leq 10$. Jævnfør indikationen for ritlecitinib til alvorlig AA, defineret ved $SALT \geq 50$, starter alle patienter i ritlecitinib-armen i stadiet "aktiv behandling – $SALT \geq 50$ ", imens alle patienter i BSC-armen starter i stadiet "BSC – $SALT \geq 50$ ". Patienter som befinder sig i stadierne for aktiv behandling, kan i hver cyklus skifte til et af BSC-stadierne, mens det ikke er muligt for patienter i BSC-stadierne at skifte til et stadie for aktiv behandling. Patienter kan overgå til stadiet død (andre årsager) fra alle øvrige stadier. Ansøger inkluderer en sandsynlighed for kortvarig spontan remission for patienter i BSC-stadierne, hvorved disse flyttes til stadiet "BSC – $SALT \leq 10$ ". Modelstrukturen er vist i Figur 1.

Figur 1. Ansøgers modelstruktur



Ansøger benytter videre en 12 ugers cykluslængde, og inkluderer *half-cycle correction*.



Tabel 8. Modelleret gennemsnitlig opholdsvarighed i hvert stadie, (antal måneder)

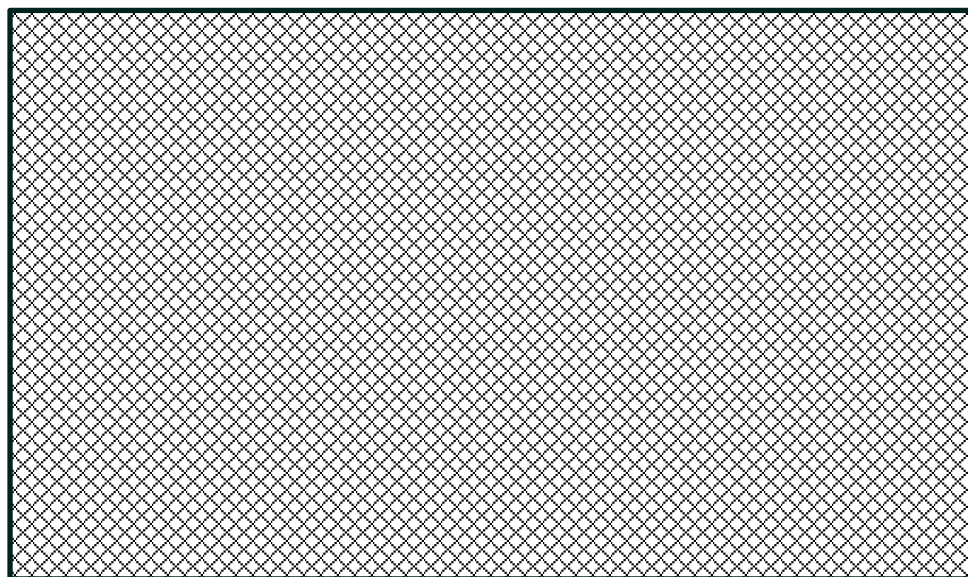
I aktiv behandling	SALT ≥ 50	SALT 21-49	SALT 11-20	SALT ≤ 10
Ritlecitinib				
BSC	0,00	0,00	0,00	0,00
Ikke i aktiv behandling	SALT ≥ 50	SALT 21-49	SALT 11-20	SALT ≤ 10
Ritlecitinib				
BSC				

Tabellen er opdelt efter hvorvidt patienterne er i aktiv behandling i de forskellige stadier, eller om de blot modtager BSC.

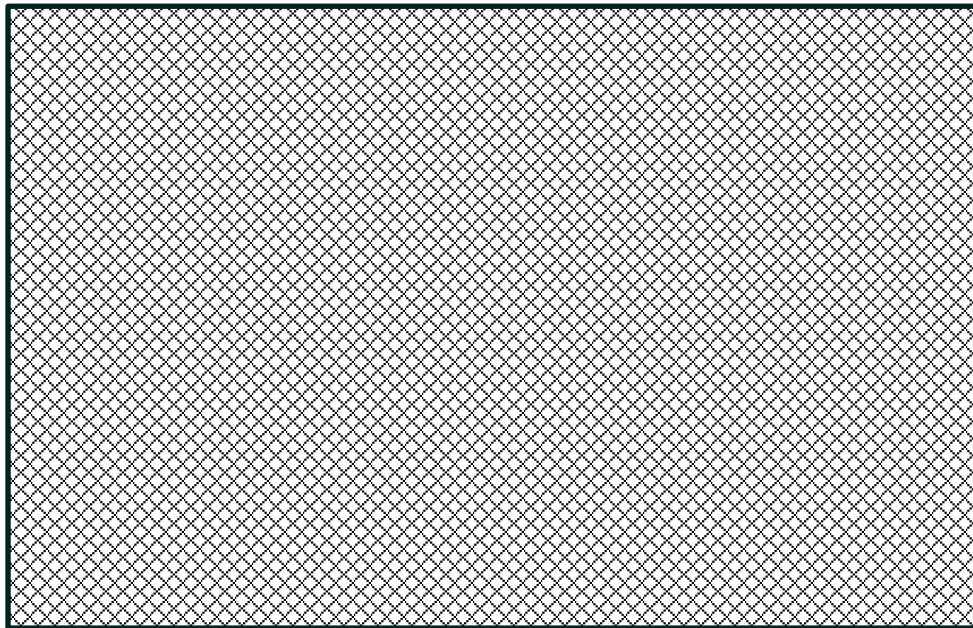
Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at ansøgers opbygning af model er meningsfuld til at afspejle det forventede sygdomsforløb hos patienter med AA, og benytter derfor modellen.

De modellerede bevægelser af patienter over den samlede tidshorisont er vist i Figur 2 og Figur 3.



Figur 2. Patientflow over tid, ritlecitinib



Figur 3. Patientflow over tid, BSC

3.2.1 Kortsigtede transitionssandsynligheder

Ansøger opdeler modelleringen af transitionssandsynligheder over tid, baseret på tilgængeligheden af data for sygdomsudvikling fra de to ALLEGRO-studier. Derved modelleres fordelingen af patienter i de første fire cyklusser, svarende til 48 uger, direkte ud fra patientfordelingen i ALLEGRO 2b/3. Dette vil sige, at fordelingen af patienter mellem helbredsstadierne i de fire første cyklusser ikke er afhængig af, hvordan fordelingen var, i forrige cyklus.

Ansøger benytter videre to stopregler for behandling i de første 48 uger; ved uge 24 stoppes behandling af patienter, hvis sygdom er forværret siden behandlingsstart, og ved uge 48 stoppes behandling af patienter, som ikke har opnået $SALT \leq 20$, altså patienter, som fortsat mangler mere end 20 % af deres hår.

Medicinrådets vurdering af kortsigtede transitionssandsynligheder

Medicinrådet benytter ansøgers tilgang til modellering af kortsigtede transitionssandsynligheder. Medicinrådet bemærker at der er usikkerhed om hvorledes regler for behandlingsstop bedst giver mening i dansk klinisk praksis, da det forventes, at nogle patienter med delvist respons, som derved vil ligge i stadiet SALT 21-49, vil fortsætte behandling. På baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis forventes det, at nogle patienter kan få lov til at fortsætte behandlingen på trods af en SALT-score over 20, eksempelvis, hvis hårtabet kan skjules grundet placering. For at undersøge betydningen heraf udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvori 30 % af patienterne i SALT 21-49 antages at fortsætte behandling, med samme gennemsnitlige behandlingslængde, som patienter der opnår $SALT < 21$. Dermed er følsomhedsanalysen en simpel beregning hvor yderligere lægemiddelomkostninger og QALY-gevinst tillægges analysens øvrige resultater.



Medicinerådet vurderer i øvrigt, at modelleringen af løbende vurdering af effekt, hvor patienter kun ophører behandling ved uge 24 hvis der ses sygdomsforværring, er meningsfuld ift. dansk klinisk praksis. Medicinerådet forventer på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, at man vil følge behandling i længere tid end 24 uger, før det vurderes endeligt om der er tilstrækkeligt respons til at fortsætte behandling.

3.2.2 Langsigtede transitionssandsynligheder

Ansøger modellerer langsigtede transitionssandsynligheder fra uge 48 til 96 på baggrund af ALLEGRO-LT, og antager, at patienter som er på behandling ved uge 96, vil bibeholde deres effektmæssige respons herefter. Ansøger inkluderer dog mulighed for behandlingsstop for ritlecitinib af andre årsager end, at patienter ikke har SALT ≤ 20 , og modellerer dette på baggrund af data for behandlingsophør af andre årsager end manglende respons fra ALLEGRO-LT. Disse data ekstrapoleres til den fulde tidshorisont ved brug af parametriske distributioner, hvor ansøger benytter en eksponentiel funktion.

Ansøger antager, at patienter som ophører behandling af andre årsager end manglende respons vil overgå til det BSC-stadie, som har tilsvarende SALT-niveau til det behandlingsstadie de senest befandt sig i. Herefter antager ansøger, at disse patienter bevæger sig ét niveau ned per cyklus, altså hver 12. uge. Dette betyder i praksis, at en patient som ophører behandling, og som har SALT 11-20, vil overgå til BSC-stadiet for SALT 11-20 og befinder sig der i én cyklus. Derefter vil patienten overgå til BSC-stadiet for SALT 21-49 hvor patienten befinder sig i 12 uger, for til sidst at overgå til BSC-stadiet for SALT ≥ 50 . Dermed vil det tage 3-9 måneder i modellen, fra en patient ophører behandling, til patienten ikke længere har effekt af behandlingen, afhængig af hvilket stadie patienten befinder sig i på tidspunktet for ophør.

For patienter i BSC-armen modellerer ansøger mulighed for spontan remission, men da varigheden og hyppigheden af spontan remission ikke kendes, antager ansøger, at der vil være en konstant andel af patienter i spontan remission, som derved befinder sig i stadiet "BSC – SALT ≤ 10 ". Ansøger antager, at denne andel svarer til andelen i BSC-armen som havde SALT ≤ 10 efter 24 uger i ALLEGRO 2b/3, og modellerer derved 1,5 % af patienter i BSC-armen med SALT ≤ 10 til enhver tid.

Medicinerådets vurdering af langsigtede transitionssandsynligheder

Medicinerådet vurderer, at ansøgers tilgang til fremskrivning af effekt udover perioden for studiedata er meningsfuld, da behandlingsstop er medregnet. Medicinerådet vurderer dog, at måden hvorpå effekt modelleres efter behandlingsstop ikke er retvisende, da patienter med alvorlig AA som ophører behandling forventes at miste effekten heraf relativt hurtigt. Samtidig vil behandlingen i de fleste tilfælde ophøre grundet tabt effekt, hvorfor det ikke vil være meningsfuldt at forvente, at patienten efter behandlingsophør fastholder sin SALT-score i yderligere 12 uger. Medicinerådet ændrer denne tilgang, således at alle patienter, som ophører behandling efter uge 48, går til BSC-stadiet for SALT ≥ 50 i den efterfølgende cyklus.

Medicinerådet benytter ansøgers øvrige tilgang til fremskrivning af effekt, herunder måden, hvorpå spontan remission modelleres. Medicinerådet har undersøgt betydningen af at ændre valget af parametriske distribution til modellering af langsigtet



behandlingsophør, dette har grundet sammenhæng mellem behandlingens længde og gevinst i helbredsrelateret livskvalitet minimal betydning for analysens samlede resultat, og vil derfor ikke blive beskrevet yderligere.

Medicinerådet vurderer, som beskrevet i afsnit 2.2.1, at resultaterne både for genvækst af hår og forskel i livskvalitet, som er observeret i det kliniske studie, kan være underestimerede i forhold til den forventede effekt i dansk klinisk praksis, særligt for nye patienter, som diagnosticeres med svær AA. Dermed kan der potentielt ses en større effekt af behandlingen i dansk klinisk praksis, end hvad der modelleres med det tilgængelige datagrundlag.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger præsenterer data for helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L i ALLEGRO 2b/3 studiet, men argumenterer for, at EQ-5D ikke er et optimalt måleredskab til AA. EQ-5D-5L data blev i ALLEGRO 2b/3 indsamlet ved baseline, uge 4, 12, 24 og 48. Ansøger rapporterer om få manglende besvarelser ved hver måling uafhængigt af aldersgrupperne, se Tabel 7, Tabel 8 og Tabel 9.

Tabel 9. Mønster for manglende besvarelser af EQ-5D-5L i ALLEGRO 2b/3, alle patienter ≥ 12 år

Tidspunkt	HRQoL population N	Mangler N (%)	Forventes at svare N	Besvarelser N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter som der mangler besvarelse for (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" til tiden X	Antal af patienter, som har besvaret (% af patienter, som forventes at besvare)
Baseline	718	■	■	■
Uge 4	718	■	■	■
Uge 12	718	■	■	■
Uge 24	718	■	■	■
Uge 48	718	■	■	■



Tabel 10. Mønster for manglende besvarelser af EQ-5D-5L i ALLEGRO 2b/3, alle patienter ≥ 18

Tidspunkt	HRQoL population N	Mangler N (%)	Forventes at svare N	Besvarelser N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter som der mangler besvarelse for (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" til tiden X	Antal af patienter, som har besvaret (% af patienter, som forventes at besvare)
Baseline	620	■	■	■
Uge 4	620	■	■	■
Uge 12	620	■	■	■
Uge 24	620	■	■	■
Uge 48	620	■	■	■

Tabel 11. Mønster for manglende besvarelser af EQ-5D-5L i ALLEGRO 2b/3, alle patienter fra 12-17 år

Tidspunkt	HRQoL population N	Mangler N (%)	Forventes at svare N	Besvarelser N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter som der mangler besvarelse for (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" til tiden X	Antal af patienter, som har besvaret (% af patienter, som forventes at besvare)
Baseline	98	■	■	■
Uge 4	98	■	■	■
Uge 12	98	■	■	■
Uge 24	98	■	■	■
Uge 48	98	■	■	■



Baseline nytteværdierne målt i ALLEGRO 2b/3 svarede i høj grad til de forventede nytteværdier i baggrundsbefolkningen. Ansøger argumenterer for, at EQ-5D for disse patienter ikke vil være følsomme overfor sygdomsforbedring, fordi patienterne i forvejen rapporterer meget høje værdier ved baseline. Ansøger har estimeret stadiespecifikke nytteværdier på baggrund af data fra ALLEGRO 2b/3, som ses i Tabel 13.

Tabel 12. Oversigt over stadiespecifikke nytteværdier målt i ALLEGRO 2b/3

Helbredsstadier	Resultater [95% CI]	Måleredskab	Vægt	Kilde
SALT 0-10	■	EQ-5D-5L	DK	ALLEGRO 2b/3
SALT 11-20	■	EQ-5D-5L	DK	
SALT 21-49	■	EQ-5D-5L	DK	
SALT 50-100	■	EQ-5D-5L	DK	

Da ansøger vurderer, at ovenstående nytteværdier ikke er følsomme overfor sygdomskarakteristika relateret til AA, benytter ansøger i stedet data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet i et upubliceret vignette-studie i den sundhedsøkonomiske model.

Vignette-studiet udført af Pfizer bestod af flere dele, hvoraf den sidste del indebar interviews med et udvalg af den britiske befolkning (N=120), baseret på time-trade-off (TTO) evaluering. Deltagerne i studiet blev bedt om at vælge mellem forskellige helbredsstadier af forskellig varighed, hvorved ansøger efterfølgende har beregnet nytteværdier, baseret på forholdet mellem nytteværdi ved perfekt helbred, tid i et helbredsstadie med perfekt helbred, og længere tid i stadier der repræsenterer AA. Studiet resulterede i følgende stadiespecifikke nytteværdier, som ansøger har benyttet til modellering af helbredsrelateret livskvalitet.

Tabel 13. Oversigt over nytteværdier benyttet i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse – fra vignette studie

Helbredsstadier	Resultater [95% CI]	Måleredskab	Vægt	Kilde
SALT 0-10	0,919 [0,898;0,941]	TTO	UK	Vignette-studie
SALT 11-20	0,853 [0,812;0,894]	TTO	UK	
SALT 21-49	0,703 [0,647;0,759]	TTO	UK	
SALT 50-100	0,554 [0,471;0,638]	TTO	UK	



Ansøger har inkluderet en følsomhedsanalyse, hvori data for helbredsrelateret livskvalitet fra et studie af Vañó-Galvan et al. benyttes. I dette studie blev EQ-5D-5L data indsamlet for 561 AA patienter i Frankrig, Tyskland, Italien, Spanien og Storbritannien (15). Disse patienter blev ikke inddelt efter SALT-score, men efter en individuel sygdomsvurdering af de behandlende dermatologer, i henholdsvis svær, moderat og mild sygdom. Ansøger antager, at svær sygdom svarer til $SALT \geq 21$, moderat sygdom til $SALT 11-20$ og mild sygdom $SALT \leq 10$. Nyttelværdierne indsamlet i dette studie fremgår af Tabel 10.

I forlængelse af ovenstående har ansøger inkluderet følsomhedsanalyser, som undersøger betydningen af, hvis patienter vænner sig til sin sygdom, og dermed over tid opnår en højere livskvalitet, på trods af ikke at opleve sygdomsforbedring. Disse følsomhedsanalyser undersøger betydningen af, hvis patienter med $SALT \geq 50$ over henholdsvis 5 og 10 år opnår samme livskvalitet, som baggrundsbefolkningen.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer som ansøger, at estimererne for helbredsrelateret livskvalitet baseret på EQ-5D målinger fra ALLEGRO 2b/3 ikke er retvisende for den forventede patientgruppe i dansk klinisk praksis, da der ikke ses en forskel i værdierne afhængigt af SALT-score. Medicinrådet vurderer videre, at brugen af henholdsvis ansøgers vignette-studie og studiet af Vañó-Galvan et al. begge vil være behæftet med væsentlig usikkerhed.

Studiet af Vañó-Galvan et al. kan kun benyttes under antagelse om, at de inkluderede dermatologers individuelle kliniske inddeling af patienternes sygdom i "*mild*", "*moderate*" og "*severe*" svarer den foreslåede opdeling i " $SALT 0-10$ ", " $SALT 11-20$ " og " $SALT 21-100$ ". Patienterne, som indgår i dette studie, kan potentielt være mere identiske med de patienter, som vil blive behandlet i dansk klinisk praksis end patienterne i ALLEGRO 2b/3, da disse patienter i gennemsnit har haft deres diagnose i 2,4-2,9 år (moderat og svær sygdom). Dette, i kombination med muligheden for tilvænnning til sygdommen over tid, kan være med til at forklare, hvorfor der i dette studie ses en forskel på nyttelværdierne i de forskellige stadier, mens denne forskel ikke kan ses i ALLEGRO 2b/3.

Ansøgers vignette-studie indebærer en usikkerhed, som skyldes at de patientrapporterede udfald ikke er indsamlet hos patienter med den pågældende sygdom, men tværtimod hos et udsnit af den raske baggrundsbefolkning. Samtidig medfører det en metodisk usikkerhed, at data for helbredsrelateret livskvalitet ikke er indsamlet ved hjælp af EQ-5D, eller et redskab som kan mappes til dette. Derfor er nyttelværdierne estimeret i vignette-studiet svære at sammenligne med nyttelværdierne fra henholdsvis ALLEGRO 2b/3 og studiet af Vañó-Galvan et al. Sidst bemærker Medicinrådet, at nyttelværdierne for patienter med $SALT 21-100$ estimeret i ansøgers vignette-studie er betydeligt lavere, end nyttelværdier estimeret på tværs af andre sygdomsområdet ved brug af EQ-5D i Medicinrådets vurderinger på andre sygdomsområdet. Disse kan ikke forventes at være direkte sammenlignelige, men dette kan være et udtryk for, at livskvaliteten hos disse patienter underestimeres ved brug af ansøgers vignette-studie.



Medicinerådet vurderer, at tilgangen med at bruge data fra studiet af Studiet af Vañó-Galvan et al. vil være i størst overensstemmelse med den forventede helbredsrelaterede livskvalitet og effekt herpå i dansk klinisk praksis, og benytter derfor denne tilgang i hovedanalysen. Grundet usikkerheden vedrørende brugen af disse data præsenteres en følsomhedsanalyse, hvori nytteværdierne fra ansøgers vignette-studie benyttes. For disse vurderer Medicinerådet dog, at den estimerede nytteværdi for stadierne SALT 21-49 og SALT 50-100 ikke bør være forskellige. Dette vurderes på baggrund af klinisk erfaring om, at et hårtab på eksempelvis 40 % vs. 90 % kan have samme effekt på livskvalitet for patienten, fordi begge dele kan være lige invaliderende ift. deltagelse i daglige aktiviteter, behov for hjælpemidler såsom paryk mm. Derfor benytter Medicinerådet den gennemsnitlige værdi for disse to stadier, svarende til 0,629, til at modellere nytteværdien for patienter med SALT 21-49 eller SALT 50-100 i følsomhedsanalysen.

Nytteværdierne anvendt i Medicinerådets hovedanalyse ses i Tabel 14, mens nytteværdierne anvendt i Medicinerådets følsomhedsanalyse ses i Tabel 15.

Tabel 14. Oversigt over nytteværdier benyttet i Medicinerådets hovedanalyse

Helbredsstadier	Resultater	Måleredskab	Vægt	Kilde
SALT 0-10	0,89	EQ-5D-5L	UK	Vañó-Galvan et al. (15)
SALT 11-20	0,85	EQ-5D-5L	UK	
SALT 21-49	0,77	EQ-5D-5L	UK	
SALT 50-100	0,77	EQ-5D-5L	UK	

Tabel 15. Oversigt over nytteværdier benyttet i Medicinerådets følsomhedsanalyse

Helbredsstadier	Resultater	Måleredskab	Vægt	Kilde
SALT 0-10	0,919	TTO	UK	Vignette-studie
SALT 11-20	0,853	TTO	UK	
SALT 21-49	0,629	TTO	UK	
SALT 50-100	0,629	TTO	UK	

Medicinerådet anvender ikke antagelsen vedrørende forbedring af HRQoL over tid for patienter med SALT ≥ 50 i hovedanalysen.



3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Administrationsomkostninger inkluderes ikke, da alle inkluderede lægemidler administreres ved oral indtagelse.

Det er særligt lægemiddelomkostninger som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt dosis for ritlecitinib som beskrevet i afsnit 2.2.2, og modellerer behandling med prednisolon og methotrexat som beskrevet i afsnit 2.2.3. Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 % for både ritlecitinib, prednisolon og methotrexat.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af nogen af de inkluderede lægemidler, idet pakningsstørrelserne for de lægemidlerne passer med de forventede forbrugte doseringer.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

Tabel 16. Lægemidler inkluderet i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Frekvens	Relativ dosisintensitet
Ritlecitinib	50 mg	30 stk.	Én gang dagligt	100 %
Prednisolon	5 mg	300 stk.	Én gang dagligt	100 %
Methotrexat	3 mg	100 stk.	Én gang ugentligt	100 %

3.4.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling med ritlecitinib fire gange årligt, imens der ikke vil være regelmæssig opfølgning for patienter, som ikke modtager ritlecitinib. Ansøger antager derfor, at patienter i komparator-armen kun vil blive tilset ved ét ambulant besøg, i forbindelse med svar på blodprøver og eventuel opstart af behandling med prednisolon eller methotrexat. Ansøger baserer sine



antagelser vedr. frekvens for monitorering på ekspertudtalelser. Monitoreringen består af ambulant besøg, hvor ansøger skelner mellem ambulant besøg på hospital, og ambulant besøg ved sygeplejerske. Ansøger benytter DRG dagstaksten 09MA98 til alle ambulante besøg på sygehus, hvorved en takst på 1.625 DKK benyttes. Til ambulant besøg hos sygeplejerske antager ansøger en omkostning på 231 DKK per besøg, svarende til halvdelen af timelønnen for en sygeplejerske.

Ansøger opdeler monitoreringsomkostninger til diagnosticering og behandlingsopstart, fra øvrig behandlingsmonitorering. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 12.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering, men ændrer den benyttede takst i forbindelse med ambulante besøg, hvor patienter tilses af en sygeplejerske. Dette besøg forventes at foregå på hospitalet, hvorfor DRG-taksten 09MA98 ligeledes benyttes for disse besøg. Da løbende opfølgning kun sker for patienter i aktiv behandling, ekskluderer Medicinrådet besøg hos praktiserende speciallæge fra de langsigtede monitoreringsomkostninger.

Tabel 17. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Diagnosticering og behandlingsopstart			
Ambulant hospitalsbesøg (Ritlecitinib)	To gang i første cyklus	1.625	DRG 2024: 09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Ambulant hospitalsbesøg (BSC)	Én gang i første cyklus	1.625	DRG 2024: 09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Behandlingsmonitorering			
Ambulant hospitalsbesøg, ritlecitinib	Fire gange årligt	1.625	DRG 2024: 09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år

Medicinrådet er opmærksomt på, at besøgsfrekvensen vil være lavere over tid, for patienter som fortsætter behandling. Dette har dog minimal betydning for analysen, og præsenteres derfor ikke nærmere.



3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med ritlecitinib. Ansøger modellerer udelukkende milde bivirkninger i ALLEGRO-studierne, og antager, at disse kan håndteres ved besøg hos praktiserende læge, og bruger derfor en takst på 160,72 DKK per bivirkning, svarende til en almindelig konsultation.

Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger fra ALLEGRO-studierne.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at bivirkninger i forbindelse med behandling vil blive håndteret på den behandlende afdeling, hvormed behandling heraf vil inkludere et ambulant besøg. Derfor benytter Medicinerådet samme takst som i ovenstående afsnit for ambulante besøg på 1.625 DKK (09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

Tabel 18. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinerådets hovedanalyse

Bivirkning	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Akne	9,2 %	1.625	DRG 2024
Diarre	9,2 %	1.625	DRG 2024
Follikulitis	6,2 %	1.625	DRG 2024
Nasopharyngitis	13,8 %	1.625	DRG 2024
Udslæt	5,4 %	1.625	DRG 2024
Infektion i øvre luftveje	8,5 %	1.625	DRG 2024
Urticaria	5,4 %	1.625	DRG 2024

3.4.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøg på hospitalet og tilpasning af paryk, og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 3,79 DKK per kilometer, med en antagelse om 20 km til hospital og paryk-specialist, samt 10 km til praktiserende læge. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinerådet ikke antagelserne yderligere, men anvender disse i hovedanalysen. Antagelser vedr. patienttid er beskrevet i ansøgers ansøgning.



Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.4.5 Omkostninger til paryk

Ansøger antager, at 50 % af patienter i stadierne med SALT ≥ 50 vil gå med paryk, og at 25 % af patienter i stadierne med SALT 21-49 vil gå med paryk. Ansøger antager, at alle disse vil gøre brug af det kommunale tilskud, men da dette tilskud varierer fra kommune til kommune, anvender ansøger den regionale takst for tilskud til paryk, på 4.170 DKK årligt (KILDE). Ansøger inkluderer ikke patienternes egne udgifter til køb af paryk.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til paryk

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger til paryk. Medicinrådet er opmærksomt på, at det kommunale tilskud er stærkt varierende, og i gennemsnit kan være højere, end den benyttede takst på 4.170 DKK årligt. Samtidig ses potentielt høje omkostninger for patienter i forbindelse med egenbetaling af øvrige kosmetiske hjælpemidler og behandlinger. Disse omkostninger og usikkerheder vil dog være stærkt varierende fra person til person, og Medicinrådet kan derfor ikke inkludere dem på en retvisende måde.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 19.

Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Frafald af effekt over tid efter behandlingsophør	Effekten aftager gradvist over lang tid	Effekten aftager hurtigt efter behandlingsophør	Afsnit 3.2.2
Datainput for livskvalitet	Værdier fra ansøgers vignette-studie	Værdier fra studiet af Vañó-Galvan et al.	Afsnit 3.3
Omkostninger for bivirkninger	Antagelse om besøg ved praktiserende læge	Besøg vil foregå på behandlingsansvarlig ambulant afdeling	Afsnit 3.4.3



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse estimerer inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK samt inkrementelle QALY på 0,65 over en livstidshorisont, svarende til en ICER-værdi på ca. [REDACTED] DKK. I Medicinrådets hovedanalyse ses en gennemsnitlig behandlingstid på ca. 6 år for ritlecitinib.

Resultaterne er især båret af en forskel på lægemiddelomkostninger, som er forskellige over hele tidshorisonten, da der er tale om en kronisk sygdom, hvor patienter, som oplever effekt, vil skulle behandles resten af tidshorisonten for at bibeholde effekten.

Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Ritlecitinib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	20.483	9.217	11.267
Bivirkningsomkostninger	24.166	23.645	522
Patientomkostninger	27.212	22.474	4.738
Parykomkostninger	40.423	48.058	-7.635
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	18,27	17,62	0,65
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 564.862 DKK/QALY	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Grundet væsentlig usikkerhed om de benyttede nytteværdier, præsenteres en følsomhedsanalyse, hvori Medicinrådet benytter de justerede nytteværdier fra ansøgers vignette-studie, som beskrevet i afsnit 3.3. Denne analyse baseres dermed på nytteværdierne præsenteret i Tabel 15.

Medicinrådet udfører endvidere en følsomhedsanalyse, som undersøger følsomheden af resultaterne overfor antagelsen om, at 30 % af patienter med i SALT 21-49 ved uge 24 vil fortsætte behandling, med samme gennemsnitlige behandlingslængde, som patienter med SALT ≤ 20 på samme tidspunkt.



Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,65	■	■ DKK/QALY
Datainput for helbredsrelateret livskvalitet	Justerede nytteværdier fra vignette-studiet anvendes	Estimeringen og modelleringen af nytteværdier er behæftet med væsentlig usikkerhed	1,10	■	■ DKK/QALY
Kriterie for behandlingsstop ved uge 24	1/3 med SALT 21-49 antages at fortsætte behandling, med samme gennemsnitlige behandlingsslængde, som patienter med SALT <21 ved samme tid.	Det er usikkert hvorvidt en andel af patienterne der ikke opnår fuldt respons vil fortsætte behandling i dansk klinisk praksis	0,65	■	■ DKK/QALY

Modelleringen af nytteværdier har væsentlig betydning for det samlede resultat af den sundhedsøkonomiske analyse. Ved brug af de justerede nytteværdier fra ansøgers vignette-studie falder ICER'en markant.

Omvendt stiger ICER'en lidt ved antagelse om, at en andel uden fuldt respons vil fortsætte behandling, særligt fordi Medicinrådet antager, at ophold i henholdsvis SALT 21-49 og SALT 50-100 vil medføre samme indvirkning på helbredsrelateret livskvalitet. Dette hænger ikke logisk sammen med rationalet for at fastholde 1/3 af patienter med SALT 21-49 i behandling, da vedvarende behandling for disse forventes at være begrundet ved at patienterne trods suboptimalt respons fortsat opnår en relevant bedring i helbredsrelateret livskvalitet. Følsomhedsanalysen viser dog fortsat, at resultatet er robust overfor den undersøgte antagelse.



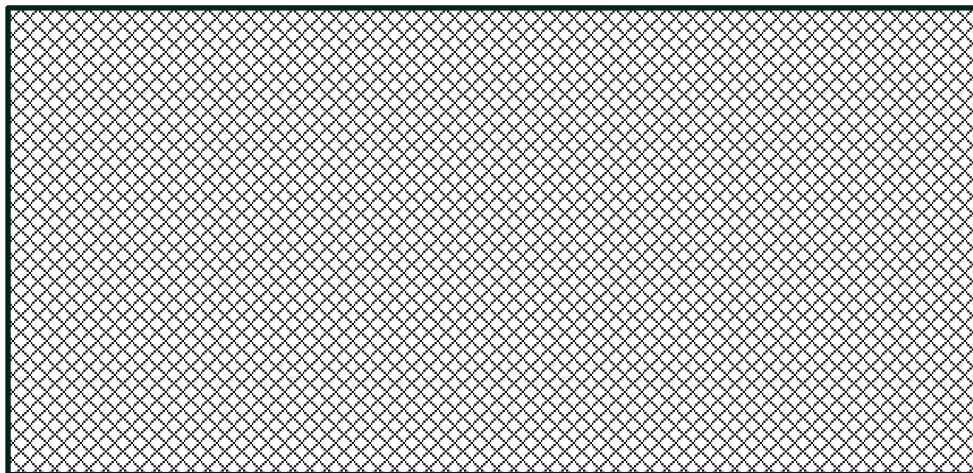
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

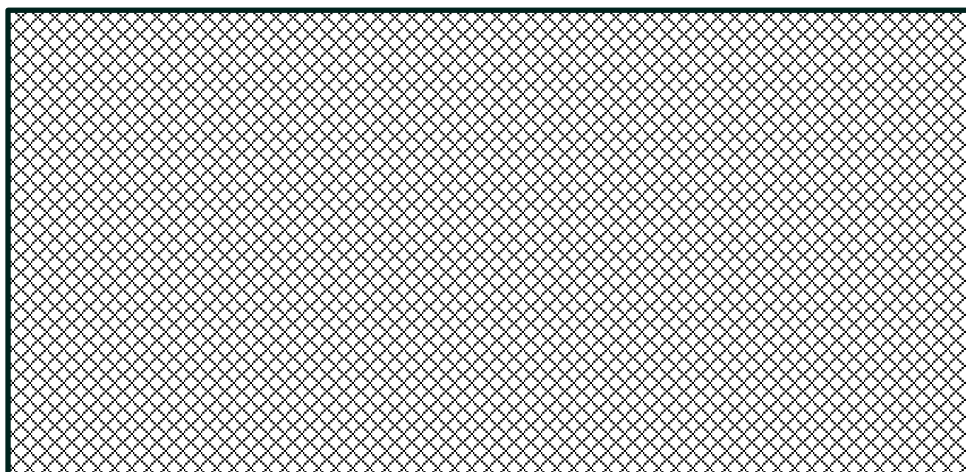
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og transitionssandsynligheder til forskellige tider.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 4. I Figur 5 vises sandsynligheden for at ritlecitinib vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY. Fordelingen af iterationer i Figur 4 indikerer, at det især er usikkerhed vedrørende estimatet af QALY-gevinst som er afgørende for analysens samlede resultat, idet der ses den største procentvise spredning på x-aksen.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af datainput til modellering af helbredsrelateret livskvalitet. Derfor bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 4. Scatterplot over iterationer fra PSA'en for Medicinrådets hovedanalyse



Figur 5. Cost-effectiveness acceptability-curve for ritlecitinib vs. BSC

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 180 nye patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med ritlecitinib. Ansøger antager videre, at der allerede findes 680 patienter, hvoraf 60 % vil opstarte behandling, svarende til 408 patienter.

Ansøger antager, at alle nye patienter opstartes i behandling.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 100 incidente patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med ritlecitinib til den pågældende indikation, hvoraf 5 % ikke vil modtage behandling. Hermed opstartes der 95 nye patienter i behandling årligt. Medicinrådet estimerer, at 450 prævalente patienter vil opstarte behandling, fordelt over år 1 og år 2, se afsnit 1.2. Medicinrådet benytter dermed ikke ansøgers estimerer, da disse forventes at underestimere prævalente patienter og overestimere antallet af nye patienter per år.

Tabel 22. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Ritlecitinib	225	225	95	95	95
BSC	5	5	5	5	5
Anbefales ikke					



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ritlecitinib	0	0	0	0	0
BSC	95	95	95	95	95

Medicinrådet inkluderer ikke prævalente patienter i opgørelsen af patienter, som vil modtage BSC, hvis ikke ritlecitinib anbefales, da disse allerede forventes at have forsøgt behandling med BSC.

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af ritlecitinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 23.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 25,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 23. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Referencer

1. Muntyanu A, Gabrielli S, Donovan J, Gooderham M, Guenther L, Hanna S, m.fl. The burden of alopecia areata: A scoping review focusing on quality of life, mental health and work productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* august 2023;37(8):1490–520.
2. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol.* juni 2003;42(6):434–7.
3. litfulo-epar-product-information_da.
4. Simonsen S, Stausholm KR, Pallesen K, Sedeh FB, Skov L. Retningslinje for behandling af alopecia areata. 2023;
5. Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* februar 2018;54(1):68–87.
6. Harries M, Macbeth AE, Holmes S, Chiu WS, Gallardo WR, Nijher M, m.fl. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol.* februar 2022;186(2):257–65.
7. Joly P, Lafon A, Houivet E, Donnadieu N, Richard MA, Dupuy A, m.fl. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1. april 2023;159(4):403.
8. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* februar 2005;52(2):287–90.
9. King B, Zhang X, Harcha WG, Szepletowski JC, Shapiro J, Lynde C, m.fl. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b–3 trial. *The Lancet.* maj 2023;401(10387):1518–29.
10. Piliang M, Soung J, King B, Shapiro J, Rudnicka L, Farrant P, m.fl. Efficacy and safety of the oral Janus kinase 3/tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma family kinase inhibitor ritlecitinib over 24 months: integrated analysis of the ALLEGRO phase IIb/III and long-term phase III clinical studies in alopecia areata. *Br J Dermatol.* 24. januar 2025;192(2):215–27.
11. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, m.fl. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* september 2004;51(3):440–7.
12. Winnette R, Martin S, Harris N, Deal LS. Development of the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes Instrument: A Qualitative Study. *Dermatol Ther.* april 2021;11(2):599–613.
13. Wyrwich KW, Winnette R, Bender R, Gandhi K, Williams N, Harris N, m.fl. Validation of the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO) Questionnaire in Adults and Adolescents with Alopecia Areata. *Dermatol Ther.* januar 2022;12(1):149–66.



14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* juni 1983;67(6):361–70.
15. Vañó-Galván S, Blume-Peytavi U, Farrant P, Reygagne P, Johansson E, Reed C, m.fl. Physician- and Patient-Reported Severity and Quality of Life Impact of Alopecia Areata: Results from a Real-World Survey in Five European Countries. *Dermatol Ther.* december 2023;13(12):3121–35.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende alopecia areata

Formand

Rasmus Huan Olsen
Afdelingslæge, klinisk lektor

Indstillet af

Indstillet af Region Hovedstaden som forperson og repræsenterer også Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi som medlem

Medlemmer

Udpeget af

Deltager ikke

Region Nordjylland

Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav

Region Midtjylland

Deltager ikke

Region Syddanmark

Berit Carlsen
Cheflæge

Region Sjælland

Claus Otto Carl Zachariae
Cheflæge

Region Hovedstaden

Cathrine Nørgaard Peulicke
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kirsten Rønholt Stausholm
Afdelingslæge, klinisk lektor

Dansk Dermatologisk Selskab

Emma Charlotte Alber
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Michael Køhler
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. maj 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk