



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opzelura (ruksolitynib)
we wskazaniu:
bielactwo nabyte**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.5.2024

Data ukończenia: 28 marca 2024 r.

Wykaz wybranych skrótów:

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASMR	skala poprawy świadczeń medycznych (fr. <i>l'amélioration du service médical rendu</i>)
AZS	atopowe zapalenia skóry
BAD	Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów (ang. <i>British Association of Dermatologists</i>)
bd	brak danych
BSA	powierzchnia ciała dotknięta zmianami (ang. <i>Body Surface Area</i>)
CDC	Amerykańskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>U.S. Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CDLQI	wskaźnik wpływu chorób skórnych na jakość życia u dzieci (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DLQI	wskaźnik wpływu chorób skórnych na jakość życia (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre For Disease Prevention and Control</i>)
EDSADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. <i>European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FDC	kombinacja leków w stałej dawce (ang. <i>fixed dose combination</i>)
F-PhGVA	ocena rozległości bielactwa nabytego w zakresie skóry twarzy (ang. <i>The Facial Physician's Global Vitiligo Assessment</i>)
F-VASI	wskaźnik obszaru bielactwa nabytego w zakresie skóry twarzy (ang. <i>Facial Vitiligo Area Scoring Index</i>)
GWAS	badania asocjacyjne w skali genomu (ang. <i>genome-wide association studies</i>)
HAS	Francuski Krajowy Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICSR	zgłoszenie pojedynczego przypadku zagrożenia bezpieczeństwa (ang. <i>individual case safety report</i>)
IDSA	Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i>)
IME	ważne zdarzenie medyczne (ang. <i>important medical event</i>)
IVTF	Międzynarodowa Grupa Zadaniowa ds. Bielactwa Nabytego (ang. <i>International Vitiligo Task Force</i>)
JAK	inhibitory kinaz janusowych (ang. <i>Janus kinase inhibitors</i>)
LSMD	różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean difference</i>)
MD	różnica średnich; różnica pomiędzy przeciętną wartością miary w jednej grupie, a przeciętną wartością tej samej miary w innej grupie (ang. <i>mean difference</i>)
MSWiA	Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby

NB UVB 311 nm	wąskopasmowe promieniowanie UVB o długości fali 311 nm (ang. <i>narrowband ultraviolet B 311 nm</i>)
NB-UVB	wąskopasmowe promieniowanie UVB (ang. <i>narrowband ultraviolet B</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NMSC	nieczerniakowy rak skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancer</i>)
NSV	bielactwo nabyte niesegmentalne / niesegmentowe (ang. <i>non-segmental vitiligo</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PaGIC-V	skala ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta z bielactwem nabytym (ang. <i>Patient Global Impression of Change - Vitiligo</i>)
PaGVA	ogólna ocena bielactwa nabytego u pacjenta (ang. <i>Patient's Global Vitiligo Assessment</i>)
PTDerm	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	metoda fotochemioterapii z użyciem promieniowania UVA i psoralenu (ang. <i>psoralen ultra-violet A</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RUX	ruksolitynib
RWE	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world evidence</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
SV	bielactwo nabyte segmentowe / segmentalne (ang. <i>segmental vitiligo</i>)
TCI	miejscowe inhibitory kalcyneuryny (ang. <i>topical calcineurin inhibitors</i>)
TCS	miejscowe kortykosteroidy (ang. <i>topical corticosteroids</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
T-VASI	wskaźnika oceny obszaru bielactwa całego ciała (ang. <i>Total Body Vitiligo Area Scoring Index</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VNS	skala zauważalności bielactwa (ang. <i>Vitiligo Noticeability Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów:	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana	11
4.1. Technologia oceniana	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	17
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	17
6.2. Alternatywne technologie medyczne	29
6.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	30
7. Wskazanie dowodów naukowych	33
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	33
7.2. Opis badań włączonych do analizy	33
7.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	42
7.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	51
7.4.1. Badanie RWE (Hu 2024)	52
7.4.2. Informacje na podstawie EMA (European Medicines Agency)	53
7.4.3. Informacje na podstawie WHO (VigiAccess)	55
7.4.4. Informacje na podstawie FDA	56
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	59
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	59
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	59
9. Kluczowe informacje i wnioski	62
10. Źródła	70
11. Załączniki	72
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	72
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	75
11.3. Przegląd systematyczny Ehsan 2024	76
11.4. Dodatkowe wyniki badania NCT03099304 (Rosmarin 2020)	80
11.5. Dodatkowe wyniki analizy zbiorczej badań TRuE-V1 i TRuE-V2 (EMA 2023)	84

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)
i znak pisma zlecającego

30.01.2024
PLD.45340.3153.2023.2.KB

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Opzelura, Ruksolitynib, krem 15 mg/g, we wskazaniu: bielactwo nabyte,

sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Opzelura, Ruksolitynib, krem 15 mg/g

Do finansowania we wskazaniu:

- bielactwo nabyte

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 30.01.2024 r., znak PLD.45340.3153.2023.2.KB (data wpływu do AOTMiT: 30.01.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu produktu leczniczego:

- Opzelura, ruksolitynib, krem 15 mg/g, we wskazaniu: bielactwo nabyte.

Produkt Opzelura sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.).

W związku z realizacją przedmiotowego zlecenia w dniu 11 marca 2024 r. pismem znak: WS.4211.5.2024.ZZCh.TO.8 AOTMiT zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o przekazanie danych za 2023 r. dotyczących refundacji w ramach importu docelowego produktu leczniczego: Opzelura, Ruksolitynib, krem 15 mg/g. W odpowiedzi Minister Zdrowia pismem znak: PLD.45340.3153.2023.4.KB z dnia 15 marca 2024 r. przekazał następujące informacje:

- koszt za opakowanie produktu Opzelura (Ruksolitynib, krem, 15 mg/g, opakowanie 100 g) wynosi 4 343,51 zł;
- inne produkty sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu to Meladinine 0,75% (Methoxsalenum, płyn na skórę, 0,75%, opakowanie 24 ml), cena: 76,78 zł za opakowanie.

Powyższe koszty za opakowania są szacunkowymi cenami netto sprzedaży produktów do apteki zawierające marżę hurtową (dane nt. cen produktów leczniczych pochodzą z raportów z ZSMOPL ze stycznia i lutego 2024 r.).

Ponadto Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas został złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Wniosek ten nie został jeszcze rozstrzygnięty.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Bielactwo nabyte (ang. *vitiligo*) jest ogólnoustrojową, idiopatyczną chorobą skóry, charakteryzującą się występowaniem ostro odgraniczonych, odbarwionych plam spowodowanych utratą lub uszkodzeniem funkcji melanocytów. Wśród postaci klinicznych wyróżnia się: bielactwo segmentalne (ang. *segmental vitiligo*, SV), bielactwo niesegmentalne (ang. *non-segmental vitiligo*, NSV) oraz bielactwo niesklasyfikowane.

Najczęściej występuje typ niesegmentalny (85–90%), który może rozpocząć się w dzieciństwie, ale częściej pojawia się w wieku dorosłym. Charakteryzuje się dodatnim wywiadem osobniczym i rodzinnym w kierunku zaburzeń autoimmunologicznych. Zmiany bielacze występują głównie w miejscach urazu (objaw Koebnera). Leczenie chirurgiczne w tym typie bielactwa cechuje się niewielką skutecznością, częste są też nawroty choroby. Wyróżnia się kilka podtypów tej odmiany: ogniskowy, błon śluzowych, twarzowo-kończynowy, uogólniony, uniwersalny.

Typ segmentalny zazwyczaj rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Charakteryzuje się nagłym początkiem i najczęściej stabilnym przebiegiem. Zmiany są zwykle jednostronne, zajmują część lub cały dermatom, rzadziej kilka dermatomów lub układają się wzdłuż linii Blaschko. Plamy bielacze najczęściej zlokalizowane są na twarzy i mogą współistnieć z leukotrichią. Do SV zalicza się podtypy: ogniskowy, błon śluzowych, jedno-, dwu-, wielosegmentalny. [PTDerm 2019]

Etiologia

Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Istnieją różne teorie wyjaśniające przyczyny bielactwa nabytego: genetyczna, stresu oksydacyjnego (autodestrukcji), autoimmunologiczna, autozapalna, neurogenna, zaburzeń przylegania (melanocytorrhagia), apoptotyczna, wieloczynnikowa. Obecnie najpowszechniej akceptowana jest teoria wieloczynnikowa, zgodnie z którą plamy bielacze pojawiają się u pacjentów z genetyczną predyspozycją pod wpływem czynników środowiskowych. Okres dojrzewania, ciąża, infekcje o ciężkim przebiegu, stres psychiczny i urazy skóry są czynnikami, które mogą u osób predysponowanych wywołać bielactwo nabyte.

Przeprowadzone dotychczas badania genetyczne dotyczą chorych z NSV. Badania asocjacyjne w skali genomu (genome-wide association studies – GWAS) stanowią złoty standard w wykrywaniu genów odpowiedzialnych za predyspozycję do rozwoju bielactwa nabytego. W przybliżeniu 90% z „podejrzanych” genów koduje białka immunoregulatorowe, natomiast pozostałe 10% – białka melanocytów.

W wyniku zadziałania niekorzystnych czynników egzogennych i/lub endogennych u osób predysponowanych genetycznie dochodzi do indukcji stresu komórkowego w melanocytach i aktywacji procesów autoimmunologicznych oraz autozapalnych. Indukcja odpowiedzi komórkowej jest konieczna i wystarczająca do rozwoju bielactwa nabytego. Szczególne znaczenie ma interferon γ (IFN- γ), receptory CXCR3 oraz chemokiny CXCL9-11. Połączenie IFN- γ z jego receptorem (IFN- γ R) umieszczonym na keratynocytach aktywuje drogę sygnałową JAK-STAT, co prowadzi do uwolnienia chemokiny CXCL10. CXCL10 promuje migrację autoreaktywnych komórek T (CD8+), przyłączając się do ich receptora (CXCR3), co nasila stan zapalny na drodze dodatniego sprzężenia zwrotnego.

Według teorii autozapalnej stres komórkowy przyczynia się do produkcji tzw. wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMPs), co aktywuje komórki dendrytyczne produkujące cytokiny prozapalne. Białko szoku cieplnego HSP70i jest głównym wzorcem molekularnym zaangażowanym w patogenezę tej dermatozy. Indukowany chemicznie stres komórkowy nasila również syntezę receptora NLRP3 biorącego udział w aktywacji inflammasomu lub bezpośrednio cytokiny IL-1 β . Stwierdzona nadekspresja genu kodującego receptor NLRP1 (komórki Langerhansa) prowadzi do aktywacji inflammasomu i indukcji przejścia pro-IL-1 β w aktywną IL-1 β , która bierze udział w patogenezie i progresji bielactwa nabytego. [PTDerm 2019]

Epidemiologia

Bielactwo nabyte stwierdza się stosunkowo często, u 0,5–4,0% ogółu populacji. Schorzenie to występuje w każdym wieku, jednak w ponad połowie przypadków rozpoczyna się przed 20. rokiem życia, a wraz z wiekiem

liczba zachorowań się zmniejsza. Bielactwo nabyte stwierdza się równie często u mężczyzn i kobiet. [PTDerm 2019]

Diagnostyka

Rozpoznanie bielactwa opiera się przede wszystkim na wynikach badania podmiotowego i przedmiotowego, a w przypadkach wątpliwych – na wynikach badań dodatkowych. W badaniu podmiotowym należy uwzględnić: wiek, płeć, wywiad genetyczny, wywiad dotyczący chorób autoimmunologicznych, pochodzenie etniczne, profil psychologiczny, początek choroby, jej przebieg i stopień stabilności (6 miesięcy bez powiększania się obecnych i pojawiania się nowych plam bielacznych odpowiada postaci stabilnej), narażenie na czynniki, które mogą ujawnić lub zaostrzyć bielactwo nabyte, np. stres, leki stosowane ogólnie (chlorochina, flufenazyna, fizostygmina, imatynib), leki miejscowe (imikwimod), infekcje, urazy (objaw Koebnera) oraz inne choroby towarzyszące wraz z ich leczeniem, a także dotychczas podejmowane próby uzyskania repigmentacji (rodzaj i czas trwania leczenia) i ich rezultaty. W badaniu przedmiotowym określa się lokalizację, zabarwienie, wielkość, kształt, brzeg plam bielacznych, ocenia się rodzaj repigmentacji (przymieszkowa, obwodowa, mieszana), znamiona Suttona, aparat paznokciowy i owłosienie, kolor tęczy i ich równobarwność oraz poszukuje się innych objawów klinicznych chorób, z którymi należy różnicować bielactwo nabyte. [PTDerm 2019]

Leczenie

Istnieje wiele metod leczenia bielactwa, jednak żadna nie daje pewności uzyskania repigmentacji plam bielacznych. Wybór potencjalnie najefektywniejszego postępowania zależy od wieku pacjenta, czasu trwania choroby, aktywności procesu chorobowego, typu klinicznego bielactwa nabytego, chorób współwystępujących, ewentualnych przeciwwskazań do leczenia oraz zgody pacjenta na określoną terapię. Dostępne obecnie metody obejmują: leczenie miejscowe, ogólne, fototerapię, laseroterapię, metody chirurgiczne, kosmetyczne, leczenie wspomagające oraz psychoterapię. [PTDerm 2019]

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce chorych na bielactwo nabyte. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano 2 opinie eksperckie. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych

Ekspert	Liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	0,5-2 % populacji ogólnej (Dane piśmiennictwa)	-	-	Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. <i>Dermatology</i> . 2020;236(6):571-592. doi: 10.1159/000506103. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32155629.
	Okolo 20 000 – 200 000	5 000	50%	Szacunki własne
prof. dr hab. n. med. Irena Walecka – Herniczek Konsultant w dziedzinie i wenerologii Wojewódzki dermatologii	Okolo 250 000	5 000	75%	Szacunki własne

W opinii Ekspertów liczba pacjentów z bielactwem nabytym w Polsce wynosi w przybliżeniu od 20 000 do 250 000 osób a liczba nowych zachorowań to ok. 5 000 osób na rok. Odsetek osób, u których oceniana technologia mogłaby zostać zastosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego wynosi od 50% do 75%.

Według danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: L80 – *bielactwo nabyte* od 12 roku życia w roku 2022 wynosiła 13 423 natomiast do połowy roku 2023 raportowano 6 926 osoby z w/w wskazaniem. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L80 – bielactwo nabyte od 12 r.ż., na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 I połowa
Liczba pacjentów	18 478	18 108	16 510	17 094	15 885	10 113	12 597	13 423	6 926

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Produkt leczniczy Opzelura (ruksolitynib) otrzymał w kwietniu 2023 r. rejestrację EMA we wskazaniu: leczenie niesegmentowego bielactwa z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia.

Szczegółowe informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie charakterystyki produktu leczniczego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Opzelura, ruksolitynib

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Opzelura, krem 15 mg/g
Kod ATC	D11AH09
Substancja czynna	ruksolitynib
Skład jakościowy i ilościowy	<p>1g kremu zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).</p> <p><u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glikol propylenowy (E1520), 150 mg/g kremu • Alkohol cetylowy, 30 mg/g kremu • Alkohol stearylowy, 17,5 mg/g kremu • Metylu parahydroksybenzoesan (E218), 1 mg/g kremu • Propylu parahydroksybenzoesan, 0,5 mg/g kremu • Butylohydroksytoluen (jako przeciwutleniacz w parafinie, biały miękki) (E321) • Alkohol cetylowy • Dimetykon (E900) • Edetynian dwusodowy (E385) • Stearynian glicerolu samoemulgujący • Makrogol • Trójglicerydy średniołańcuchowe • Metylu parahydroksybenzoesan (E218) • Parafina (E905), ciepla lekka • Parafina (E905), biała miękka • Fenoksyetanol • Polisorbat 20 (E432) • Glikol propylenowy (E1520) • Propylu parahydroksybenzoesan • Woda oczyszczona • Alkohol stearylowy • Guma ksantanowa (E415)
Droga podania	na skórę
Mechanizm działania	Ruksolitynib jest inhibitorem kinazy Janusowej (JAK) z wybiórczością względem izoform JAK1 i JAK2. Sygnalizacja wewnątrzkomórkowa JAK polega na rekrutacji STAT (przetworników sygnałów i aktywatorów transkrypcji) do receptorów cytokin, a następnie na modulacji ekspresji genu. Uważa się, że cytotoksyczne limfocyty T produkujące autoimmunologiczne IFN γ są bezpośrednio odpowiedzialne za niszczenie melanocytów w ludzkim bielactwie. Rekrutacja cytotoksycznych limfocytów do uszkodzonej skóry przebiega za pośrednictwem chemokin zależnych od IFN γ , takich jak CXCL10. Dalsza sygnalizacja IFN γ jest zależna od JAK1/2, natomiast leczenie ruksolitynibem zmniejsza stężenia CXCL10 u pacjentów z bielactwem.
Wnioskowane wskazania	bielactwo nabyte
Wskazania zarejestrowane	Leczenie niesegmentowego bielactwa z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia
Dawkowanie	<p>Dorośli</p> <p>Zalecana dawka to cienka warstwa kremu nakładana dwa razy na dobę na odbarwione obszary skóry maksymalnie do 10% powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA), przy zachowaniu minimum 8-godzinnej przerwy między dwoma zastosowaniami ruksolitynibu w kremie. 10% BSA reprezentuje</p>

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Opzelura, krem 15 mg/g
	<p>obszar tak duży jak 10-krotność dłoni łącznie z 5 palcami. Ruksolitynib w kremie należy stosować na najmniejszym niezbędnym obszarze skóry.</p> <p><u>Nie należy stosować więcej niż dwóch tub o wadze 100 gramów na miesiąc.</u></p> <p>Osiągnięcie zadowalającej repigmentacji może wymagać leczenia dłuższego niż przez 24 tygodnie. Jeżeli w 52 tygodniu występuje mniej niż 25% repigmentacji w obszarach leczonych, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>Po uzyskaniu zadowalającej repigmentacji leczenie na tych obszarach można przerwać. Jeśli odbarwienie wystąpi ponownie po przerwaniu leczenia, leczenie można wznowić na obszarach zajętych przez chorobę. Nie ma potrzeby zmniejszenia dawki leku.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań z użyciem ruksolitynibu w kremie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na ograniczoną ekspozycję ogólnoustrojową nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań z użyciem ruksolitynibu w kremie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak ze względu na ograniczoną ekspozycję ogólnoustrojową nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W ramach środków ostrożności ruksolitynib w kremie nie powinien być stosowany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Do badań klinicznych produktu leczniczego Opzelura w leczeniu bielactwa włączono ograniczoną liczbę pacjentów w wieku od 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni inaczej na leczenie niż młodszy uczestnicy (patrz punkt 5.1). Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>W przypadku młodzieży (12–17 lat) dawkowanie jest takie samo jak w przypadku dorosłych.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ruksolitynibu w kremie u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Krem jest przeznaczony wyłącznie do podania na skórę.</p> <p>Unikać mycia leczonej skóry przez co najmniej 2 godziny po zastosowaniu ruksolitynibu w kremie.</p> <p>Nie należy nakładać kremu na usta, aby uniknąć jego spożycia.</p> <p>Pacjentów należy poinstruować, aby po nałożeniu kremu umyli ręce, chyba że leczona jest skóra rąk. Jeśli osoba inna niż pacjent nakłada krem na skórę pacjenta, osoba ta powinna umyć ręce po nałożeniu kremu.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Butylohydroksytoluen (jako przeciwutleniacz w parafinie, biały miękki) (E321) • Alkohol cetylowy • Dimetykon (E900) • Edetynian dwusodowy (E385) • Stearynian glicerolu samoemulgujący • Makrogol • Trójglicerydy średniołańcuchowe • Metylu parahydroksybenzoesan (E218) • Parafina (E905), ciekła lekka • Parafina (E905), biała miękka • Fenoksyetanol • Polisorbat 20 (E432) • Glikol propylenowy (E1520) • Propylu parahydroksybenzoesan • Woda oczyszczona • Alkohol stearylowy • Guma ksantanowa (E415) <p>Ciąża i laktacja</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ruksolitynibu u kobiet w ciąży. Brak danych dotyczących ogólnoustrojowego wchłaniania po podaniu ruksolitynibu miejscowo w ciąży. Mogą też występować indywidualne czynniki (np. uszkodzona bariera skóry, nadmierne stosowanie), które przyczyniają się do zwiększenia narażenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że po podaniu doustnym ruksolitynib wywiera działanie toksyczne na zarodki i płody. Nie zaobserwowano działania teratogennego u szczurów ani królików. Produkt leczniczy Opzelura jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p>

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Opzelura, krem 15 mg/g
	Brak danych dotyczących obecności ruksolitynibu w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka po podaniu miejscowym produktu leczniczego Opzelura. W następstwie doustnego podania ruksolitynibu szczurom w okresie laktacji w mleku był obecny ruksolitynib i (lub) jego metabolity w stężeniu 13-krotnie większym niż stężenie w osoczu matki. W badaniach młodocianych szczurów podawanie doustne ruksolitynibu powodowało wpływ na wzrost i pomiary kości (patrz punkt 5.3). Produkt Opzelura jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3), a leczenie należy przerwać około 4 tygodnie przed rozpoczęciem karmienia piersią.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1726/001; EU/1/23/1726/002 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2023
Podmiot odpowiedzialny	Incyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Holandia
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opzelura#ema-inpage-item-assessment-history> (dostęp: 05.03.2024 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Opzelura nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja wystąpiła łącznie do 7 ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego preparatu w analizowanym wskazaniu.

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano 2 opinie od ekspertów klinicznych:

- prof. dr hab. n. med. Irena Walecka – HERNICZEK, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz
- prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Stanowiska ekspertów klinicznych

	prof. dr hab. n. med. Irena Walecka – HERNICZEK Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologia powinna być finansowane ze środków publicznych	Opzelura krem 15mg/g charakteryzuje się wysoką skutecznością w leczeniu plam bielactwych zlokalizowanych szczególnie na twarzy i szyi, a więc miejscach, które w przypadku objęcia procesem chorobowym najbardziej stygmatyzują pacjentów. Istotne obniżenie jakości życia tych chorych wynika głównie z ich niskiej samooceny pogłębianej przez wygląd i trudności w znalezieniu i utrzymaniu pracy, czy też partnera życiowego. Duża grupa pacjentów z powodu przewlekłej choroby cierpi na zaburzenia nastroju i depresję.	Opzelura jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu niesegmentalnego bielactwa z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia. Bielactwo w szczególności z zajęciem miejsc szczególnych / widocznych istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych. Dane literaturowe wskazują, że ponad połowa pacjentów z bielactwem nabytym cierpi na depresję, zaburzenia lękowe, fobie społeczną, poczucie napiętnowania, zaburzenia adaptacyjne, zaburzenia snu, niepokój, upośledzenie emocjonalne, trudności w relacjach i upośledzenie funkcji poznawczych. Ryzyko wystąpienia depresji u chorych z bielactwem nabytym jest 5 razy większe niż w ogólnej populacji. Aktualnie brak innych leków zarejestrowanych w tym wskazaniu (aktualnie stosowane technologie zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych).
Technologia nie powinna być finansowane ze środków publicznych	-	Choroba nie ma bezpośredniego wpływu na śmiertelność.
Własne stanowisko w kwestii finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu	Opzelura krem 15mg/g jest aktualnie jedynym na świecie lekiem zarejestrowanym do leczenia bielactwa nabytego. Wyniki badań klinicznych i obserwacje własnych pacjentów stosujących lek dają realną szansę na przywrócenie tych chorych do normalnego funkcjonowania w społeczeństwie w aspekcie zawodowym i prywatnym. Uważam, że inwestycja środków publicznych w ten lek jest uzasadniona nie tylko pod względem medycznym, społecznym, ale również ekonomicznym.	Finasowanie w szczególnych grupach, do leczenia ograniczonej powierzchni u chorych ze zmianami zajmującymi twarz. Maksymalna powierzchnia zmian wg. charakterystyki produktu leczniczego 10%. Zakładając stosowanie leku na obszary zajęte skóry dwa razy na dobę, nie wskazane leczenie dużych powierzchni. Aktualnie Opzelura jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu niesegmentowego bielactwa z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia. Sfinansowanie ww. technologii poprawi jakość życia chorych i funkcjonowanie psychospołeczne.
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia, • Glikokortykosteroidoterapia miejscowa i ogólna (minipulsy), • Bezpośrednie przeszczepy naskórka • Pozostałe leki (poza wskazaniami rejestracyjnymi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia (nbUVB) i Fotochemoterapia • Miejscowe Glikokortykosteroidy (silne) i inhibitory kalceneuryny (tacrolimus) • Ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy • Przeszczepy melanocytów (wyjątkowo) • Inne bez rejestracji
Technologie, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą technologię	Brak	Lek może zastąpić technologie stosowane
Przeciwwskazania do zastosowania technologii obecnie dostępnych w Polsce	Podstawowe przeciwwskazania to ograniczenia czasowe w stosowaniu wyżej wymienionych technologii oraz brak możliwości ich zastosowania we wszystkich lokalizacjach plam bielactwych.	Chorzy ze zmianami w okolicy oczodołu na twarzy (brak możliwości zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów oraz skutecznej fototerapii)

	prof. dr hab. n. med. Irena Walecka – HERNICZEK Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
		Chorzy z nadwrażliwością na UV (brak możliwości stosowania fototerapii) Chorzy stosujący miejscowe glikokortykosteroidy z wystąpieniem ich miejscowych / ogólnych działań niepożądanych (np. zaniki skóry)
Technologia najtańsza	Glikokortykosteroidoterapia miejscowa	Miejscowe glikokortykosteroidy
Technologia najskuteczniejsza	Bezpośrednie przeszczepy naskórka w połączeniu ze światłolecznictwem	Terapia skojarzona lek miejscowy glikokortykosteroidy / inhibitor kalcyneuryny i fototerapia.
Technologie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej	Ref: <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 1–15, Vitiligo. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society Bielactwo nabyte. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Rafal Czajkowski, Waldemar Placek, Iwona Flisiak, Dorota Krasowska, Joanna Maj, Mariola Marchlewicz, Adam Reich, Hanna Wolska, Lidia Rudnicka</i>	<i>Vitiligo. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society Dermatol Rev / Przegląd Dermatologiczny 2019, 106, 1-15</i> <i>British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021 Br J Dermatol.2022 Jan; 186 (1): 18-29</i> <i>Vitiligo: Unmet Need Management and Treatment Guidelines Dermatol Pract Concept. 2023 Dec; 13(4 Suppl 2): e2023316S.</i>
Znane dowody naukowe które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania ocenianej technologii	<i>Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, Lebwohl M, Ruer-Mulard M, Seneschal J, Wolkerstorfer A, Kornacki D, Sun K, Butler K, Ezzedine K; TRuE-V Study Group. N Engl J Med. 2022 Oct 20;387(16):1445-1455. doi: 10.1056/NEJMoa2118828.</i>	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w bielactwie nabytym 1 [TruE-V1] i 2 [TruE-V2] u chorych w wieku 12 lat i starszych, którzy mieli niesegmentalne bielactwo nabyte z depigmentacją obejmującą 10% lub mniej całkowitej powierzchni ciała. <i>Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. Rosmarin D., Passeron T, Pandya AG, Harris JE, Desai SR, Lebwohl M, Ruer-Mulard M, Seneschal J, Wolkerstorfer A, Kornacki D, Sun K, butler K, Ezzedine K, TruE-V Study Group. N Engl J Med. 2022 Oct 20;387(16):1445-1455</i> <i>Efficacy of ruxolitinib cream in vitiligo by patient characteristics and affected body areas: Descriptive subgroup analyses from a phase 2, randomized, double-blind trial. Hamzavi I, Rosmarin D, Harris JE, Pandya AG, Lebwohl M, Gottlieb AB, Butler K, Kuo FI, Sun K, Grimes P. J Acad Dermatol. 2022</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Brak odpowiedzi na leczenie lub bardzo niska skuteczność leczenia.	Niska skuteczność Brak możliwości długotrwałego stosowania ze względu na ryzyko działań niepożądanych (miejscowe/ogólne glikokortykosteroidy, fototerapia)
Potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem Opzelura, Ruksolitynib, krem 15 mg/g,	Brak, jedyną przeszkodą jest wysoka cena leku.	Cena leku ogranicza stosowanie w/w technologii
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją: Opzelura, Ruksolitynib, krem 15 mg/g,	Brak. Lek ma ścisłe wskazania rejestracyjne.	Nieprawidłowa kwalifikacja chorych do terapii tj. z rozległymi zmianami bez zajęcia twarzy
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianych technologii?	Dzieci powyżej 12 roku życia i młodsi dorośli.	Chorzy ze zmianami w okolicy oczodołu na twarzy (brak możliwości zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów oraz skutecznej fototerapii) Chorzy z nadwrażliwością na UV (brak możliwości stosowania fototerapii) Chorzy stosujący miejscowe glikokortykosteroidy z wystąpieniem lub możliwością wystąpienia ich miejscowych / ogólnych działań niepożądanych (np. zaniki skóry)
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które	Pacjenci chorujący na postać segmentalną bielactwa nabytego (SV)	Pacjenci chorujący na postać segmentalną bielactwa nabytego.

	prof. dr hab. n. med. Irena Walecka – Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
nie skorzystają ze stosowania ocenianych technologii?		Pacjenci ze zmianami zajmującymi powyżej 10% powierzchni ciała. Pacjenci bez współistnienia zmian na twarzy. Pacjenci poniżej 12 roku życia
Uwagi	Lek potrzebny i oczekiwany na rynku dermatologicznym w Polsce.	-

Podsumowanie

Otrzymano dwie opinie Ekspertów klinicznych w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

Stanowisko ws. finansowania technologii ze środków publicznych

Eksperci zgodnie wskazują na zasadność finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z bielactwem nabytym. W uzasadnieniu swojego stanowiska prof. Irena Walecka-Herniczek podkreśla wysoką skuteczność leku w leczeniu plam bielacznych zlokalizowanych szczególnie na twarzy i szyi, które najbardziej stygmatyzują pacjentów, wpływając na pogorszenie jakości życia, wystąpienie zaburzeń nastroju a nawet depresji. Zdaniem obu Ekspertów zaburzenia nastroju, depresja i zaburzenia lękowe stanowią poważny problem u chorych z bielactwem. W kontekście powyższego Eksperci zwracają uwagę na aspekt poprawy jakości życia i funkcjonowania psychospołecznego pacjentów w przypadku dostępności leczenia ruksolitynibem. W opinii prof. Ireny Waleckiej-Herniczek finansowanie terapii jest uzasadnione nie tylko ze względów medycznych, społecznych, ale również ekonomicznych. Zdaniem prof. Witolda Owczarka zasadne jest finansowanie leczenia w szczególnych grupach chorych – leczenie ograniczonej powierzchni u chorych ze zmianami zajmującymi twarz (maksymalna powierzchnia zmian zgodnie z ChPL: 10%).

Równocześnie prof. Witold Owczarek przytacza również argument przeciwko finansowaniu leczenia ruksolitynibem zauważając, że choroba nie ma bezpośredniego wpływu na śmiertelność.

Technologie obecnie stosowane w Polsce

Wśród opcji leczenia pacjentów z bielactwem nabytym Eksperci wymieniają: fototerapię i fotochemoterapię, glikokortykosteroidy stosowane miejscowo i ogólnoustrojowo, inhibitory laceneuryny (takrolimus), bezpośrednie przeszczepy naskórka, przeszczepy melanocytów, inne leki (stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi).

Jako technologię najtańszą Eksperci zgodnie wskazują miejscowe glikokortykosteroidy, natomiast prezentują rozbieżne stanowiska w przypadku technologii najskuteczniejszej, wskazując: bezpośrednie przeszczepy naskórka w połączeniu ze światłolecznictwem (prof. Irena Walecka-Herniczek) oraz terapię skojarzoną obejmującą lek stosowany miejscowo: glikokortykosteroidy / inhibitor kalcyneuryny i fototerapię.

Eksperci zwracają również uwagę na problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, tj.: niska skuteczność, brak odpowiedzi na leczenie a także brak możliwości długotrwałego stosowania niektórych metod leczenia ze względu na ryzyko działań niepożądanych (miejscowe/ogólne glikokortykosteroidy, fototerapia).

Uwagi dotyczące stosowania wnioskowanej technologii

W opinii prof. Witolda Owczarka problemem związanym ze stosowaniem ocenianej technologii może być nieprawidłowa kwalifikacja pacjentów do leczenia tj. kwalifikacja chorych z rozległymi zmianami, bez zajęcia twarzy.

W opinii Eksperta pacjenci, którzy mogliby odnieść największe korzyści z leczenia to: chorzy ze zmianami zlokalizowanymi w okolicy oczodołu (brak możliwości zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów oraz skutecznej fototerapii), chorzy z nadwrażliwością na UV (brak możliwości stosowania fototerapii), jak również chorzy stosujący miejscowe glikokortykosteroidy, u których wystąpiły / mogą wystąpić działania niepożądane (np. zaniki skóry).

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 04.03.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania we wskazaniu bielactwo nabyte.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- strony internetowe towarzystw naukowych związanych z dermatologią:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (ptderm.com.pl)
 - British Association of Dermatologists (<https://www.bad.org.uk/>)
 - Primary Care Dermatological Society (<https://www.pcds.org.uk/>)
 - European Dermatology Forum (<https://www.edf.one/en/>)
 - American Academy of Dermatology (<https://www.aad.org>)
- strony internetowe z bazami wytycznych postępowania klinicznego:
 - Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
 - National Guideline Clearinghouse Agency for Healthcare Research and Quality (NGC AHRQ; <https://www.guideline.gov/>);
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
 - World Health Organization (<http://www.who.int/publications/guidelines/tuberculosis/en/>).
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (<https://www.sign.ac.uk/>)
 - Trip medical database (<https://www.tripdatabase.com/Home>)

Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe zasobów internetu za pomocą wyszukiwarki Google przy wykorzystaniu następujących słów kluczowych: *guideline*, *treatment*, *opzelura*, *ruxolitinib*, *vitiligo*. Wyszukiwanie ograniczono do dokumentów polskich i najbardziej aktualnych dokumentów międzynarodowych.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących leczenia bielactwa nabytego (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2). Szczegółowe informacje na temat odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTDerm 2019</p> <p><u>Polska</u></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają</p>	<p>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące leczenia bielactwa nabytego</p> <p>Istnieje wiele metod leczenia bielactwa, jednak żadna nie daje pewności uzyskania repigmentacji plam bielactwowych. Wybór potencjalnie najefektywniejszego postępowania zależy od wieku pacjenta, czasu trwania choroby, aktywności procesu chorobowego, typu klinicznego bielactwa nabytego, chorób współwystępujących, ewentualnych przeciwwskazań do leczenia oraz zgody pacjenta na określoną terapię.</p> <p>Zaznacza się, że większość leków używanych w terapii bielactwa nabytego jest stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>).</p> <p>Dostępne obecnie metody obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie miejscowe (stosowane, gdy plamy bielactwowe obejmują $\leq 20\%$ powierzchni powłoki ciała): <ul style="list-style-type: none"> ○ glikokortykosteroidy (TCS) – stosowanie u dzieci i dorosłych na zmiany ograniczone, nieobejmujące skóry twarzy; <ul style="list-style-type: none"> – preferowane rozpoczęcie leczenia od silnych TCS (III klasa wg klasyfikacji europejskiej) ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niż w przypadku stosowania bardzo silnych TCS (IV klasa wg klasyfikacji europejskiej),

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
konfliktu interesów	<ul style="list-style-type: none"> – ze względu na ryzyko wchłaniania i działania ogólnoustrojowego TCS na dużą powierzchnię skóry (szczególnie w przypadku cienkiej skóry oraz u dzieci) należy stosować pirośluzan mometazonu lub aceponian metyloprednizolonu, które wykazują ograniczone działanie ogólnoustrojowe, ○ inhibitory kalcyneuryny (TCI) – stosowanie u dorosłych i dzieci, szczególnie zalecany w obszarze twarzy i szyi; mogą być stosowane alternatywnie do TCS, szczególnie w przypadku nowych i szybko postępujących zmian; • <u>leczenie ogólne:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ doustne minipulsy glikokortykosteroidowe w leczeniu aktywnych, szybko postępujących zmian chorobowych w przebiegu NSV w celu zahamowania progresji choroby, • <u>fototerapię:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ NB UVB 311 nm - w leczeniu NSV typu uogólnionego; <ul style="list-style-type: none"> – na całą skórę – rekomendowana w przypadku zmian zajmujących ponad 20% powierzchni skóry, – ogniskowa oraz celowana – wskazana w przypadku bielactwa nabytego ogniskowego, zwłaszcza małych, nowych zmian występujących u dzieci, ○ PUVA – głównie u dorosłych z NSV typu uogólnionego; • <u>laseroterapię,</u> • <u>metody chirurgiczne:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ bezpośredni przeszczep pokryw pęcherzy uzyskanych metodą podciśnieniową, tzw. <i>suction blister</i>; terapia pierwszego wyboru w przypadku plam występujących na grzbietach rąk i stóp oraz w pozostałych lokalizacjach w przypadku nieskuteczności innych terapii; • <u>terapię łączone:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ TCS + fototerapia (zwłaszcza w leczeniu plam bielactwych w trudnych lokalizacjach, tj. łokcie, kolana i inne miejsca, w których skóra przylega bezpośrednio do stawów i/lub kości), ○ TCI + fototerapia, ○ fototerapia + metody chirurgiczne; • terapię odbarwieniową (środek depigmentujący: eter monobenzylowy hydrochinonu; laser Q-switched ± metoksyfenol) • postępowanie kosmetyczne, • leczenie wspomagające oraz • psychoterapię. <p><u>Inne metody leczenia:</u></p> <p>Znane są nieliczne dane z piśmiennictwa dotyczące uzyskania poprawy w leczeniu bielactwa nabytego za pomocą innych metod terapeutycznych, w tym cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny, miejscowo stosowanego mykofenolanu mofetylu lub inhibitorów kinaz janusowych (JAK), oraz innych leków o działaniu immunosupresyjnym. W indywidualnych przypadkach można rozważyć zastosowanie tych metod.</p> <p><u>Nowe kierunki w leczeniu:</u></p> <p>Trwają badania kliniczne weryfikujące zastosowanie leków z różnych grup terapeutycznych i o różnym mechanizmie działania, w tym iniekcji doogniskowych triamcynolonu, apremilastu, inhibitorów JAK, latanoprostu i bimatoprostu.</p> <p>Algorytmy terapeutyczne dla bielactwa nabytego przedstawiono na poniższych rycinach.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <pre> graph TD A[BIELACTWO NABYTE NIESEGMENTALNE (NSV)] --> B[Fototerapia NB UVB 311 nm ± (TCS lub TCI) przez 3-6 miesięcy (patrz tekst)] B -- "Stabilizacja i repigmentacja" --> C[NB UVB 311 nm (maksymalnie 2 lata z przerwami w okresie dużego nasłonecznienia, korzystając z helioterapii)] B -- "Progresja" --> D[Weekendowa doustna terapia glikokortykosteroidami w postaci minipulsów deksametazonu (2-5 mg dziennie przez 2 kolejne dni) przez 3-6 miesięcy] C -- "Stabilizacja, Brak dalszej repigmentacji" --> E[Rozważ metody chirurgiczne] D -- "Stabilizacja i repigmentacja" --> C D -- "Brak stabilizacji, Brak repigmentacji" --> F[Rozważ terapię odbarwieniową] D -- "Stabilizacja, Brak repigmentacji" --> G[Rozważ metody chirurgiczne] </pre> </div> <p>Rycina 3. Bielactwo nabyte niesegmentalne – schemat postępowania</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Rycina 4. Bielactwo nabyte segmentalne – schemat postępowania</p>
	<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie określono</i></p>
<p>AWMF 2021</p> <p><u>Niemcy</u></p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Niemieckie Stowarzyszenie Bielactwa Nabytego (niem. <i>Deutscher Vitiligo Verein e.V., DVV</i>).</p> <p>Konflikt interesów:</p> <p>Autorzy zgłosili informacje na temat konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne kliniczne Niemieckiego Stowarzyszenia Bielactwa Nabytego (niem. <i>Deutscher Vitiligo Verein e.V., DVV</i>) dotyczące zasad postępowania terapeutycznego u osób z bielactwem nabytym</p> <p>Autorzy wytycznych wskazują na cechę wspólną wszystkich ocenianych w badaniach nieinwazyjnych terapii bielactwa nabytego, jaką jest <u>brak systematycznej weryfikacji długoterminowych efektów leczenia w postaci trwałej repigmentacji oraz na heterogeniczność wyników prezentowanych w większości badań.</u></p> <p>Miejscowe kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z bielactwem nabytym i zmianami ograniczonymi nieobejmującymi skóry twarzy lekami pierwszego rzutu są miejscowe kortykosteroidy. • zalecane jest leczenie silnymi kortykosteroidami (klasa III) o ulepszonym działaniu terapeutycznym takimi, jak furoinian mometazonu przez okres 3 – 6 miesięcy. • powyższe leczenie jest również odpowiednie dla dzieci – w tym przypadku należy rozważyć wchłanianie ogólnoustrojowe w obszarach wyprzemych (tj. okolicach narażonych na stan zapalny spowodowany pocieraniem fałdów skórnych/tarciem) <p>Miejscowe inhibitory kalcyneuryny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe inhibitory kalcyneuryny są zatwierdzone wyłącznie do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry i dlatego mogą być przepisywane wyłącznie poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. <i>off-label</i>) jako alternatywa dla miejscowych kortykosteroidów w leczeniu bielactwa nabytego. • zalecą tej grupy leków jest bezpieczeństwo długotrwałego stosowania. W porównaniu z długotrwałym stosowaniem miejscowych kortykosteroidów miejscowe inhibitory kalcyneuryny nie powodują atrofii skóry, a ich skuteczność leczenia zmian zlokalizowanych w okolicach twarzy i szyi jest porównywalna z bardzo silnymi kortykosteroidami. • miejscowe inhibitory kalcyneuryny należy stosować 2 razy dziennie przez okres 6–12 miesięcy (w zależności od odpowiedzi na leczenie) • w razie skutecznej repigmentacji (nawet po fototerapii i celowanej terapii światłem), terapia podtrzymująca stosowana 2 razy w ciągu tygodnia zmniejszy ryzyko nawrotu choroby <p>Fototerapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metoda NB-UVB (wąskopasmowe UVB) jest wskazana w przypadku uogólnionego bielactwa nabytego, jeśli terapia miejscowa nie jest możliwa ze względu na zakres choroby oraz w przypadku aktywnego, postępującego bielactwa nabytego w celu zatrzymania aktywności choroby ▪ metoda NB-UVB charakteryzuje się korzystniejszym stosunkiem korzyści do ryzyka w porównaniu z terapią systemową PUVA. ▪ efekty leczenia NB-UVB należy ocenić po 3 miesiącach. W przypadku braku uzyskania repigmentacji należy przerwać napromienianie najpóźniej w ciągu 6 miesięcy ▪ leczenie z wykorzystaniem metody NB-UVB na ogół nie powinno trwać dłużej, niż 12–24 miesiące ▪ połączenie NB-UVB z miejscowo stosowanymi kortykosteroidami lub inhibitorami kalcyneuryny może nasilać działanie NB-UVB. Jednak znaczącą poprawę w porównaniu z monoterapią osiąga się jedynie w obszarze twarzy i szyi, nie zaś w innych obszarach ciała takich, jak tułów i kończyny. ▪ w szybko postępującym, niesegmentalnym bielactwie nabytym metodę NB-UVB można także łączyć z kortykosteroidami systemowymi

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NB-UVB stanowi bezpieczną metodę terapeutyczną stosowaną w bielactwie nabytym obarczoną niewielką liczbą skutków ubocznych <p><u>Fototerapia celowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność repigmentacji z wykorzystaniem lasera ekscimerowego 308 nm oraz lampy ekscimerowej 308 nm wydaje się być porównywalna ▪ terapia ekscimerowa z wykorzystaniem światła nie jest przeznaczona do leczenia bielactwa na całej powierzchni ciała, lecz pojedynczych zmian bielactwowych, dlatego w leczeniu bielactwa segmentowalnego i niesegmentowalnego zastosowanie lasera ekscimerowego 308 nm i lampy ekscimerowej 308 nm jest ograniczone ▪ zastosowanie lampy i lasera ekscimerowego wydaje się bezpieczniejsze pod względem potencjalnych skutków ubocznych związanych z zastosowaniem metody NB-UVB ▪ łączenie leczenia z zastosowaniem lampy i lasera ekscimerowego z lekami działającymi miejscowo oraz systemowo (np. kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny) wydaje się wzmacniać efekt celowanej terapii światłem. <p><u>Immunosupresyjne terapie ogólnoustrojowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w ostrym, szybko postępującym bielactwie nabytym można rozważyć doustną terapię minipulsami kortykosteroidów (na przykład deksametazonem, prednizonem lub metyloprednizolonem) przez 2 kolejne dni w tygodniu w celu zatrzymania postępu choroby. Czas trwania terapii: 3–6 miesięcy • taka forma leczenia nie jest zalecana jako monoterapia stosowana w celu uzyskania repigmentacji • terapia lekami biologicznymi anty-TNF może zwiększać ryzyko rozwoju bielactwa nabytego <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie leczenia chirurgicznego jest właściwe w przypadku opornego na leczenie, trwałego bielactwa nabytego, szczególnie w przypadku bielactwa segmentowego i ogniskowego • kluczowym czynnikiem powodzenia terapii jest ostrożny dobór pacjentów do leczenia chirurgicznego • wybór optymalnej techniki chirurgicznej zależy od lokalizacji zmian skórnych, doświadczenia specjalisty i wyposażenia w odpowiedni sprzęt zabiegowy <p><u>Terapie wspomagające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ z powodu zwiększonej wrażliwości uszkodzonych obszarów skóry na działanie światła słonecznego pacjentom z bielactwem nabytym zaleca się ściśle stosowanie silnie działających filtrów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum działania ▪ kamuflaż zmian bielactwowych umożliwiają produkty dermatokosmetyczne – kremy, spraye utrwalające, preparaty płynne i korektory ▪ różne normy estetyczne, stygmatyzacja, nieprzewidywalność przebiegu choroby oraz brak dostępności uniwersalnej terapii powoduje cierpienie psychiczne i pogorszenie jakości życia osób z bielactwem nabytym, dla których istotna jest możliwość uzyskania wsparcia psychologicznego w organizacjach i grupach samopomocy • depigmentację należy rozważać jedynie w niezwykle rzadkich przypadkach i po wykorzystaniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych <div data-bbox="467 1294 1315 1756" style="border: 1px solid orange; padding: 10px; margin: 10px 0;"> </div> <p>BSA - powierzchnia ciała, CS - kortykosteroidy; NB-UVB - wąskopasmowe UVB, NSV - bielactwo niesegmentalne, SV- bielactwo segmentalne, TCI - miejscowe inhibitory kalcyneuryny, TCS - miejscowe kortykosteroidy.</p> <p style="text-align: center;"><i>Rysunek 1. Uproszczony algorytm leczenia bielactwa nabytego</i></p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> nie określono</p> <p>Siła zaleceń: nie podano</p>
BAD 2021 Wielka Brytania	Wytyczne kliniczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów dotyczące leczenia osób z bielactwem nabytym

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili informacje na temat konfliktu interesów</p>	<p>Z uwagi na ograniczone dowody wysokiej wiarygodności dotyczące bielactwa nabytego u osób poniżej 18 roku życia autorzy wytycznych zaznaczają, że <u>prawie wszystkie dowody wspierające przedmiotowe wytyczne odnoszą się do badań przeprowadzonych na osobach dorosłych.</u></p> <p><u>Leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jako leczenia pierwszego rzutu w podstawowej lub specjalistycznej opiece zdrowotnej zaleca się miejscowe zastosowanie silnego lub bardzo silnego kortykosteroidu raz na dobę w celu zminimalizowania potencjalnych skutków ubocznych u osób z bielactwem nabytym unikając stosowania kortykosteroidu w okolicach okołooocznych – <i>siła rekomendacji: (↑↑), poziom dowodów: bd.</i> • u osób z bielactwem twarzowym jako alternatywę dla stosowanych miejscowo silnych lub bardzo silnych kortykosteroidów należy rozważyć miejscowe zastosowanie takrolimusu 0,1% w maści dwa razy na dobę – <i>siła rekomendacji: (↑), poziom dowodów: bd.</i> • u osób z bielactwem innym niż bielactwo twarzowe, jako alternatywę dla stosowanych miejscowo silnych lub bardzo silnych kortykosteroidów należy rozważyć miejscowe zastosowanie takrolimusu 0,1% w maści dwa razy na dobę pod opatrunkiem okluzyjnym na obszary ekspozowane na światło/naświetlane (ang. <i>photoexposed</i>) – <i>siła rekomendacji: (↑), poziom dowodów: bd.</i> • u osób z bielactwem nabytym zwłaszcza w obszarach o cieńszej skórze (np. okolice oczu, narządów płciowych, zgięcia skóry) należy rozważyć zastosowanie przerywanego schematu podawania miejscowego silnych lub bardzo silnych kortykosteroidów raz dziennie z lub bez miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (więcej dowodów dostępnych dla takrolimusu) biorąc pod uwagę bilans ryzyka i korzyści. Przykładowy schemat takiego leczenia może obejmować: 1) podawanie silnych lub bardzo silnych kortykosteroidów przez tydzień i co najmniej jeden tydzień przerwy lub 2) podawanie miejscowo silnych lub bardzo silnych kortykosteroidów przez tydzień na zmianę z miejscowym inhibitorem kalcyneuryny przez okres ≥ 1 tygodnia. Miejscowe kortykosteroidy można stosować dłużej niż 1 tydzień w schemacie przerywanym, po rozważeniu bilansu ryzyka i korzyści – <i>siła rekomendacji: (GPP), poziom dowodów: bd.</i> • w celu kontroli leczenia miejscowego osób z bielactwem nabytym prowadzonego zgodnie z powyższymi zaleceniami należy przeprowadzić ponowną ocenę stosowania leczenia miejscowego co 3–6 miesięcy. Pomocna w tym zakresie może być ocena wykonywanych okresowo zdjęć zmian chorobowych u pacjenta – <i>siła rekomendacji: (GPP), poziom dowodów: bd.</i> • nie ma wystarczających dowodów do zalecania miejscowego stosowania analogów witaminy D u osób z bielactwem nabytym – <i>siła rekomendacji: \emptyset, poziom dowodów: bd.</i> <p><u>Leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu zatrzymania aktywności choroby u osób z szybko postępującym bielactwem nabytym po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści należy rozważyć zastosowania doustnego betametazonu w dawce 0,1 mg/kg dwa razy w tygodniu przez dwa kolejne dni przez 3 miesiące, a następnie zmniejszanie dawki o 1 mg na miesiąc przez kolejne 3 miesiące w połączeniu z wąskopasmowym promieniowaniem UVB (NB-UVB) - <i>siła rekomendacji: (↑), poziom dowodów: bd.</i> • u osób z szybko postępującym bielactwem w sytuacji braku dostępności betametazonu należy rozważyć zastosowanie równoważnej dawki doustnych kortykosteroidów - <i>siła rekomendacji: (GPP), poziom dowodów: bd.</i> • u osób z bielactwem nabytym nie należy stosować azatiopryny w połączeniu z fotochemioterapią PUVA (lub NB-UVB) ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego - <i>siła rekomendacji: (↓↓), poziom dowodów: bd.</i> • nie ma wystarczających dowodów do zalecania jakiegokolwiek dostępnego obecnie leczenia systemowego jako monoterapii u osób z bielactwem nabytym o stabilnym przebiegu. Istnieją jednak pewne dowody na korzyści z ich stosowania w połączeniu z innymi metodami leczenia u osób z szybko postępującym bielactwem – <i>siła rekomendacji: \emptyset, poziom dowodów: bd.</i> • nie ma wystarczających dowodów do zalecania stosowania minocykliny, metotreksatu lub tofacitinibu u osób z bielactwem nabytym – <i>siła rekomendacji: \emptyset, poziom dowodów: bd.</i> <p><u>Monoterapia światłem i laserem oraz terapię skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z bielactwem nabytym, u których odpowiedź na leczenie miejscowe jest niewystarczająca i/lub u których choroba ma charakter rozległy lub postępujący należy zastosować NB-UVB (z ekspozycją na całe ciało lub miejscowo np. z wykorzystaniem urządzenia przenośnego w domu pacjenta) jako fototerapię pierwszego rzutu. Najczęściej wymagane leczenie jest długotrwałe, stąd też należy omówić stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie w przypadku dzieci[§]. Powyższą terapię można połączyć ze stosowanym miejscowo inhibitorem kalcyneuryny[†] (więcej dowodów dostępnych dla takrolimusu) lub silnym miejscowym kortykosteroidem[‡]. Należy poinformować pacjentów o istotnym ryzyku utraty odpowiedzi na leczenie po jego zaprzestaniu – <i>siła rekomendacji: (↑↑), poziom dowodów: bd.</i> • osoby z bielactwem nabytym kwalifikujących się do terapii NB-UVB należy poinformować o wymaganiach związanych z leczeniem (w zależności od lokalnych protokołów: ocena przedterapeutyczna, zdjęcia zmian wykonane przed i podczas wizyt kontrolnych po 3-6 miesiącach, konieczność uczestnictwa w 2 do 3 sesjach tygodniowo prawdopodobnie przez okres do 1 roku) oraz prawdopodobnej odpowiedzi w zależności od anatomicznego miejsca występowania zmian chorobowych (np. twarz i tułów zwykle uzyskują lepszą repigmentację w porównaniu z okolicami akralnymi, tj. dłoni i stóp). Alternatywnie powinno się udokumentować obszary występowania zmian chorobowych związanych z bielactwem na całej powierzchni ciała. W sytuacji niedostępności lub braku praktycznego uzasadnienia dla wykonywania profesjonalnej dokumentacji fotograficznej zmian chorobowych pacjenci mogą korzystać w tym celu z osobistych urządzeń do robienia zdjęć – <i>siła rekomendacji: (GPP), poziom dowodów: bd.</i>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u osób dorosłych z bielactwem nabytym należy rozważyć zastosowanie terapii PUVA lub PUVAsoł tylko w sytuacji, gdy leczenie NB-UVB jest niedostępne lub nieskuteczne – <i>siła rekomendacji: (↑), poziom dowodów: bd.</i> • u osób z bielactwem nabytym zlokalizowanym miejscowo należy rozważyć zastosowanie lasera lub światła ekscimerowego w połączeniu z miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (więcej dowodów dostępnych dla takrolimusu). Przed rozpoczęciem powyższego leczenia należy poinformować pacjentów o teoretycznie zwiększonym ryzyku wystąpienia raka skóry – <i>siła rekomendacji: (↑), poziom dowodów: bd.</i> • u osób dorosłych z niesegmentalnym bielactwem na dłoniach i stopach należy rozważyć zastosowanie lasera CO₂ w połączeniu z 5-fluorouracylem, jeśli inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (5-fluorouracyl stosuje się raz dziennie przez 7 dni w miesiącu przez 5 miesięcy, zabiegi z wykorzystaniem lasera CO₂ raz w miesiącu przez 5 miesięcy) – <i>siła rekomendacji: (↑), poziom dowodów: bd.</i> • u osób z bielactwem nabytym nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać leczenie skojarzone z zastosowaniem silnego lub bardzo silnego miejscowego steroidu z terapią NB-UVB i laserem CO₂ – <i>siła rekomendacji: Θ, poziom dowodów: bd.</i> <p><u>Terapie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób ze stabilnym, segmentalnym lub niesegmentalnym bielactwem nabytym, które nie reagują na inne metody leczenia, należy rozważyć wykonanie przeszczepu komórkowego – <i>siła rekomendacji: (↑), poziom dowodów: bd.</i> • nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać przeprowadzanie miniprzyszczepów (ang. <i>mini-punch grafting</i>) u osób z bielactwem nabytym – <i>siła rekomendacji: Θ, poziom dowodów: bd.</i> <p><u>Kamuflowanie zmian bielacznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z bielactwem nabytym zainteresowanych możliwością kamuflowania zmian bielacznych należy rozważyć konsultację z tego zakresu – <i>siła rekomendacji: (↑), poziom dowodów: bd.</i> <p><u>Terapie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać konkretną terapię uzupełniającą dla osób z bielactwem nabytym – <i>siła rekomendacji: Θ, poziom dowodów: bd.</i>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Osoby z bielactwem nabytym</p> <p>OGÓLNE POSTĘPOWANIE</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy przeprowadzić pełny wywiad: <ul style="list-style-type: none"> miejsce i rodzaj bielactwa udokumentować wpływ BSA (www.vitiligo-calculator.com) Stabilność szybkość wystąpienia czynniki wywołujące QoL wpływ psychologiczny/psychospołeczny osobista/rodzinna historia zaburzeń czynności tarczycy/chorób autoimmunologicznych Rytmowe badania przesiewowe w kierunku przeciwciał przeciwciarczycowych i czynności tarczycy Omdwienie wpływu psychospołecznego Ocena i monitorowanie jakości życia i poziomu cierpienia psychicznego (np. PHQ-4, PHQ-9, GAD7, DLQI, VIP lub VitiQoL) Wykonywanie zdjęć klinicznych w celu monitorowania Zapewnienie PIL (www.skinhealthinfo.org.uk/a-z-conditions-treatments/) Rozważenie pomiaru stężenia witaminy D w surowicy u osób unikających ekspozycji na słońce; Rozważenie kosmetycznego kamuflażu skóry u osób, które chciałyby skorzystać z tej opcji. Zaoferowanie ochrony przeciwstłonecznej 4* lub 5* UVA SPF 50 <p>PIERWSZA LINIA</p> <ul style="list-style-type: none"> Podawać silny lub bardzo silny miejscowy kortykosteroid raz dziennie (aby zminimalizować potencjalne skutki uboczne); omijać okolice oczu. Rozważyć miejscowe stosowanie takrolimusu 0,1% BD w przypadku bielactwa twarzy, zwłaszcza w okolicy okołoooczdowej. Rozważyć miejscowe stosowanie takrolimusu 0,1% BD pod okluzją na obszarach naświetlanych światłem tylko w przypadku bielactwa innego niż bielactwo twarzy. Rozważyć przerywany schemat leczenia, np. naprzemienne stosowanie raz dziennie silnych lub bardzo silnych miejscowych kortykosteroidów +/- miejscowego takrolimusu w przypadku obszarów o cieńszej skórze. <p>DRUGA LINIA</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaproponować NB-UVB (na całe ciało lub miejscowo) +/- miejscowo stosowane kortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny W przypadku szybko postępującej choroby należy rozważyć doustne podanie betametazonu w dawce 0,1 mg/kg dwa razy w tygodniu przez 3 miesiące; następnie zmniejsz dawkę o 1 mg/miesiąc przez kolejne 3 miesiące w skojarzeniu z NB-UVB <p>TRZECIA LINIA (Zabiegi te nie są powszechnie dostępne w ramach NHS, ale w ograniczonej liczbie ośrodków specjalistycznych)</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozważyć zastosowanie lasera ekscymerowego /światła + miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w przypadku zlokalizowanego bielactwa. Rozważyć przeszczep komórek w przypadku stabilnego, segmentalnego lub niesegmentalnego bielactwa Rozważyć laser CO₂ + 5-FU u dorosłych z niesegmentalnym bielactwem na dłoniach i stopach Rozważyć terapie depigmentacyjne w przypadku rozległego bielactwa na widocznych miejscach <p>Udziel informacja i na temat samopomocy</p> <p>Zidentyfikowano zaburzenie psychiczne</p> <p>Umiarkowany/poważny</p> <p>Zaproponuj skierowanie do poradni psychologicznej i/lub indywidualnej terapii CBT</p>
IVTF 2023 cz.1	<p>Wytyczne kliniczne międzynarodowej Grupy Zadaniowej ds. Bielactwa Nabytego (ang. <i>International Vitiligo Task Force, IVTF</i>) dotyczące diagnozowania i leczenia bielactwa nabytego</p>

Rysunek 2. Ścieżka postępowania dla osób z bielactwem nabytym

Siła rekomendacji:

(↑↑) **silne zalecenie dotyczące zastosowania interwencji** – zastosowane sformułowanie: „zaleca się” (lub podobne: np. „należy stosować”, itp.) - korzyści z interwencji przewyższają ryzyko; większość pacjentów wybrałaby interwencję, a tylko niewielka część nie dokonałaby takiego wyboru; z perspektywy klinycystów większość ich pacjentów otrzymałaby interwencję; z perspektywy decydentów interwencja byłaby użytecznym wskaźnikiem optymalnej praktyki klinicznej

(↑) **słabe zalecenie dotyczące zastosowania interwencji** – zastosowane sformułowanie: „należy rozważyć” - ryzyko i korzyści związane z interwencją są precyzyjnie wyważone; wielu pacjentów zdecydowałoby się na interwencję, ale wielu nie dokonałoby takiego wyboru; klinicyści musieliby rozważyć zalety i wady dla pacjenta w kontekście dowodów naukowych; dla decydentów byłby to słaby wskaźnik optymalnej praktyki klinicznej w sytuacji jej oczekiwanego zróżnicowania;

⊖ **brak rekomendacji** - niewystarczające dowody naukowe do wsparcia jakichkolwiek zaleceń

(↓↓) **silne zalecenie przeciwko zastosowaniu interwencji** – zastosowane sformułowanie: „nie zaleca się” - ryzyko związane z interwencją przeważa nad korzyściami z jej stosowania; większość pacjentów nie zdecydowałaby się na interwencję, a tylko niewielka część dokonałaby takiego wyboru; z perspektywy klinycystów, większość ich pacjentów nie otrzymałaby interwencji

(GPP), ang. *good practice point* - zalecenie dotyczące dobrej praktyki wynikające z nieformalnego konsensusu ekspertów

Poziom dowodów naukowych: nie określono

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																				
<p>Międzynarodowe</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili informacje na temat konfliktu interesów</p>	<p>W przypadku aktywnego bielactwa zaleca się leczenie miejscowe, fototerapię i/lub w przypadku szybko postępującego bielactwa leczenie ogólne. Przy występowaniu stabilnej postaci choroby należy rozważyć leczenie podtrzymujące, aby zapobiec nawrotom, natomiast w celu repigmentacji można rozważyć zastosowanie leczenia miejscowego ± fototerapia. Metody chirurgiczne są możliwe do zastosowania w przypadku występowania stabilizacji choroby przez co najmniej 12 miesięcy bez leczenia.</p> <p>Opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> silne lub bardzo silne kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus, inhibitor JAK – ruksolitynib w kremie 1,5% (obecnie pierwsza zatwierdzona przez FDA i EMA terapia w leczeniu bielactwa nabytego NSV); fototerapie: <ul style="list-style-type: none"> NB-UVB (u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie miejscowe i/lub w przypadku rozległej lub szybko postępującej choroby), leczenie ogólne: <ul style="list-style-type: none"> doustne minipulsy sterydowe (w przypadku bardziej rozległej lub szybko postępującej choroby), alternatywnie: metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna i minocyklina, jednak dane potwierdzające ich zastosowanie pozostają ograniczone, leczenie chirurgiczne: <ul style="list-style-type: none"> stanowią opcję dla pacjentów z SV lub innymi opornymi na leczenie zlokalizowanymi postaciami bielactwa po stabilizacji choroby przez co najmniej 12 miesięcy; terapię łączone: <ul style="list-style-type: none"> fototerapia + leczenie miejscowe (TCI/TCS/ruksolitynib), fototerapia + przeciwutleniacze w zastosowaniu ogólnoustrojowym, fototerapia + leki immunosupresyjne w zastosowaniu ogólnoustrojowym; <p>Leczenie podtrzymujące (w celu zapobiegania nawrotom):</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitor kalcyneuryny – takrolimus; miejscowe kortykosteroidy. <p>Brak danych dotyczących stosowania miejscowego ruksolitynibu jako terapii podtrzymującej.</p> <div data-bbox="338 1182 1444 1803" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">Bielactwo niesegmentalne (NSV)</p> <p style="text-align: center;">określi cel leczenia, oczekiwania oraz prognozy biorąc pod uwagę bilans korzyści i ryzyka terapii, wpływ i aktywność choroby oraz lokalizację zmian chorobowych^{1,2}</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th colspan="5">Cel leczenia</th> </tr> <tr> <th>stabilizacja</th> <th colspan="2">repigmentacja</th> <th colspan="2">depigmentacja</th> </tr> <tr> <td> Choroba aktywna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii)³ 2. Widoczne objawy aktywności choroby⁴ </td> <td> Choroba stabilna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii)³ 2. Brak objawów aktywności choroby⁴ </td> <td> Choroba aktywna/stabilna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii)³ 2. Widoczne objawy aktywności choroby⁴ </td> <td> Choroba stabilna w ostatnich 12 mies. oraz oporna na leczenie miejscowe i/lub fototerapię / ograniczony zakres </td> <td> Choroba aktywna/stabilna w ostatnich 6 mies. Oporna na leczenie rozległe zmiany na widocznych/wrażliwych obszarach ciała </td> </tr> <tr> <td> Leczenie miejscowe (kortykosteroidy lub lekki immunomodulujące) (Celowana) fototerapia (NB-UVB)⁵ Opcjonalnie: leczenie ogólne⁶ </td> <td> Obserwacja kliniczna Rozważ terapię podtrzymującą (miejscowo kortykosteroidy/ leki immunomodulujące): np. 2x/tyg. </td> <td> Leczenie miejscowe (kortykosteroidy lub lekki immunomodulujące) (Celowana) fototerapia (NB-UVB) Opcjonalnie: leczenie ogólne⁶ </td> <td> Opcjonalnie: Metody chirurgiczne </td> <td> Monobenzon Laseroterapia Krioterapia </td> </tr> </table> <p>Uwagi ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Algorytm należy stosować w połączeniu z informacjami/zaleceniami podanymi w tekście. Należy dostarczyć informacji nt.: unikania objawu Koebnera, kamuflażu skóry, stosowania filtrów przeciwsłonecznych (należy wziąć pod uwagę informacje zawarte w ulotce). Rozważenie i omówienie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku leczenia ogólnego, terapii skojarzonych (np. miejscowe leki immunomodulujące/leczenie ogólne + UV) oraz leczenia długotrwałego. <p>1 Inne aspekty istotne w podejmowaniu wspólnej decyzji tj.: typ skóry, czas trwania choroby, obecność chorób współtowarzyszących, rozległość zmian na widocznych/wrażliwych obszarach ciała, region geograficzny. 2 Należy wyłuszczyć zależność pomiędzy lokalizacją zmian na ciele oraz oczekiwanym wynikiem („najlepszy” do „najgorszego”): twarz-inne obszary ciała>dłonie/stopy); Należy omówić oczekiwanie efekty oraz ograniczenia leczenia. 3 Aktywna=nowe zmiany lub poszerzenie istniejących zmian; stabilna=brak nowych zmian lub brak poszerzenia istniejących zmian. 4 Wyraźna obecność depigmentacji (typu drobnych plamek), granice/obszary hipochromiczne lub objaw Koebnera. 5 Preferowane NB-UVB lub terapia łączona (np. fototerapia + miejscowo kortykosteroidy). 6 Doustne minipulsy sterydowe (najwięcej dowodów) oraz inne opcje leczenia: metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna i minocyklina oraz inhibitory JAK (obecnie w badaniach).</p> </div>	Cel leczenia					stabilizacja	repigmentacja		depigmentacja		Choroba aktywna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii) ³ 2. Widoczne objawy aktywności choroby ⁴	Choroba stabilna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii) ³ 2. Brak objawów aktywności choroby ⁴	Choroba aktywna/stabilna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii) ³ 2. Widoczne objawy aktywności choroby ⁴	Choroba stabilna w ostatnich 12 mies. oraz oporna na leczenie miejscowe i/lub fototerapię / ograniczony zakres	Choroba aktywna/stabilna w ostatnich 6 mies. Oporna na leczenie rozległe zmiany na widocznych/wrażliwych obszarach ciała	Leczenie miejscowe (kortykosteroidy lub lekki immunomodulujące) (Celowana) fototerapia (NB-UVB)⁵ Opcjonalnie: leczenie ogólne ⁶	Obserwacja kliniczna Rozważ terapię podtrzymującą (miejscowo kortykosteroidy/ leki immunomodulujące): np. 2x/tyg.	Leczenie miejscowe (kortykosteroidy lub lekki immunomodulujące) (Celowana) fototerapia (NB-UVB) Opcjonalnie: leczenie ogólne ⁶	Opcjonalnie: Metody chirurgiczne	Monobenzon Laseroterapia Krioterapia
Cel leczenia																					
stabilizacja	repigmentacja		depigmentacja																		
Choroba aktywna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii) ³ 2. Widoczne objawy aktywności choroby ⁴	Choroba stabilna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii) ³ 2. Brak objawów aktywności choroby ⁴	Choroba aktywna/stabilna w ostatnich 6 mies. Ocena w oparciu o: 1. Obraz choroby (lub historii) ³ 2. Widoczne objawy aktywności choroby ⁴	Choroba stabilna w ostatnich 12 mies. oraz oporna na leczenie miejscowe i/lub fototerapię / ograniczony zakres	Choroba aktywna/stabilna w ostatnich 6 mies. Oporna na leczenie rozległe zmiany na widocznych/wrażliwych obszarach ciała																	
Leczenie miejscowe (kortykosteroidy lub lekki immunomodulujące) (Celowana) fototerapia (NB-UVB)⁵ Opcjonalnie: leczenie ogólne ⁶	Obserwacja kliniczna Rozważ terapię podtrzymującą (miejscowo kortykosteroidy/ leki immunomodulujące): np. 2x/tyg.	Leczenie miejscowe (kortykosteroidy lub lekki immunomodulujące) (Celowana) fototerapia (NB-UVB) Opcjonalnie: leczenie ogólne ⁶	Opcjonalnie: Metody chirurgiczne	Monobenzon Laseroterapia Krioterapia																	
<p>IVTF 2023 cz.2</p> <p>Międzynarodowe</p>	<p>Wytyczne kliniczne międzynarodowej Grupy Zadaniowej ds. Bielactwa Nabytego (ang. <i>International Vitiligo Task Force, IVTF</i>) dotyczące diagnozowania i leczenia bielactwa nabytego</p> <p>Leczenie miejscowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> kortykosteroidy (ang. <i>topical corticosteroids, TCS</i>): 																				

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili informacje na temat konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ zalecane w przypadku bielactwa nabytego, szczególnie w przypadku lokalizacji pozatwarzowych i bardziej ograniczonych miejsc występowania zmian; mogą również służyć jako alternatywa dla miejscowych leków immunomodulujących (ang. <i>topical immunomodulators</i>, TIMS) w leczeniu zmian zlokalizowanych na twarzy; ○ najlepsze efekty działania TCS w zakresie repigmentacji można uzyskać w przypadku zmian zlokalizowanych na twarzy i szyi ○ u osób dorosłych i dzieci z ograniczonymi zmianami bielaczymi zalecane jest zastosowanie silnego TCS raz na dobę. Leczenie dzieci za pomocą TCS uważane jest za bezpieczne, jeśli kortykosteroidy stosowane są nieprzerwanie przez okres nie dłuższy, niż 2–4 miesiące. W większości badań stosuje się silne lub bardzo silne miejscowe kortykosteroidy raz na dobę przez 3-6 miesięcy ○ ryzyko wystąpienia miejscowych skutków ubocznych związanych z zastosowaniem kortykosteroidów (zanik skóry, teleangiektazje, nadmierne owłosienie, wykwity trądzikopodobne, rozstępki) można ograniczyć stosując przerywany/naprzemienny schemat leczenia (np. 2 tygodnie leczenia - 2 tygodnie bez leczenia) umożliwiając prowadzenie leczenia w dłuższych okresach czasu ○ zalecana jest ostrożność przy stosowaniu TCS szczególnie w okolicach powiek (ryzyko zaćmy i jaskry) oraz w innych wrażliwych obszarach ciała (np. w okolicach pachwin) ○ w przypadku długotrwałego stosowania TCS stosowanie tego samego przerywanego schematu leczenia oraz środków ostrożności są zdecydowanie zalecane ○ problemem w terapii TCS jest wchłanianie ogólnoustrojowe zwłaszcza w czasie leczenia dużych obszarów skóry lub obszarów ciała o cienkiej skórze bardzo silnymi TCS przez dłuższy czas bez stosowania przerywanego/interwałowego schematu leczenia ○ stosowanie długoterminowego leczenia podtrzymującego może być konieczne w celu utrzymania repigmentacji <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory kalcyneuryny (ang. <i>topical calcineurin inhibitors</i>, TCI): <ul style="list-style-type: none"> ○ są leczeniem pierwszego rzutu u dorosłych i dzieci z ograniczonymi miejscami występowania zmian szczególnie zlokalizowanych na twarzy, szyi i w miejscach o cienkiej skórze (np. okolice pachwinowe, pachowe). ○ nie stwierdzono różnic w skuteczności pomiędzy TCI i TCS, niemniej jednak TCI mogą być mniej skuteczne w przypadku zmian zlokalizowanych poza skórą twarzy ○ profil bezpieczeństwa miejscowego TCI jest lepszy w porównaniu z silnymi TCS, zwłaszcza pod względem ryzyka występowania atrofii skóry. TCI są szczególnie przydatne w obszarach, gdzie długotrwałe stosowanie silnych TCS jest przeciwwskazane ○ w celu rozpoczęcia leczenia zalecane jest stosowanie TCI 2 razy na dobę przez okres 6 miesięcy, a w razie obserwowanej skuteczności terapii zalecana jest jej kontynuacja (np. do 12 miesięcy lub dłużej) ○ TCI są przydatne w leczeniu młodszych pacjentów. Skuteczność TCI może być porównywalna do bardzo silnych sterydów w leczeniu bielactwa nabytego u dzieci zarówno o lokalizacji twarzowej, jak i pozatwarzowej. W przypadku prowadzenia leczenia dzieci z zastosowaniem TCS, maści z takrolimusem oraz kremu z pimekrolimusem konieczne jest rozważenie bilansu korzyści i ryzyka takiej terapii ○ w celu uzyskania optymalnej repigmentacji można rozważyć połączenie TCI ze światłem UV biorąc pod uwagę wszelkie aspekty bezpieczeństwa związane z takim leczeniem • inhibitory JAK: <ul style="list-style-type: none"> • ruksolitynib jest obecnie pierwszym zatwierdzonym lekiem do stosowania miejscowego w celu repigmentacji bielactwa nabytego. <p><u>Fototerapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia stanowi podstawowe narzędzie w leczeniu bielactwa nabytego • wyniki leczenia można zoptymalizować przez staranny dobór pacjentów skupiając się na preferencjach pacjenta i przestrzeganiu przez niego zasad leczenia (ang. <i>compliance</i>) • decyzje terapeutyczne związane z zastosowaniem fototerapii całego ciała lub jego wybranych obszarów powinny być oparte na ocenie rozległości obszarów objętych chorobą oraz rozmieszczenia zmian chorobowych • NB-UVB stanowi preferowaną terapię pierwszego rzutu w przypadku rozległej lub szybko postępującej choroby; jest również preferowaną metodą leczenia UV całego ciała, podczas gdy lampa ekscimerowa lub laserowe źródła promieniowania UV 308 nm są preferowane w leczeniu ograniczonych zmian bielacznych • zalecane jest wczesne rozpoczęcie leczenia NB-UVB ze względu na jego zdolność do zatrzymania aktywności choroby i indukcji repigmentacji. Jest to szczególnie ważne w przypadku segmentalnego i akralnego bielactwa nabytego, gdzie uzyskanie repigmentacji na późniejszych etapach jest dużo trudniejsza. • wśród ograniczeń stosowania NB-UVB wymienia specyfikę budowy anatomicznej miejsc poddawanych leczeniu (np. palce rąk i nóg, wyniosłości kostne) oraz leczenie choroby na obszarach pozbawionych rezerwuaru melanocytów (np. zmiany chorobowe z leukotrichią) • do najczęstszych, ostrych działań niepożądanych NB-UVB zalicza się występowanie rumienia i suchości skóry. Jak dotąd nie potwierdzono istotnego związku pomiędzy zastosowaniem NB-UVB a występowaniem raka podstawnokomórkowego (ang. <i>carcinoma basocellulare</i>, BCC) oraz raka kolczystokomórkowego

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>(ang. <i>squamous cell cancer</i>, SCC) i/lub czerniaka u badanych próbach osób z bielactwem nabytym, chociaż istnieje niewielki wzrost ryzyka wystąpienia BCC wśród tych osób leczonych również PUVA</p> <p><u>Fototerapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie jest zalecane stosowanie doustnej terapii PUVA. • miejscowa terapia PUVA lub miejscowa terapia PUVA SOL jest przydatna w przypadku zlokalizowanych zmian bez powikłań systemowych związanych z doustnym przyjmowaniem psoralenu (np. ból żołądka i/lub nudności, ryzyko ciężkiej uogólnionej fototoksyczności, która może się nasilić w przypadku niewydolności nerek i/lub wątroby). • najczęstszym skutkiem ubocznym miejscowego stosowania PUVA lub miejscowej terapii PUVA SOL jest występowanie rumienia i ryzyko fototoksyczności skóry - potwierdzenie możliwego związku miejscowego stosowania PUVA i/lub miejscowo stosowanego PUVA SOL ze zwiększonym ryzykiem raka skóry wymaga dalszych badań <p><u>Urządzenia do leczenia światłem ekscimerowym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie laserem ekscimerowym oraz lampą ekscimerową jest równie skuteczne lub nawet lepsze w porównaniu z NB-UVB. • wymagany czas trwania leczenia za pomocą światła ekscimerowego jest krótszy, co poprawia przestrzeganie zaleceń przez pacjenta • w przypadku zlokalizowanych zmian bielaczych można rozważyć zastosowanie urządzeń do leczenia światłem ekscimerowym • leczenie dużych powierzchni ciała za pomocą światła ekscimerowego jest czasochłonne zarówno dla pacjenta, jak i profesjonalisty medycznego • istnieją zróżnicowane doniesienia w odniesieniu do wyższości leczenia segmentowalnego bielactwa nabytego laserem ekscimerowym • bezpieczeństwo i tolerancja terapii laserem ekscimerowym są porównywalne z metodą NB-UVB, ale koszt terapii jest często wyższy, co należy wziąć pod uwagę podczas podejmowania decyzji ekonomicznych dotyczących takiego leczenia • ostre skutki uboczne leczenia światłem ekscimerowym obejmują występowanie rumienia i pęcherzy - długotrwałe działania niepożądane nie są dobrze poznane. Ryzyko wystąpienia ostrego działania niepożądanego zależy najprawdopodobniej od umiejętności operatora i może być zmniejszone poprzez odpowiedni trening <p><u>Fototerapia domowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia domowa oszczędza pacjentom konieczności wielokrotnych wizyt w ośrodkach fototerapii. Jednak niedobór urządzeń do fototerapii domowej, wysoki koszt początkowy, niska wydajność energetyczna urządzenia w miarę upływu czasu, niedostępność serwisu technicznego i niezajomość danej metody przez pacjentów są istotnymi ograniczeniami w korzystaniu z tych urządzeń. • dostępne urządzenia obejmują urządzenia ręczne do leczenia zmian ogniskowych, średniej wielkości panele do naświetlania małych obszarów ciała i wielopanelowe urządzenia do naświetlania całego ciała • początkowy okres fototerapii w gabinecie może być pomocny w ocenie odpowiedzi na leczenie przed przepisaniem pacjentowi urządzenia do stosowania domowego. • fototerapia domowa w porównaniu z leczeniem w gabinecie wykazała lepsze przestrzeganie zaleceń terapii przez pacjenta, podobną skuteczność w zakresie repigmentacji, podobną częstotliwość działań niepożądanych oraz niski nakład czasu, ale również znacząco mniejszą satysfakcję pacjenta • urządzenia nowszej generacji charakteryzują się wyższymi standardami bezpieczeństwa i łatwiejszym dostosowaniem dawki światła, co może wpłynąć na poprawę satysfakcji pacjentów. Niezbędna w uzyskaniu sukcesu terapeutycznego jest edukacja pacjenta w zakresie m.in. osłony miejsc wrażliwych, rozpoznawania działań niepożądanych i prowadzenia regularnej obserwacji zmian chorobowych <p><u>Leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne sterydy i leki immunosupresyjne (w tym leki biologiczne): <ul style="list-style-type: none"> ○ betametazon w doustnych mini-pulsach (ang. <i>oral minipulse therapy</i>, OMP) w dawce 5 mg lub deksametazon w dawce 2,5–5 mg (w zależności od masy ciała) podawane doustnie 2 razy w tygodniu przez 2 kolejne dni w celu leczenia szybko postępujących zmian choroby i zatrzymania progresji choroby po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka związanego z terapią. Zalecany czas leczenia wynosi do 3 miesięcy (maksymalnie 6 miesięcy) ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ○ metyloprednizolon (ekwiwalent deksametazonu w 5-krotnie większej dawce), prednizon i prednizolon (ekwiwalenty deksametazonu w dawce 6,25-krotnie większej) ○ po odstawieniu leczenia częsty jest nawrót bielactwa nabytego, dlatego należy rozważyć zastosowanie miejscowej terapii podtrzymującej ○ działania niepożądane związane z krótko- i długoterminowym stosowaniem OMP powinny być rozważone przez lekarza i omówione z pacjentem ○ do potencjalnych skutków ubocznych terapii zalicza się przyrost masy ciała, bezsenność, nadmierne pobudzenie, trądzik, zaburzenia miesiączkowania, nadmierne owłosienie, opóźnienie wzrostu u dzieci i immunosupresja; można je zminimalizować stosując przerywane, małe dawki leków

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ stosowanie ogólnoustrojowych steroidów (prednizolon 20 mg/dzień lub 0,3 mg na kg masy ciała/dzień u dzieci) przez 3 tygodnie w połączeniu z zastosowaniem lasera ekscimerowym i TCI może być korzystne na wczesnym etapie segmentalnego bielactwa nabytego • inne środki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna i minocyklina mogą być stosowane u pacjentów z postępującym bielactwem nabytym, aczkolwiek brakuje mocnych dowodów na ich skuteczność i bezpieczeństwo ○ leki immunosupresyjne, takie jak metotreksat, cyklosporyna i azatiopryna, nie były badane w połączeniu z fototerapią ○ żadne leki biologiczne nie mogą być obecnie zalecane do leczenia bielactwa nabytego (np. anty-TNF-α, anty-IL-17). ○ obiecujące są systemowe inhibitory JAK, których stosowanie można rozważyć, gdy będą dostępne i zatwierdzone przez odpowiednie organy regulacyjne. • inne metody leczenia systemowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ witamina E, witamina C, resweratrol, ubichinon, kwas alfa-liponowy, kwas pantotenowy, połączenie katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej oraz wyciąg z miłorzębu japońskiego to przeciwutleniacze, które były stosowane samodzielnie lub w połączeniu z fototerapią w celu osiągnięcia stabilizacji i repigmentacji bielactwa. Ze względu na różnice w doborze pacjentów, protokołach badań, różnych kompozycji związków stosowanych w badaniach, słabą metodologię niektórych badań oceniających różne kombinacje przeciwutleniaczy oraz brak wiarygodnych doniesień naukowych, istnieje niewielki lub żaden konsensus w sprawie stosowania powyższych substancji w leczeniu bielactwa nabytego. ○ istnieją pewne dowody na poprawę terapii w przypadku skojarzenia fototerapii z doustnymi przeciwutleniaczami, takimi jak <i>Polypodium leucotomos</i> czy dysmutaza nadtlenkowa (ang. <i>gladin-protected superoxide dismutase</i>, SOD). ○ aby rozważyć zastosowanie przeciwutleniaczy i witamin w leczeniu bielactwa nabytego potrzebne są badania RCT z dobrą metodologią i powtarzalnymi wynikami. • leczenie chirurgiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ zabieg chirurgiczny powinien być zarezerwowany dla pacjentów z segmentalnym bielactwem nabytym oraz zlokalizowanymi i ustabilizowanymi postaciami niesegmentalnego bielactwa nabytego po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszych interwencji medycznych. ○ pacjenci ze stabilną postacią niesegmentalnego bielactwa nabytego i ujemnym wywiadem w kierunku objawu Köbnera kwalifikują się do zabiegu, lecz pacjentowi musi zostać dokładnie wyjaśnione ryzyko nawrotu choroby ○ interwencje chirurgiczne są wykonywane w zależności od lokalizacji i wielkości leczonych zmian chorobowych • depigmentacja: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia miejscowa - monobenzyloeter hydrochinonu (ang. <i>monobenzyl ether of hydroquinone</i>, MBEH), 4-metoksyfenol (4MP, mekwinol lub p-hydroksyanizol) i fenol. ○ krioterapia – umożliwiała uzyskanie szybkiej depigmentacji poprzez nieodwracalne uszkodzenie tkanek, szczególnie u pacjentów z objawem Köbnera. ○ laseroterapia – stosuje się kilka rodzajów laserów o długości fali od 532 do 755 nm. • nowe terapie innowacyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory JAK: - ruksolitynib wykazał skuteczność kliniczną i jest obecnie zatwierdzony przez FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) i EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>) do leczenia bielactwa nabytego. Inne leki takiej, jak upadacitinib, povorcitinib, baracitinib i ritlicitinib, są obecnie oceniane w trwających badaniach klinicznych fazy II. ○ <u>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie określono</u>

EMA - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*). PHQ - Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta (ang. *Patient Health Questionnaire*), GAD - uogólnione zaburzenie lękowe (ang. *Generalized Anxiety Disorder*), DLQI - wskaźnik jakości życia w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*), VIPs - skala wpływu bielactwa na pacjenta (ang. *Vitiligo Impact Patient Scale*), VitiQoL – kwestionariusz jakości życia specyficzny dla bielactwa (ang. *vitiligo-specific quality-of-life instrument*), PUVA - metoda fotochemioterapii z użyciem promieniowania UVA i psoralenu (ang. *psoralen ultra-violet A*), NB-UVB – wąskopasmowe promieniowanie UVB (ang. *narrow-band ultraviolet-B*), TCI – miejscowe inhibitory kalcyneuryny (ang. *topical calcineurin inhibitors*) TCS – miejscowe kortykosteroidy (ang. *topical corticosteroids*), § - brak danych na temat ryzyka raka skóry w przypadku wysokiego skumulowanego narażenia u dzieci o słabszej pigmentacji skórze (typ skóry I–III według Fitzpatricka), dlatego należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. † - przed skojarzeniem leczenia NB-UVB i stosowanego miejscowo takrolimusu należy poinformować pacjentów o teoretycznie zwiększonym ryzyku raka skóry występującym w przypadku takiego leczenia. Decyzję należy podjąć wspólnie z osobą chorującą na bielactwo nabyte, biorąc pod uwagę inne możliwości terapeutyczne, osobistą i rodzinną historię ryzyka raka skóry u danej osoby oraz wpływ bielactwa nabytego, ‡ - dowody na działanie silnego kortykosteroidu stosowanego miejscowo są ograniczone; przed zastosowaniem takiego skojarzenia należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka długotrwałego leczenia silnym, miejscowym kortykosteroidem

Podsumowanie

Odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania we wskazaniu bielactwo nabyte (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2).

Inhibitory kinaz janusowych (JAK), do których zalicza się oceniany ruksolitynib, zostały wskazane w 3 wytycznych (PTDerm 2019 – jako inne metody leczenia do rozważenia w indywidualnych przypadkach, IVTF cz.1 – jako leczenie miejscowe, IVTF cz.2 – jako leczenie miejscowe, jako obiecujące leki systemowe, których stosowanie można rozważyć, gdy będą dostępne i zatwierdzone przez odpowiednie organy regulacyjne oraz jako nowe terapie innowacyjne).

W leczeniu miejscowym bielactwa nabytego wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie kortykosteroidów (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2) oraz inhibitorów kalcyneuryny (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2). Wytyczne IVTF 2023 cz.1 i IVTF 2023 cz.2 w leczeniu miejscowym zmian bielacznych rekomendują zastosowanie inhibitorów JAK – ruksolitynibu, zaś wytyczne brytyjskie jako alternatywę dla stosowania miejscowych kortykosteroidów w terapii bielactwa nabytego wskazują na takrolimus (BDA 2021).

Podobnie w leczeniu systemowym bielactwa nabytego wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie doustnych minipulsów kortykosteroidowych (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2). Wytyczne IVTF 2023 cz.2 wskazują, że inhibitory JAK są obiecującymi opcjami terapeutycznymi, których stosowanie można rozważyć, gdy będą dostępne i zatwierdzone przez odpowiednie organy regulacyjne. Jednocześnie przedmiotowe wytyczne podkreślają, że żadne leki biologiczne nie mogą być obecnie zalecane do leczenia systemowego bielactwa nabytego (np. anty-TNF- α , anty-IL-17). W zakresie stosowania przeciwutleniaczy (samodzielnie lub w połączeniu z fototerapią) w celu osiągnięcia stabilizacji i repigmentacji bielactwa nabytego nie został jak dotąd wypracowany obowiązujący konsensus (IVTF 2023 cz.2). Wskazywanymi przez wytyczne lekami w zakresie leczenia systemowego bielactwa nabytego są deksametazon, prednizon, metyloprednizolon (AWMF 2021, IVTF 2023 cz.2), betametazon (BAD 2021, IVTF 2023 cz.2) lub – alternatywnie - metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna i minocyklina (ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa) (IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2).

W ramach fototerapii bielactwa nabytego zaleca się zastosowanie NB-UVB (AWMF 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2), NB-UVB, PUVA (PTDerm 2019), NB-UVB, PUVA lub PUVA SOL, gdy leczenie NB-UVB jest niedostępne lub nieskuteczne (BAD 2021). Jako preferowaną metodę leczenia ograniczonych zmian bielacznych wytyczne wskazują na fototerapię z wykorzystaniem lampy ekscimerowej lub laserowego źródła promieniowania UV 308 nm (IVTF 2023 cz.2). Zgodnie z powyższymi wytycznymi miejscowa terapia PUVA lub miejscowa terapia PUVA SOL jest przydatna w fototerapii ograniczonych zmian bielacznych bez powikłań systemowych związanych z doustnym przyjmowaniem psoralenu (IVTF 2023 cz.2). W fototerapii ograniczonych zmian bielacznych wskazuje się również na przydatność urządzeń do leczenia światłem ekscimerowym (laser ekscimerowy, lampa ekscimerowa) (IVTF 2023 cz. 2, AWMF 2021) oraz urządzeń do fototerapii domowej (IVTF 2023 cz. 2).

Według wszystkich wytycznych leczenie chirurgiczne bielactwa nabytego powinno być zastosowane w przypadku nieskuteczności innych, wcześniej stosowanych terapii (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2). Leczenie chirurgiczne zaleca się w przypadku zmian występujących na grzbietach rąk i stóp (PTDerm 2019), bielactwa segmentalnego i ogniskowego (AWMF 2021), u osób ze stabilnym, segmentalnym lub niesegmentalnym, bielactwem nabytym, które nie reagują na inne metody leczenia (BAD 2021) lub jako opcję dla pacjentów z segmentalnym bielactwem nabytym lub innymi opornymi na leczenie miejscowo ograniczonymi postaciami bielactwa po stabilizacji choroby przez co najmniej 12 miesięcy i z ujemnym wywiadem w kierunku objawu Köbnera (IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2).

Część wytycznych zaleca leczenie skojarzone bielactwa nabytego za pomocą połączenia fototerapii z miejscowymi kortykosteroidami, miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (PTDerm 2019, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1), z metodami chirurgicznymi (PTDerm 2019), za pomocą połączenia zastosowania lasera ekscimerowego z miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny u osób z ograniczonym miejscowo bielactwem nabytym oraz za pomocą połączenia zastosowania lasera CO₂ z 5-fluorouracylem u dorosłych z niesegmentalnym bielactwem zlokalizowanym na dłoniach i stopach, jeśli inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (BAD 2021). Niektóre wytyczne przewidują możliwość zastosowania fototerapii połączonej ze stosowanym miejscowo ruksolitynibem, a także przeciwutleniaczami czy lekami immunosupresyjnymi w leczeniu systemowym (IVTF 2023 cz.1).

Wśród metod zalecanych w ramach leczenia wspomagającego niemieckie wytyczne rekomendują ściśle stosowanie silnie działających filtrów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum działania, stosowanie produktów dermatokosmetycznych (kamufaż zmian bielacznych) jednocześnie zalecając rozważenie depigmentacji jedynie w niezwykle rzadkich przypadkach i po wykorzystaniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych (AWMF 2021). Depigmentację zaleca się wykonać z wykorzystaniem miejscowo działającego monobenzyloteru hydrochinonu (MBEH), 4-metoksyfenolu (4MP), fenolu, krioterapii lub laseroterapii (lasery o długości fali od 532 do 755 nm) (IVTF 2023 cz.2).

W ramach leczenia podtrzymującego wytyczne zalecają zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) oraz miejscowych kortykosteroidów podkreślając brak danych dotyczących stosowania miejscowego ruksolitynibu jako terapii podtrzymującej (IVTF 2023 cz.1).

Spśród innych metod leczenia bielactwa nabytego wytyczne wymieniają terapię odbarwieniową, postępowanie kosmetyczne, leczenie wspomagające, psychoterapię oraz dopuszczają w indywidualnych przypadkach możliwość rozważenia zastosowania cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny, miejscowo stosowanego mykofenolanu mofetylu lub inhibitorów kinaz janusowych (JAK) oraz innych leków o działaniu immunosupresyjnym (nieliczne dane z piśmiennictwa) (PTDerm 2019).

Wytyczne wskazują również na nowe kierunki w leczeniu bielactwa nabytego, w szczególności na rozwój inhibitorów JAK (PTDerm 2019, IVTF 2023 cz.2) oraz badania kliniczne w zakresie doogniskowych iniekcji triamcynolonu i nowych leków w leczeniu bielactwa nabytego (apremilast, latanoprost, bimatoprost) (PTDerm 2019).

6.2. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów za alternatywne technologie medyczne należy uznać:

- fototerapię (NB UVB lub PUVA),
- miejscową terapię glikokortykosteroidami oraz inhibitorami kalcyneuryny,
- terapię ogólną w postaci minipulsów glikokortykosteroidów,
- bezpośrednie przeszczepy naskórka.

W ramach świadczeń gwarantowanych, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2024 poz. 19), nie odnaleziono leków finansowanych ze środków publicznych, które byłyby aktualnie refundowane w leczeniu bielactwa - zarówno we wskazaniach rejestracyjnych, jaki i pozarejestracyjnych.³

Pismem PLD.45340.3153.2023.4.KB z dnia 15 marca 2024 r. Minister Zdrowia przekazał informacje nt. produktu sprowadzanego w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu: Meladinine 0,75% (Methoxsalenum, płyn na skórę, 0,75%, opakowanie 24 ml) – 76,78 zł za opakowanie (szacunkowa cena netto zawierająca marżę hurtową).

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. poz. 357 z 16 marca 2016 r. z późn. zm.)⁴ wymienia wśród wymagań niezbędnych do udzielania świadczeń w zakresie porad specjalistycznych z dermatologii i wenerologii dostęp do światłolecznictwa terapeutycznego (kabina lub płyta emitująca promieniowanie UVA, UVB, UVA1 do fototerapii lub fotochemioterapii) oraz ujmuje w Wykazie świadczeń gwarantowanych w przypadku procedur zabiegowych ambulatoryjnych oraz warunków ich realizacji (Załącznik nr 3) procedurę *Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry*. (Tabela 6)

Tabela 6. Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku procedur zabiegowych ambulatoryjnych oraz warunków ich realizacji

L.p.	Kod ICD-9	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń
421	99.821	Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	1.Poradnia zgodna z profilem świadczeń gwarantowanych.

Źródło: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2016000357/O/D20160357.pdf> dostęp z dnia 14.03.2024 r.

W Zarządzeniu Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia ży https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/19/akt.pdf (dostęp z dnia 14.03.2024 r.)

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2016000357/O/D20160357.pdf> (dostęp z dnia 14.03.2024 r.)

ambulatoryjna opieka specjalistyczna wymieniona została procedura zabiegowa⁵: *Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry*.

Tabela 7. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych Grupy Z i PZ

L.p.	Kod procedury	Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa
574	99.821	Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	5.31.00.0000025	Z25	11

Źródło: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ dostęp z dnia 21.03.2024 r.

Załącznik 1a do Zarządzenia nr 23/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 lutego 2024 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne⁶ ujmując następujące kody grup wraz z przypisanymi im wartościami punktowymi:

Tabela 8. Katalog grup

L.p.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punkt. – hospit.	Wartość punkt. – hospit. planowana	Wartość punkt. - leczenie jednego dnia	Wartość punkt. hospit. dzień przyjęcia = dzień wypisu - typ umowy hospit./hospit. planowa	Wartość punkt. hospit. 1-dniowej - typ umowy hospit./hospit. planowa	Wartość punktowa hospit. 2-dniowej - typ umowy hospit./hospit. planowa
343	J31	5.51.01.0009031	Zabiegi związane z przeszczepami skóry *	6 729	6 931	6 377		6377	6562	6746

Źródło: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43180/Zarządzenie-23_2024_DSOZ dostęp z dnia 21.03.2024 r.

Świadczenia z grupy J31 rozliczane są min. w zakresach: chirurgia dziecięca, chirurgia ogólna, chirurgia plastyczna /chirurgia plastyczna dla dzieci. Świadczenia z grup J32 i J33 rozliczane są dodatkowo min. w zakresach: dermatologia i wenerologia / dermatologia i wenerologia dla dzieci, dermatologia i wenerologia specjalistyczna. [**Tabela 8**]

Rozliczenie świadczeń grupą J31 - Zabiegi związane z przeszczepami skóry wymaga wskazania procedury znajdującej się na liście procedur J31: 86.601 Przeszczep skóry pośredniej grubości; 86.602 Przeszczep skóry pełnej grubości; 86.603 Przeszczep skóro-tłuszczowy; 86.609 Przeszczep wolny skóry – inny; 86.61 Pełnej grubości przeszczep skóry na rękę; 86.62 Przeszczep skóry na rękę – inny; 86.63 Przeszczep pełnej grubości skóry na inne miejsce.

6.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Opzelura, (ruksolitynib) we wskazaniu: bielactwo nabyte przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://guidance.nice.org.uk>),
- National Health Service (<http://www.awmsg.org>),
- Greater Manchester Medicines Management Group (<http://gmmmg.nhs.uk>),

⁵ Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ (dostęp z dnia 21.03.2024 r.)

⁶ Zarządzenie nr 23/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 lutego 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43180/Zarządzenie-23_2024_DSOZ (dostęp z dnia 21.03.2024 r.)

- Scottish Medicines Consortium (<http://www.scottishmedicines.org.uk>),
- Ministry of Health and Long-Term Care (<http://www.health.gov.on.ca>),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<https://www.cadth.ca>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be>),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (<http://www.pbs.gov.au>),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (<http://www.pharmac.health.nz>),
- Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr/>),
- National Centre for Pharmacoeconomics (<http://www.ncpe.ie>),
- The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (<https://www.iqwig.de>),
- Therapeutic Goods Administration (<https://www.tga.gov.au/browse-auspars-active-ingredient>),
- The Swedish Council on Health Technology (<http://www.sbu.se/en/>),
- Lancashire Medicines Management Group (<http://www.lancsmmg.nhs.uk/>).

W dniu 12.03.2024 r. w wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczących powyższego wskazania. Odnaleziona rekomendacja znajduje się na stronie HAS z dnia 18.10.2023 r.

Komisja pozytywnie zarekomendowała wpisanie produktu leczniczego: Opzelura, Ruksolitynib, na listę leków refundowanych w leczeniu bielactwa nabytego niesegmentowego z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia. Opzelura jest produktem leczniczym pierwszego rzutu, obszar leczony nie powinien przekraczać 10% powierzchni ciała. Decyzja pozytywną została wydana, z uwagi na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym obszarze. Badania kliniczne fazy III TRuE-V1 i TRuE-V2 wykazały istotną korzyść wynikającą ze stosowania ruksolitynibu względem placebo u dorosłych i nastoletnich pacjentów, w zakresie 75% repigmentacji w indeksie oceny obszaru bielactwa twarzy (F-VASI), jak również 90% repigmentacji w ocenie F-VASI oraz 50% poprawę wskaźnika oceny obszaru bielactwa całego ciała (T-VASI50). Należy jednak wskazać, że Komisja wyraziła pewne zastrzeżenia, wskazując na brak dowodów na poprawę jakości życia pacjentów, co jest istotnym aspektem w leczeniu tej choroby. Ponadto, utrzymuje się niepewność co do ryzyka kancerogenności, z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa Opzelury w dłuższym okresie. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu wskazywał na występowanie głównie reakcji trądzikowych i świądowych w miejscu aplikacji. Ostatecznie, Komisja uważa, że krem OPZELURA 15 mg/g (ruksolitynib) zapewnia nieznaczną poprawę (ASMR IV⁷) [HAS 2013] rzeczywistych korzyści w leczeniu niesegmentalnego bielactwa nabytego z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [HAS 2023]

W trakcie wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych odnaleziono również **draft rekomendacji** opublikowany przez NICE w styczniu 2024 r. [NICE 2024] Komisja nie zaleca stosowania ruksolitynibu u osób z bielactwem niesegmentowym z zajęciem twarzy w osób ≥ 12 roku życia. W ramach wersji roboczej rekomendacji NICE wskazano na następujące aspekty:

- Obecnie, nie ma zatwierdzonych metod leczenia niesegmentalnego bielactwa nabytego, natomiast leczenie pierwszego rzutu może obejmować miejscowe stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny, a po niepowodzeniu w/w terapii u niektórych pacjentów można zastosować fototerapię.
- Dowody z badań klinicznych wskazują, że ruksolitynib zwiększa repigmentację i zmniejsza widoczność plam w bielactwie w porównaniu z placebo (nośnik kremu), natomiast zaznacza się brak badań porównujących działanie ruksolitynibu z fototerapią.
- Populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę jest węższa niż populacja rejestracyjna – ruksolitynib miałby być stosowany w ramach dodatkowego etapu w ścieżce terapeutycznej – po miejscowych kortykosteroidach lub inhibitorach kalcyneuryny, jednak przed fototerapią (ruksolitynib stosowany miejscowo zdaniem wnioskodawcy byłby preferowany w stosunku do fototerapii ze względu na większą uciążliwość zastosowania).

⁷ ASMR (fr. *l'amélioration du service médical rendu*) – skala poprawy świadczeń medycznych. W zależności od oceny zdefiniowano kilka poziomów: I - istotny, II - ważny, III - umiarkowany, IV - nieznacznym, V - nieistniejący, oznaczający "brak postępu terapeutycznego".

- Założenia modelu ekonomicznego wnioskodawcy nie odzwierciedlają sposobu leczenia bielactwa nabytego w praktyce klinicznej, w związku z czym nie było możliwe ustalenie wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 28.02.2024 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wyszukiwanie oraz analizę streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z bielactwo nabyte,	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Opzelura, Ruksolitynib, krem 15 mg/g,	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. <p>W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacji pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne,
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w postaci kremu 15 mg/g we wskazaniu bielactwo nabyte włączono:

- publikację Rosmarin 2020 opisującą wyniki RCT NCT03099304,
- publikację Rosmarin 2022 opisującą wyniki 2 RCTs – TRuE-V1 (NCT04052425), TRuE-V2 (NCT04057573),
- wyniki badania NCT04530344 opublikowane na *clinicaltrials.gov*.

Dodatkowo zidentyfikowano analizę zbiorczą badań TRuE-V1 (NCT04052425) oraz TRuE-V2 (NCT04057573) przedstawioną w Raporcie oceniającym EMA 2023.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie wtórne spełniające kryteria włączenia do analizy – przegląd systematyczny z metaanalizą Ehsan 2024. Mając na uwadze, iż przegląd systematyczny Ehsan 2024:

- opublikowano w formie listu do redakcji, nie przedstawiając w nim niezbędnych informacji umożliwiających weryfikację jego rzeczywistej systematyczności (brak strategii wyszukiwania, krytycznej oceny badań włączonych) oraz ocenę jego jakości,
- obejmuje wszystkie badania pierwotne włączone do analizy klinicznej Agencji,
- a zidentyfikowane w nim błędy mogą wpływać na poprawność wyników metaanalizy,

odstąpiono od jego prezentacji w ramach analizy klinicznej. Skrótową charakterystykę i wyniki PS Ehsan 2024 zaprezentowano w aneksie niniejszego dokumentu.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

Rosmarin 2020 (NCT03099304)

W okresie od 7 czerwca 2017 r. do 21 marca 2018 r. do badania włączono 157 pacjentów w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowanym bielactwem nabytym, u których depigmentacja wynosiła $\geq 0,5\%$ powierzchni twarzy oraz $\geq 3\%$ powierzchni pozostałej części ciała. Większość pacjentów miała bielactwo niesegmentowe (93%) oraz jasną karnację (64%). Mediana czasu trwania choroby w chwili włączenia do badania wynosiła 14 lat (zakres: 0,3 - 67,9 lat). Średnia powierzchnia ciała pacjentów objęta bielactwem (T-BSA) przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 22,05% (SD: 18,38%), natomiast średnia powierzchnia twarzy (F-BSA) zajęta chorobą wynosiła 1,48% (SD: 0,86%).

Badanie składało się z trzech etapów trwających łącznie 156 tygodni. W etapie pierwszym (trwającym 24 tyg.) z podwójnie zaślepioną próbą kontrolowaną nośnikiem kremu pozbawionym substancji leczniczych (placebo, PLB), pacjenci zostali losowo przydzieleni do 5 grup (randomizacja: 1:1:1:1:1) tj. grupy kontrolnej (n=32), u której stosowano PLB (2 x na dobę) oraz grup interwencji, w których stosowano krem zawierający ruksolitynib w różnych dawkach: Grupa I (n=31) RUX 0,15% 1 x na dobę; Grupa II (n=31) RUX 0,5% 1 x na dobę; Grupa III (n=30) RUX 1,5% 1 x na dobę oraz Grupa IV (n=33) RUX 1,5% 2 x na dobę. Preparaty we wszystkich grupach były stosowane na 20% lub mniej całkowitej powierzchni ciała.

W związku z tym, że niniejsze zlecenie dotyczy produktu Opzelura (ruksolitynib), krem 15 mg/g w przeprowadzonej przez Agencję analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla grupy IV, w której stosowano krem zawierający 1,5% ruksolitynibu 2x na dobę.

W etapie drugim badania, tj. w okresie przedłużenia podwójnie zaślepionej próby, pacjenci początkowo przydzieleni do grupy kontrolnej i do grupy RUX 0,15%, którzy nie osiągnęli co najmniej 25% poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali F-VASI, zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup otrzymujących wyższe dawki RUX (0,5% 1x na dobę, 1,5% 1x na dobę, 1,5% 2x na dobę) przez dodatkowe 28 tygodni. Ponownie zrandomizowani pacjenci w pierwotnie przydzielonej grupie byli analizowani tylko do 24 tygodnia. Pacjenci początkowo przydzieleni do pozostałych grup kontynuowali to samo leczenie do 52 tygodnia. Po tym czasie w trakcie trzeciego etapu badania w modelu otwartym wszyscy pacjenci mogli otrzymywać RUX w dawce 1,5% dwa razy na dobę przez dodatkowe 104 tygodnie.







Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych w indeksie oceny obszaru bielactwa twarzy (F-VASI50) w porównaniu z grupą kontrolną w 24 tygodniu. Natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów, u których uzyskano w ogólnej ocenie bielactwa na twarzy (F-PhGVA) wynik: skóra oczyszczona (całkowicie przebarwiona, bez objawów bielactwa) lub prawie oczyszczona (obecne tylko plamki depigmentacji) w 24 tygodniu leczenia; odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 50\%$ poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitym wskaźniku oceny obszaru bielactwa (T-VASI50) w 52. tygodniu oraz średnią procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w wynikach F-VASI (tj. F-VASI75 i F-VASI90) i T-VASI oraz średnią procentową zmianę BSA twarzy (F-BSA) i T-BSA w okresie leczenia.

Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RUX lub PLC, zostali włączeni do analizy skuteczności (ITT) i bezpieczeństwa (data odcięcia: 30 kwietnia 2019 r.). Drugorzędowe wyniki oceniano w oparciu o wyniki dla populacji ITT, z wyjątkiem analiz, w których oceniano zmiany na całym ciele u pacjentów z wyjściowym BSA wynoszącym 20% lub mniej.

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Tabeli 12.

Ocenę wiarygodności badań TRuE-V1 i TRuE-V2 opisanych w publikacji Rosmarin 2020 przeprowadzono z użyciem narzędzia *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias* (Risk of bias Tool 2.0, RoB2), której wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (zidentyfikowano umiarkowane ryzyko błędu systematycznego).

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Rosmarin 2020

Badanie	D1	D2	D3	D4	D5	Ocena końcowa
Rosmarin 2020						

D1 - Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

D2 - Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji

D3 - Kompletność danych

D4 - Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

D5 - Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku



– niskie zastrzeżenia;



– pewne zastrzeżenia;



– wysokie ryzyko błędu.

Rosmarin 2022 (TRuE-V1 (NCT04052425), TRuE-V2 (NCT04057573))

Publikacja Rosmarin 2022 opisuje 2 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badania z randomizacją fazy 3: TRuE-V1 i TRuE-V2. Oba badania były ukierunkowane na ocenę miejscowo stosowanego ruksolitynibu w bielactwie nabytym. Badania zostały przeprowadzone w okresie od 20.09.2019 r. do 21.10.2021 r. (TRuE-V1) w 45 ośrodkach (29 w Ameryce Północnej i 16 w Europie); od 3.10.2019 r. do 1.10.2021 r. (TRuE-V2) w 49 ośrodkach (32 w Ameryce Północnej, 17 w Europie). W badaniu uczestniczyli pacjenci z następujących państw: Stany Zjednoczone, Kanada, Bułgaria, Francja, Niemcy, Włochy, Niderlandy, Polska i Hiszpania.

W badaniach mogli wziąć udział pacjenci od 12 roku życia, z rozpoznaniem bielactwo niesegmentalne oraz depigmentacją obejmującą $\leq 10\%$ całkowitej powierzchni ciała.

Łącznie do obu badań włączono 674 pacjentów (330 pacjentów do badania TRuE-V1 i 344 do badania TRuE-V2). Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o analizę mITT: w badaniu TRuE-V1 włączano wszystkich zrandomizowanych pacjentów; w badaniu TRuE-V2 13 pacjentów zostało wykluczonych z powodu nieprzestrzegania protokołu. Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat stanowili ponad 10% badanej populacji; pacjenci w wieku poniżej 40 lat stanowili przynajmniej 50% badanej populacji.

W obu badaniach pacjenci byli zrandomizowani (2:1) do jednej z grup: interwencyjnej leczonej ruksolitynibem 1,5% 2 x na dobę lub kontrolnej stosującej nośnik kremu (placebo) 2 x na dobę. Spośród 661 randomizowanych uczestników badań, 660 pacjentów (99,8%) przyjęło ruksolitynib 1,5% 2 x dobę (przyjęcie przynajmniej 1 dawki dobowej), a 583 pacjentów (88,2%) ukończyło okres podwójnie zaślepionej próby. Odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie był podobny pomiędzy grupami leczenia oraz placebo. Łącznie 513 pacjentów (90,2%) zakończyło leczenie do 52. tygodnia badania (n=256 w badaniu TRuE-V1 i n=257 w badaniu TRuE-V2).

W obu badaniach przedstawiono wyniki analiz dla 24 tygodniowego okresu obserwacji (okres podwójnie zaślepionej próby) oraz dla 52 tygodniowego okresu obserwacji (okres wydłużonego leczenia w modelu otwartym, w którym w trakcie 28 tygodni wszyscy uczestnicy badania mogli otrzymywać leczenie ruksolitynibem 1,5% 2 x na dobę).







Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowych w F-VASI (odpowiedź F-VASI75) w porównaniu z placebo w 24 tygodniu badania.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa: o $\geq 50\%$ wartości F-VASI (odpowiedź F-VASI50), o $\geq 90\%$ wartości F-VASI (odpowiedź F-VASI90), o $\geq 50\%$ wartości T-VASI (odpowiedź T-VASI50); ocena w skali zauważalności bielactwa nabytego (VNS) „znacznie mniej zauważalna” lub już „niezauważalna” (odpowiedź VNS), oraz procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej powierzchni twarzy dotkniętej bielactwem, również oceniane w 24 tygodniu badania.

Szczegółową charakterystykę badań TRuE-V1 i TRuE-V2 przedstawiono w Tabeli 12, natomiast wyniki badań zestawiono w Tabeli 13.

Ocenę wiarygodności badań TRuE-V1 i TRuE-V2 opisanych w publikacji Rosmarin 2022 przeprowadzono z użyciem narzędzia *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias* (Risk of bias Tool 2.0, RoB2), której wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (zidentyfikowano umiarkowane ryzyko błędu systematycznego).

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badań Rosmarin 2022 (TRuE-V1 (NCT04052425), TRuE-V2 (NCT04057573))

Badanie	D1	D2	D3	D4	D5	Ocena końcowa
Rosmarin 2022						

D1 - Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

D2 - Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji

D3 - Kompletność danych

D4 - Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

D5 - Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku



– niskie zastrzeżenia;



– pewne zastrzeżenia;



– wysokie ryzyko błędu.

EMA 2023 – analiza zbiorcza badań TRuE-V1 oraz TRuE-V2

W raporcie oceniającym EMA 2023 w ramach analizy skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki 2 głównych badań – TRuE-V1 (NCT04052425, INCB 18424-306) oraz TRuE-V2 (NCT04057573, INCB 18424-307). Poza wynikami dla poszczególnych RCTs, przedstawiono również wyniki łącznie (*pooled*). Analiza zbiorcza obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji w badaniach pierwotnych (*pooled ITT*) – łącznie 661 pacjentów (330 pacjentów z badania TRuE-V1 oraz 331 pacjentów z badania TRuE-V2), z czego 218 pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do grupy placebo w postaci nośnika kremu 2xd oraz 442 pacjentów przypisanych do grupy ruksolitynibu 1,5% 2xd. Należy zaznaczyć, że 13 uczestników z ośrodka badawczego nr 710 zostało wykluczonych z badania ze względu na nieprzestrzeganie protokołu oraz obawy dotyczące jakości danych. Spośród 661 randomizowanych uczestników badania, 660 pacjentów (99,8%) przyjęło ruksolitynib 1,5% 2xd przynajmniej raz, a 583 pacjentów (88,2%) ukończyło okres podwójnie ślepej próby. Odsetek pacjentów dyskontynuujących badanie był podobny pomiędzy grupami leczenia oraz badaniami. Łącznie 513 pacjentów (90,2%) zakończyło leczenie do 52. tygodnia badania (n = 256 w badaniu TRuE-V1 i n = 257 w badaniu TRuE-V1).

W raporcie oceniającym wspomniano również o badaniu NCT04530344 (INCB 18424-308), obejmującym pacjentów, którzy ukończyli badanie TRuE-V1 oraz TRuE-V2, jednak w czasie publikacji raportu oceniającego badanie to było wciąż w toku.

Ze względu na odrębną analizę badań pierwotnych (TRuE-V1 oraz TRuE-V2), przestawiono jedynie wyniki zbiorcze (*pooled*) z niniejszych badań, które uwzględniono w Tabeli.

Szczegółowe wyniki analizy zbiorczej badań TRuE-V1 oraz TRuE-V2 w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią wyrażoną w poszczególnych skalach z 52-tygodniowego okresu leczenia przedstawiono w Rozdziale 11.5. Analizy w podgrupach dla zbiorczych danych badań TRuE-V1 oraz TRuE-V2 również przedstawiono w Rozdziale 11.5.

NCT04530344 (INCB 18424-308)

Badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnie zaślepienie, do którego włączono 458 pacjentów z bielactwem nabytym, którzy ukończyli jedno z głównych badań z zastosowaniem ruksolitynibu (TRuE-V1 i TRuE-V2; 52. tydzień). Pacjenci w badaniu głównym, w zależności od randomizacji, stosowali ruksolitynib 2 x dobę (1,5%) przez 28 tygodni lub przez 52 tygodnie. Pacjenci, w zależności od wyniku F-VASI, który osiągnęli w badaniu głównym, zostali przydzieleni do kohorty A lub B, a czas obserwacji wynosił 52 tygodnie (łącznie z badaniem głównym do 104 tygodni). Wartość wyjściową we wszystkich analizach (*baseline*) stanowił wynik w 52 tygodniu badania głównego.

Kohorta A obejmowała 116 pacjentów, którzy osiągnęli \geq F-VASI90 w 52. tygodniu fazy głównej badania. Pacjenci byli ponownie randomizowani (1:1) do grupy ruksolitynibu (n=58) lub nośnika (tj. odstawienie leczenia, n=58) w celu badania nawrotu choroby ($<$ F-VASI75). Pacjenci przydzieleni do grupy nośnika, u których nastąpił nawrót choroby, kontynuowali otwarte leczenie ruksolitynibem 2 x dobę przez cały pozostały okres badania.

Kohorta B obejmowała 342 pacjentów, którzy osiągnęli $<$ F-VASI90 w 52 tygodniu głównego badania, w tym:

- 118 pacjentów, którzy w badaniu głównym zostali przydzieleni do ramienia kontrolnego, tj. przez 24 tygodnie stosowali nośnik kremu 2 x dobę, a przez kolejne 28 tygodni 1,5% ruksolitynib 2 x dobę,
- 224 pacjentów, którzy w badaniu głównym zostali przydzieleni do ramienia ruksolitynibu, tj. przez 52 tygodnie stosowali 1,5% ruksolitynib 2 x dobę.

Wszyscy pacjenci z kohorty B otrzymywali ruksolitynib 2 x dobę przez 52 tygodnie badania NCT04530344 (do 104 tygodnia).

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p>Rosmarin 2020 (NCT03099304)</p> <p>Kraj: Stany Zjednoczone</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Incyte</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, fazy 2, wielośrodkowe (26 ośrodków)</p> <p><u>Randomizacja:</u> 1:1:1:1</p> <p><u>Stratyfikacja:</u> wiek pacjenta ≤30 i >30 lat</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 156 tygodni</p> <p>- 24 tyg. (część I) - podwójnie zaślepienie próba (4 grupy interwencji, 1 grupa kontrolna)</p> <p>- 28 tyg. (część II) - podwójnie zaślepienie próba (4 grupy interwencji bez grupy kontrolnej)</p> <p>- 104 tyg. (część III) - próba odślepiona (badanie otwarte)</p>	<p><u>ITT:</u> N=157</p> <p><u>Interwencja:</u>[#] RUX 1,5% 2 x na dobę ITT: n=33; T-VASI: n=20*</p> <p><u>Kontrola</u> Placebo (nośnik kremu – leczenie pozorowane, PLC) 2 x na dobę ITT: n=32; T-VASI: n=19*</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18–75 lat; • Zdiagnozowane bielactwo i odbarwienia skór na powierzchni co najmniej 0,5% powierzchni twarzy i co najmniej 3% pozostałej części ciała; • Odstawienie leków stosowanych w leczeniu bielactwa nabytego od czasu włączenia do ostatniej wizyty kontrolnej; (dozwolone były preparaty dostępne bez recepty uznane przez badacza za dopuszczalne oraz makijaże kamuflujące). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroby dermatologiczne zakłócające ocenę bielactwa; • wcześniejsze stosowanie terapii inhibitorami JAK; • stosowanie następujących terapii bielactwa: dowolna terapia biologiczna lub eksperymentalna w ciągu 12 tyg. lub pięciu okresów półtrwania od włączenia; fototerapia w ciągu 8 tyg. od badania przesiewowego; leki immunomodulujące doustne lub ogólnoustrojowe w ciągu 4 tygodni od włączenia; • klinicznie istotny nieprawidłowy poziom hormonu tyreotropowego lub stężenie wolnego T4 podczas badania kwalifikacyjnego; obecność cytopenii; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o 50% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych w skali F-VASI (F-VASI50) w porównaniu z grupą kontrolną w 24 tygodniu. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których uzyskano w ogólnej ocenie bielactwa na twarzy (F-PhGVA) wynik: skóra oczyszczona (całkowicie przebarwiona, bez objawów bielactwa) lub prawie oczyszczona (obecne tylko plamki depigmentacji) w 24 tygodniu leczenia; • odsetek pacjentów, u których uzyskano 50% lub większą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w całym wskaźniku oceny obszaru bielactwa (T-VASI50) w 52. Tygodniu; • średnią procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w wynikach F-VASI (tj. F-VASI75 i F-VASI90) i T-VASI oraz średnią procentową zmianę BSA twarzy (F-BSA) i T-BSA w okresie leczenia; • odsetek pacjentów w każdej kategorii F-PhGVA i całkowitej PhGVA (T-PhGVA) oraz twarzy i całkowitej PaGVA (F-PaGVA i T-PaGVA) w okresach leczenia; • odsetek pacjentów w każdej kategorii PaGIC-V w okresach leczenia; • ocena bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzone poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych i danych laboratoryjnych. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak aktywnego komparatora; • niewielka liczba pacjentów w każdej grupie; • utrata 18 pacjentów (11%) - w trakcie 24 tyg. leczenia wycofało się 10 (6%) pacjentów, u 3 (2%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane; dwóch (1%) pacjentów zostało utraconych w trakcie obserwacji (follow-up), u dwóch (1%) wystąpiły odchylenia od protokołu, a jeden (1%) pacjent nie przestrzegał zaleceń dotyczących badanego leku; • brak informacji o powodach wycofania się z badania przez 10 uczestników; • rozbieżności w charakterystykach pacjentów w poszczególnych grupach (najwięcej pacjentów z ciemnymi typami skóry w grupie PLC, wyjściowe T-VASI od 14,57 w grupie RUX 0,15% do 20,55 w RUX 1,5% 1 x dobę, najwięcej osób z postępującym charakterem zmian skórnych w grupie PLC (66%), a najmniej w RUX 0,5% (39%) – brak zamieszczonej analizy statystycznej umożliwiającej ocenę różnic w charakterystyce populacji poszczególnych grup; • udział sponsora w opracowaniu projektu badania i współpracy przy analizie i interpretacji wyników.

<p>Rosmarin 2022</p> <p>TRuE-V1 (NCT04052425) TRuE-V2 (NCT04057573)</p> <p>Kraj: Stany Zjednoczone, Kanada, Bułgaria, Francja, Niemcy, Włochy, Niderlandy, Polska, Hiszpania</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Incyte</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> TRuE-V1: 20.09.2019 – 21.10.2021</p> <p>TRuE-V2: 3.10.2019 – 1.10.2021</p>	<p>Dwa RCTs, fazy 3, wielośrodkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRuE-V1 (45 ośrodków: 29 w Ameryce Północnej, 16 w Europie); • TRuE-V2 (49 ośrodków: 32 w Ameryce Północnej, 17 w Europie). <p><u>Randomizacja:</u> 2:1</p> <p><u>Stratyfikacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek pacjenta ≤40 i >40 lat; pacjenci w wieku 12 do 17 lat stanowią nie mniej niż 10% badanej populacji; pacjenci w wieku poniżej 40 lat stanowią przynajmniej 50% badanej populacji • region geograficzny: Ameryka Północna, Europa • typ skóry wg skali Fitzpatricka: I do VI <p><u>Czas obserwacji:</u></p> <p>52 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie - badanie podwójnie zaślepienie • 28 tygodni - okres przedłużonego leczenia, w którym wszystkim pacjentom zaoferowano leczenie 1,5% ruksolitynibem 2 x na dobę. 	<p>N= 674</p> <p>TRuE-V1, N=330</p> <p><u>Interwencja:</u> RUX 1,5% 2 x na dobę, n=221;</p> <p><u>Kontrola:</u> Placebo 2 x na dobę, n=109.</p> <p>TRuE-V2, N=344</p> <p>(W ocenie skuteczności analiza mITT obejmująca 331 pacjentów)</p> <p><u>Interwencja:</u> RUX 1,5% 2 x na dobę, n=229;</p> <p><u>Kontrola:</u> Placebo 2 x na dobę, n=115.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥12 r.ż.; • Zdiagnozowane niesegmentalne bielactwo i odbarwienia skóry na powierzchni nie przekraczającej 10% BSA (przynajmniej 0,5% powierzchni twarzy i co najmniej 3% pozostałe części ciała), wskaźnik F-VASI na poziomie 0,5 lub wyższym (zakres od 0 do 3) i wartość T-VASI 3 lub więcej. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita leukotrychia (<i>leukotrichia</i>) w obrębie skóry twarzy; • choroby dermatologiczne zakłócające ocenę bielactwa; • wcześniejsze stosowanie terapii inhibitorami JAK; • stosowanie następujących terapii bielactwa: dowolna terapia biologiczna lub eksperymentalna w ciągu 12 tyg. (lub pięciu okresów półtrwania) od włączenia do badania; fototerapia w ciągu 8 tyg.; leczenie immunomodulujące w ciągu 4 tygodni, leczenie miejscowe w ciągu 1 tyg. od włączenia; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub rozważające zajście w ciążę w okresie udziału w badaniu. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o 75% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych w skali F-VASI w 24 tygodniu; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których w 24 tyg. nastąpiło zmniejszenie o: <ul style="list-style-type: none"> – 50% lub więcej wskaźnika F-VASI (odpowiedź F-VASI50), – 90% lub więcej wskaźnika F-VASI (odpowiedź F-VASI90), – 50% lub więcej wskaźnika T-VASI (odpowiedź T-VASI50); • ocena w skali zauważalności bielactwa (VNS, Vitiligo Noticeability Scale) jako „znacznie mniej zauważalne” lub „niezauważalne” (odpowiedź VNS) • procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w obszarze twarzy i powierzchni ciała dotkniętych bielactwem. <p><u>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa i skutków ubocznych kremu ruksolitynibu na podstawie monitorowania zdarzeń niepożądanych i danych laboratoryjnych; • procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w wynikach F-VASI, T-VASI, powierzchni twarzy dotkniętej bielactwem i całkowitej powierzchni ciała dotkniętej bielactwem; • odsetek pacjentów z poprawą F-VASI (tj. spadek o ≥25% w F-VASI [odpowiedź F-VASI25, F-VASI50, F-VASI75 i F-VASI90] lub poprawą T-VASI [tj. spadek o ≥25% w T-VASI (odpowiedź T-VASI25, T-VASI50, T-VASI75 i T-VASI90); • odsetek pacjentów w każdej kategorii VNS; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Dermatology Life Quality Index (DLQI - dla dorosłych) lub Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) podczas leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak aktywnego komparatora; • większość pacjentów biorących udział w badaniu należała do rasy białej (typu skóry I, II, III); • badania przeprowadzono podczas pandemii Covid-19, co mogło przyczynić się do utraty pacjentów w trakcie obserwacji; • brak możliwości oceny skuteczności leku względem placebo po 24 tyg. badania (w okresie wydłużonego leczenia wszyscy pacjenci otrzymywali lek); • badanie sponsorowane przez producenta leku, który uczestniczył w projektowaniu badania, współpracował z autorami w analizowaniu i interpretowaniu danych oraz zaaprobował manuskrypt; • w badaniu TRuE-V2 13 pacjentów z jednego ośrodka badawczego zostało wykluczonych z powodu nieprzestrzegania protokołu; • w badaniu TRuE-V1 występuje zauważalna dysproporcja pomiędzy liczbą kobiet zrandomizowanych do ramienia placebo (45,9%) w porównaniu z ramieniem interwencji (61,5%).
--	--	---	---	---

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
			<p><u>Badawcze punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z oceną twarzy lub całkowitą oceną bielactwa dokonaną przez lekarza (odpowiednio F-PhGVA i T-PhGVA, ocena w skali Likerta od 0 do 4); • odsetek pacjentów w każdej kategorii F-PhGVA i całkowitej PhGVA (T-PhGVA) oraz twarzy i całkowitej PaGVA (F-PaGVA i T-PaGVA) w okresach leczenia; • odsetek pacjentów w każdej kategorii PaGIC-V w okresach leczenia; • odsetek pacjentów z oceną twarzy lub całkowitą oceną bielactwa dokonaną przez pacjenta (wyniki 1 lub 2; odpowiedź PaGIC-V) w skali F-PaGIC-V i T-PaGIC-V (odpowiednio, zakresy od 1 do 7 w skali Likerta); • odsetek pacjentów z bardzo dużą lub znaczną poprawą (wyniki 1 lub 2; odpowiedź PaGIC-V) w skali F-PaGIC-V i T-PaGIC-V (odpowiednio, zakresy od 1 do 7 w skali Likerta); • odsetek pacjentów w każdej kategorii PhGVA, PaGIC-V i zgodności kolorów skóry (doskonałe, bardzo dobre, dobre, słabe lub bardzo słabe) podczas leczenia. 	
<p>NCT04530344 (INCB 18424-308)</p> <p>Kraj: Bułgaria, Kanada, Francja, Niemcy, Holandia, Polska, Hiszpania, Stany Zjednoczone</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Incyte Corporation</p>	<p>RCT, podwójnie zaslepione, 3 fazy 52 tygodnie przedłużonego leczenia po ukończeniu jednego z dwóch głównych badań: TRuE-V1 (NCT04052425) lub TRuE-V2 (NCT04057573)</p> <p><u>Randomizacja w kohorcie A:</u> 1:1</p>	<p><u>Kohorta A:</u> pacjenci, którzy osiągnęli \geq F-VASI90 w 52. tygodniu głównego badania</p> <p><u>Interwencja:</u> ruksolitynib 1,5% 2x na dobę, n=58</p> <p><u>Kontrola:</u> nośnik kremu 2x na dobę, n=58</p> <p>pacjenci, u których nastąpił nawrót choroby (definiowany jako $<$ F-VASI75), kontynuowali otwarte leczenie ruksolitynibem 2xd przez cały pozostały okres badania</p> <p><u>Kohorta B:</u> pacjenci, którzy osiągnęli $<$ F-VASI90 w 52. tygodniu głównego badania</p> <p><u>Interwencja:</u> ruksolitynib 1,5% 2x na dobę n₁=118 (pacjenci z ramienia kontrolnego w badaniu głównym) n₂= 224 (pacjenci z ramienia interwencji w badaniu głównym)</p>	<p><u>Kohorta A:</u></p> <p><u>Pierwszorządowe:</u> Czas do nawrotu (definiowanego jako $<$ F-VASI75)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Czas do utraty odpowiedzi \geq F-VASI90</p> <p><u>Kohorta A i B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy osiągnęli \geq F-VASI50; \geq F-VASI75; \geq F-VASI90; • średni wynik F-VASI w przedłużonym okresie leczenia (od 52 do 104 tygodnia); • zmiana wyniku F-VASI od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu); • procentowa zmiana F-VASI od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu); • odsetek uczestników, którzy osiągnęli \geq T-VASI50; \geq T-VASI75; \geq T-VASI90; 	<ul style="list-style-type: none"> • W obu ramionach kohorty B pacjenci otrzymywali ruksolitynib: <ul style="list-style-type: none"> - 244 pacjentów przez cały okres trwania badań (104 tygodnie), - 118 pacjentów przez 80 tygodni (placebo jedynie przez pierwsze 24 tygodnie badania głównego), a zatem wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie w zakresie skuteczności ruksolitynibu względem placebo. • Niewielka liczebność populacji w kohorcie A. • Niewielka liczebność populacji pediatrycznej. • Badanie sponsorowane przez producenta leku Opzelura. • Wyniki badania zostały opublikowane na stronie clinicaltrials.gov, natomiast nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym. • Dane dla ramienia kontrolnego kohorty A przedstawione na clinicaltrials.gov dotyczą wszystkich pacjentów, którzy zostali

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci obecnie zarejestrowani i otrzymujący leczenie w badaniach TRuE-V1 (NCT04052425) lub TRuE-V2 (NCT04057573) • Tolerancja kremu z ruksolitynibem w badaniu głównym oraz brak obaw dotyczących bezpieczeństwa w ocenie badaczy. • Przestrzeganie (compliance), w ocenie badaczy, protokołu badania głównego. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwałe przerwanie udziału w badaniu głównym z jakiegokolwiek powodu. • Niekontrolowana współistniejąca choroba lub jakikolwiek współistniejący stan, który w opinii badacza zagrażałby bezpieczeństwu uczestnika lub przestrzeganiu (compliance) protokołu. • Ciąża lub karmienie piersią. • Mieszkanie z uczestnikiem jakiegokolwiek badania dotyczącego ruksolitynibu w kremie sponsorowanego przez Incyte. 	<ul style="list-style-type: none"> • średni wynik T-VASI w przedłużonym okresie leczenia; • średnie zajęcie T-BSA; • zmiana zajęcia T-BSA od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu) • procentowa zmiana zajęcia T-BSA od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu); • odsetek uczestników, którzy uzyskali wynik 4 lub 5 w skali VNS; • zmiana wyniku DLQI (od 52 do 104 tygodnia leczenia); • zmiana wyniku CDLQI (od 52 do 104 tygodnia leczenia). 	<p>zrandomizowani do grupy placebo, niezależnie od tego czy w trakcie trwania badania rozpoczęli leczenie ruksolitynibem.</p>

badanie II fazy dotyczyło m. in. ustalania dawki RUX, oprócz analizowanej grupy RUX 1,5% 2 x na dobę badanie obejmowało także trzy inne grupy interwencji: RUX 0,15% 1 x na dobę ITT: n=31, T-VASI: n=22; RUX 0,5% 1 x na dobę ITT: n=31, T-VASI: n=20; RUX 1,5% 1 x na dobę ITT: n=30, T-VASI: n=19

* Subanaliza Ia T-VASI prowadzono dla pacjentów z wyjściowym BSA wynoszącym 20% lub mniej

Skróty: F-PhGVA - Ogólna ocena bielactwa na twarzy (ang. *The facial Physician's Global Vitiligo Assessment*); T-VASI - wskaźnik oceny obszaru bielactwa całego ciała (ang. *total Vitiligo Area Scoring Index*); F-VASI - indeks oceny obszaru bielactwa twarzy (ang. *facial Vitiligo Area Scoring Index*), DLQI - *Dermatology Life Quality Index*, CDLQI - *Children's Dermatology Life Quality Index*, VNS - skala zauważalności bielactwa (ang. *Vitiligo Noticeability Scale*), BSA, powierzchnia ciała dotknięta zmianami (ang. *Body Surface Area*); PaGVA - ogólna ocena bielactwa pacjenta (ang. *Patient's Global Vitiligo Assessment*); PaGIC-V - ogólne wrażenie zmiany u pacjenta – bielactwo nabyte (ang. *Patient Global Impression of Change – Vitiligo*).

7.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Rosmarin 2020 (NCT03099304)

Wyniki badania NCT03099304 wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 24 tygodniu badania osiągnęli:

- F-VASI25 – 54,5% vs 6,3% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=8,73 (95% CI: 2,2; 34,61),
- F-VASI50 (pierwszorzędowy punkt końcowy) – 45% vs 3% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=14,55 (95% CI: 2,04; 103,78),
- F-VASI75 – 45% vs 3% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=20,38 (95% CI: 1,24; 333,95).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 24 tygodniu badania osiągnęli F-VASI90, T-VASI25, T-VASI50, T-VASI75 i T-VASI90 oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali wynik F-PhGVA: 0 (*clear*) lub 1 (*almost clear*).

W badaniu prowadzono również analizę wyników w 52 tyg. leczenia, jednak bez grupy kontrolnej. Dodatkowe wyniki prezentujące wartości procentowe zmian w stosunku do wartości wyjściowych w wynikach F-VASI, T-VASI, F-BSA, T-BSA zostały przedstawione w postaci graficznej w rozdz. 11.4.

Szczegółowe wyniki badania przedstawiono w Tabeli.

Rosmarin 2022

TRuE-V1

Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie różnicę, w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 24 tygodniu badania osiągnęli:

- F-VASI25 – 69,9% vs 30,3% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,3 (95% CI: 1,71; 3,1),
- F-VASI50 – 51,2% vs 16,9% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=3,0 (95% CI: 1,9; 4,8),
- F-VASI75 (pierwszorzędowy punkt końcowy) – 29,8% vs 7,4% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=4,0 (95% CI: 1,9; 8,4),
- F-VASI90 – 15,3% vs 2,2% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=7,3 (95% CI: 1,8; 29,5),
- T-VASI25 – 48,9% vs 23,9% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,05 (95% CI: 1,43; 2,94),
- T-VASI50 – 20,6% vs 5,1% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=4,1 (95% CI: 1,6; 10,5).

Istotną statystycznie różnicę wykazano w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali wynik 4 lub 5 w skali VNS (24,5% vs 3,3% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=7,5 (95% CI: 2,4; 23,5). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 24 tygodniu badania osiągnęli T-VASI75 i T-VASI90.

Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie różnicę, w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 52 tygodniu badania osiągnęli (pacjenci z ramienia kontrolnego od 25 tygodnia otrzymywali RUX):

- F-VASI25 – 89,6% vs 74,4% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=1,2 (95% CI: 1,05; 1,38),
- F-VASI50 – 75,1% vs 51,1% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=1,34 (95% CI: 1,09; 1,65),

- F-VASI75 – 52,6% vs 26,8% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=1,96 (95% CI: 1,33; 2,88),
- F-VASI90 – 32,9% vs 12,2% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,7 (95% CI: 1,46; 5,01),
- T-VASI25 – 77,5% vs 51,1% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=1,38 (95% CI: 1,12; 1,7),
- T-VASI50 – 53,2% vs 32% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=1,68 (95% CI: 1,19; 2,37),
- T-VASI75 – 20,2% vs 9,8% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,07 (95% CI: 1,01; 4,27),

Istotną statystycznie różnicę wykazano w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali wynik 4 lub 5 w skali VNS (39,9% vs 19,5% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,04 (95% CI: 1,27; 3,29).

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 52 tygodniu badania osiągnęli T-VASI90 (pacjenci z ramienia kontrolnego od 25 tygodnia otrzymywali RUX).

TRUE-V2

Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie różnicę, w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 24 tygodniu badania osiągnęli:

- F-VASI25 – 65,3% vs 32,1% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,03 (95% CI: 1,52; 2,72),
- F-VASI50 – 51,4% vs 20,9% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,5 (95% CI: 1,6; 3,7),
- F-VASI75 (pierwszorzędowy punkt końcowy) – 30,9% vs 11,4% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,7 (95% CI: 1,5; 4,9),
- F-VASI90 – 16,3% vs 1,3% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=13,1 (95% CI: 1,9; 90,2)
- T-VASI25 – 50,0% vs 21,1% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,37 (95% CI: 1,61; 3,49),
- T-VASI50 – 23,9% vs 6,8% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=3,5 (95% CI: 1,7; 7,5),
- T-VASI75 – 8,1% vs 1,8% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=4,42 (95% CI: 1,04; 18,7).

Istotną statystycznie różnicę wykazano w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali wynik 4 lub 5 w skali VNS (20,5% vs 4,9% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=4,2 (95% CI: 1,7; 10,2). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 24 tygodniu badania osiągnęli T-VASI90.

Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie różnicę, w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 52 tygodniu badania osiągnęli (pacjenci z ramienia kontrolnego od 25 tygodnia otrzymywali RUX):

- F-VASI50 – 74,0% vs 49,4% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=1,5 (95% CI: 1,18; 1,9),
- F-VASI75 – 48,0% vs 29,6% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=1,62 (95% CI: 1,12; 2,34),
- T-VASI25 – 76,8% vs 53,1% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=1,45 (95% CI: 1,16; 1,8),
- T-VASI50 – 49,2% vs 22% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,21 (95% CI: 1,43; 3,41),
- T-VASI75 – 20,9% vs 8,6% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,42 (95% CI: 1,13; 5,19),

Istotną statystycznie różnicę wykazano w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali wynik 4 lub 5 w skali VNS [32,8% vs 13,6% odpowiednio wśród pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i placebo, RR=2,41 (95% CI: 1,34; 4,35).

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 52. tygodniu badania osiągnęli F-VASI25, F-VASI90 i T-VASI90 (pacjenci z ramienia kontrolnego od 25 tygodnia otrzymywali RUX).

Szczegółowe wyniki w zakresie opisanych powyżej punktów końcowych oraz wyniki dla pozostałych punktów końcowych (odsetek pacjentów z odpowiedzią F-PhGVA, odsetek pacjentów z odpowiedzią T-PhGVA, średnia % zmiana F-BSA) przedstawiono w Tabeli.

EMA 2023 – analiza zbiorcza badań TRuE-V1 oraz TRuE-V2

Ze względu na odrębną analizę badań pierwotnych (TRuE-V1 oraz TRuE-V2), przedstawiono jedynie wyniki zbiorcze (*pooled*) z niniejszych badań, które uwzględniono w Tabeli 13.

Szczegółowe wyniki analizy zbiorczej badań TRuE-V1 oraz TRuE-V2 w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią wyrażoną w poszczególnych skalach z 52-tygodniowego okresu leczenia przedstawiono w Rozdziale 11.5. Analizy w podgrupach dla zbiorczych danych badań TRuE-V1 oraz TRuE-V2 również przedstawiono w Rozdziale 11.5

NCT04530344 (INCB 18424-308)

Badanie zostało zakończone, a jego wyniki zostały opublikowane na stronie *clinicaltrials.gov*, natomiast nie zostały jeszcze opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym.

Kohorta A:

Badanie ukończyło 41 pacjentów (70,69%) w ramieniu placebo i 50 pacjentów (86,21%) w ramieniu ruksolitynibu.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w ChPL w kohorcie A „nawrót nastąpił u 15% pacjentów w grupie ruksolitynibu i u 29% pacjentów w grupie nośnika. W tej ostatniej grupie większość nawrotów (9/16) wystąpiła w ciągu pierwszych 4 miesięcy po zaprzestaniu stosowania ruksolitynibu w kremie. Wśród 16 pacjentów w grupie nośnika, u których nastąpił nawrót i którzy byli ponownie leczeni, ponowne leczenie spowodowało ponowne osiągnięcie F-VASI75 u 12 (75%) pacjentów w medianie 12 tygodni, a osiągnięcie F-VASI90 nastąpiło u 11 (69%) pacjentów w medianie 15 tygodni.”

Wyniki badania (opublikowane na stronie *clinicaltrials.gov*) wskazują na istotne statystycznie korzyści ze stosowania ruksolitynibu w zakresie czasu do nawrotu choroby oraz czasu do utraty odpowiedzi F-VASI90 [odpowiednio HR=0,422 (95% CI: 0,180; 0,990) oraz HR= 0,316 (95% CI: 0,165; 0,606)].

Istotną statystycznie różnicę wykazano w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 104. tygodniu badania osiągnęli T-VASI50 [60,9% vs 89,5% odpowiednio w ramieniu placebo i ruksolitynibu, RR= 1,47 (95% CI: 1,04; 2,08)]. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 104. tygodniu badania osiągnęli F-VASI50, F-VASI75, F-VASI90 oraz T-VASI75 i T-VASI90.

Kohorta B:

Badanie ukończyło 92 pacjentów (77,97%) pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo oraz 173 pacjentów (77,23%) pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib w kremie dwa razy na dobę.

Istotną statystycznie różnicę wykazano w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 104. tygodniu badania osiągnęli:

- F-VASI50 – 69,9% vs 86,4% odpowiednio wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia placebo i ruksolitynibu, RR=1,24 (95% CI: 1,07; 1,43),
- F-VASI75 – 47,3% vs 66,1% odpowiednio wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia placebo i ruksolitynibu, RR= 1,4 (95% CI: 1,1; 1,77) oraz
- T-VASI75 – 18,3% vs 30,5% odpowiednio wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia placebo i ruksolitynibu, RR=1,67 (95% CI: 1,03; 2,71).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 104. tygodniu badania osiągnęli F-VASI90 oraz T-VASI50 i T-VASI90.

Odsetek uczestników, którzy uzyskali wynik 4 lub 5 w skali VNS wynosił 30,1% oraz 43,3% odpowiednio wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia placebo i ruksolitynibu, a różnica była istotna statystycznie [RR=1,44 (95% CI: 1,01; 2,04)].

Szczegółowe wyniki badania NCT04530344 przedstawiono w Tabeli.

Tabela 13. Zestawienie wyników badań pierwotnych w zakresie skuteczności ruksolitynibu (1,5%, BID)

Punkt końcowy	Badania						
	Rosmarin 2020		Rosmarin 2022				EMA 2023 (analiza zbiorcza TRuE-V1 i TRuE-V2)
			TRuE-V1		TRuE-V2		
	24 tyg.	52 tyg.	24 tyg.	52 tyg.	24 tyg.	52 tyg.	24 tyg.
% pacjentów z odpowiedzią F-VAS125, n/N (%)	18/33 (54,5) vs 2/32 (6,3) RR ^Δ =8,73 (95% CI: 2,2; 34,61) p<0,002	23/33 (69,7)	154 ^Δ /221 (69,9) vs 33 ^Δ /109 (30,3) RR ^Δ =2,3 (95% CI: 1,71; 3,1), p<0,001	155 ^Δ /173 (89,6) vs 61 ^Δ /82 (74,4) RR ^Δ = 1,2 (95% CI: 1,05; 1,38), p=0,008	145 ^Δ /222 vs 35 ^Δ /109 RR ^Δ =2,03 (95% CI: 1,52; 2,72), p<0,001	146 ^Δ /177 (82,5) vs 58 ^Δ /81 (71,6) RR ^Δ = 1,15 (95% CI: 0,99; 1,34), p=0,07	-
% pacjentów z odpowiedzią F-VAS150, n/N (%)	15/33 (45) vs 1/32 (3) RR ^Δ =14,55 (95% CI: 2,04; 103,78), p=0,008	19/33 (58)	113/221 (51,2) vs 18/109 (16,9) RR=3,0 (95% CI: 1,9; 4,8), p<0,001	130 ^Δ /173 (75,1) vs 46 ^Δ /82 (51,1) RR ^Δ = 1,34 (95% CI: 1,09; 1,65), p=0,006	114/222 (51,4) vs 23/109 (20,9) RR=2,5 (95% CI: 1,6; 3,7), p<0,001	131 ^Δ /177 (74,0) vs 40 ^Δ /81 (49,4) RR ^Δ = 1,5 (95% CI: 1,18; 1,9), p<0,001	51,7 vs 9,7 OR=4,40 (95% CI: 2,92; 6,65), p<0,0001
% pacjentów z odpowiedzią F-VAS175, n/N (%)	10/33 (30,3) vs 0/32 (0) RR ^Δ =20,38 (95% CI: 1,24; 333,95), p<0,035	17/33 (51,5)	66/221 (29,8) vs 8/109(7,4) RR=4,0 (95% CI: 1,9; 8,4), p<0,001	91 ^Δ /173 (52,6) vs 22 ^Δ /82 (26,8) RR ^Δ = 1,96 (95% CI: 1,33; 2,88), p<0,001	69/222 (30,9) vs 12/109 (11,4) RR=2,7 (95% CI: 1,5; 4,9), p<0,001	85 ^Δ /177 (48,0) vs 24 ^Δ /81 (29,6) RR ^Δ = 1,62 (95% CI: 1,12; 2,34), p=0,01	30,7 vs 9,6 OR=4,17 (95% CI: 2,43; 7,14), p<0,0001
% pacjentów z odpowiedzią F-VAS190, n/N (%)	4/33 (12,1) vs 0/32 (0) RR ^Δ = 8,74 (95% CI: 0,49; 155,96), p=0,141	11/33 (33,3)	34/221 (15,3) vs 2/109 (2,2) RR=7,3 (95% CI: 1,8; 29,5), p=0,004	57 ^Δ /173 (32,9) vs 10 ^Δ /82 (12,2) RR ^Δ = 2,7 (95% CI: 1,46; 5,01), p=0,002	36/222 (16,3) vs 1/109 (1,3) RR=13,1 (95% CI: 1,9; 90,2), p=0,006	49 ^Δ /177 (27,7) vs 13/81 (16,0) RR ^Δ = 1,72 (95% CI: 0,99; 3), p=0,053	16,0 vs 1,9 OR=10,33 (95% CI: 3,31; 32,21), p<0,0001
% pacjentów z odpowiedzią T-VAS125, n/N (%)	8/20 (40,0) vs 0/19 (0) RR ^Δ = 16,19 (95% CI: 1; 262,45), p=0,05	15/20 (75)	108 ^Δ /221 (48,9) vs 26 ^Δ /109 (23,9) RR ^Δ =2,05 (95% CI: 1,43; 2,94), p<0,001	134 ^Δ /173 (77,5) vs 46 ^Δ /82 (51,1) RR ^Δ = 1,38 (95% CI: 1,12; 1,7), p=0,002	111 ^Δ /222 (50) vs 23 ^Δ /109 (21,1) RR ^Δ =2,37 (95% CI: 1,61; 3,49) p<0,001	136 ^Δ /177 (76,8) vs 43 ^Δ /81 (53,1) RR ^Δ = 1,45 (95% CI: 1,16; 1,8), p<0,001	-
% pacjentów z odpowiedzią T-VAS150, n/N (%)	4/20 (20,0) vs 0/19 (0) RR ^Δ = 8,57 (95% CI: 0,49; 149,2), p=0,14	9/20 (45)*	46/221 (20,6) vs 6/109 (5,1) RR=4,1 (95% CI: 1,6; 10,5), p= 0,002	92/173 (53,2) vs 26/82 (32) RR ^Δ = 1,68 (95% CI: 1,19; 2,37), p=0,003	53/222 (23,9) vs 7/109 (6,8) RR=3,5 (95% CI: 1,7; 7,5), p< 0,001	87/177 (49,2) vs 18/81 (22) RR ^Δ = 2,21 (95% CI: 1,43; 3,41), p<0,001	21,9 vs 5,8 OR=4,55 (95% CI: 2,42; 8,58), p<0,0001
% pacjentów z odpowiedzią T-VAS175, n/N (%)	1/20 (5,0) vs 0/19 (0) RR ^Δ =2,86 (95% CI: 0,12; 66,11), p=0,512	3/20 (15)	9 ^Δ /221 vs 2 ^Δ /109 RR ^Δ =2,22 (95% CI: 0,49; 10,1), p=0,302	35 ^Δ /173 (20,2) vs 8 ^Δ /82 (9,8) RR ^Δ = 2,07 (95% CI: 1,01; 4,27), p=0,048	18 ^Δ /222 (8,1) vs 2 ^Δ /109 (1,8) RR ^Δ = 4,42 (95% CI: 1,04; 18,7), p=0,044	37 ^Δ /177 (20,9) vs 7 ^Δ /81 (8,6) RR ^Δ = 2,42 (95% CI: 1,13; 5,19), p=0,023	-
% pacjentów z odpowiedzią T-VAS190, n/N (%)	0/20 (0) vs 0/19 (0)	1/20 (5)	1 ^Δ /221 vs 0/109 RR ^Δ =1,49 (95% CI: 0,06; 36,19), p=0,808	6 ^Δ /173 (3,5) vs 2 ^Δ /82 (2,4) RR ^Δ = 1,42 (95% CI: 0,29; 6,89), p=0,662	2 ^Δ /222 0/109 RR ^Δ =2,47(95% CI: 0,12; 50,93), p=0,559	12 ^Δ /177 (6,8) vs 1 ^Δ /81 (1,2) RR ^Δ = 5,49 (95% CI: 0,73; 41,52), p=0,099	-
Ocena 4 lub 5 w skali VNS, n/N (%)	-	-	54/221 (24,5) vs 4/109 (3,3) RR=7,5 (95% CI: 2,4; 23,5), p<0,001	69 ^Δ /173 (39,9) vs 16 ^Δ /82 (19,5) RR ^Δ = 2,04 (95% CI: 1,27; 3,29), p=0,003	46/222 (20,5) vs 5/109 (4,9) RR=4,2 (95% CI: 1,7; 10,2), p=0,001	58 ^Δ /177 (32,8) vs 11 ^Δ /81 (13,6) RR ^Δ = 2,41 (95% CI: 1,34; 4,35), p=0,003	22,5 vs 4,2 OR=6,52 (95% CI: 3,11; 13,67), p<0,0001
% pacjentów z odpowiedzią F-PhGVA, n/N (%)	3/33 (9) vs 0/32 RR ^Δ = 6,79 (95% CI: 0,36; 126,5), p=0,199	7/33 (21)	52 ^Δ /193 (26,9) vs 11 ^Δ /90 (12,2) RR ^Δ = 2,2 (95% CI: 1,21; 4,02), p=0,01	75 ^Δ /172 (43,6) vs 22 ^Δ /82 (26,8) RR ^Δ = 1,63 (95% CI: 1,09; 2,41), p=0,016	67 ^Δ /194 (34,5) vs 6 ^Δ /98 (6,1) RR ^Δ = 5,64 (95% CI: 2,54; 12,54), p<0,001	74 ^Δ /176 (42,0) vs 23 ^Δ /81 (28,4) RR ^Δ = 1,48 (95% CI: 1,01; 2,18), p=0,047	-
% pacjentów z odpowiedzią T-PhGVA, n/N (%)	-	-	13 ^Δ /193 (6,7) vs 3 ^Δ /90 (3,3) RR ^Δ = 2,02 (95% CI: 0,59; 6,91), p=0,262	18 ^Δ /172 (10,5) vs 9 ^Δ /82 (11,0) RR ^Δ = 0,95 (95% CI: 0,45; 2,03), p=0,902	18 ^Δ /194 (9,3) vs 0 ^Δ /98 (0) RR ^Δ = 18,78 (95% CI: 1,14; 308,47), p=0,04	19 ^Δ /176 (10,8) vs 5 ^Δ /81 (6,2) RR ^Δ = 1,75 (95% CI: 0,68; 4,52), p=0,248	-
Średnia % zmiana F-BSA, % (95% CI)	-	-	-28,9 (95% CI: -33,2; -24,5) vs -9,5 (95% CI: -15,9; -3,2)**	-44,9 vs -32,4	-26,4 (95% CI: -31,5; -21,4) vs -7,0 (95% CI: -14,5; 0,5)**	-41,8 vs -23,5	-27,5 vs -7,9

Punkt końcowy	Badania						
	Rosmarin 2020		Rosmarin 2022				EMA 2023 (analiza zbiorcza TRuE-V1 i TRuE-V2)
			TRuE-V1		TRuE-V2		
	24 tyg.	52 tyg.	24 tyg.	52 tyg.	24 tyg.	52 tyg.	24 tyg.
			LSMD = -19,3 (95%CI: -27,1; -11,6), p<0,001		LSMD= -19,5 (95% CI: -28,5; -10,5), p<0,001**		LSMD=-20,0 (95% CI: -26,22, -13,77), p<0,0001

* w treści publikacji opublikowany został również wynik dla całej populacji ITT w grupie RUX 1,5%, BID wynoszący 36% (12 przypadków na 33 pacjentów)

** LSM (ang. *least-squares mean*), % (95% CI)

^ obliczenia własne Agencji

LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*)

Tabela 14. Wyniki badania NCT04530344 w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu. Przedstawiono wyniki otrzymane w 104 tyg. badania (108 tygodni w przypadku TEAE).

Punkt końcowy	Kohorta A			Kohorta B		
	Nośnik kremu 2xd	1,5% ruksolitynib 2xd	Statystyczna zmiennosc różnic Parametr względny (95% CI), p	Pacjenci pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej nośnik kremu	Pacjenci pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib	Statystyczna zmiennosc różnic Parametr względny (95% CI), p
Czas do nawrotu, mediana (95% CI) [dni]	N=56 NA (238,0; NA) ¹	N=55 NA (NA; NA) ²	HR= 0,422 (95% CI: 0,180; 0,990), p= 0,0414	-	-	-
Czas do utraty odpowiedzi ≥ F-VASI90, mediana (95% CI) [dni]	N=56 195,0 (113,0; 372,0)	N=55 NA (NA; NA) ²	HR= 0,316 (95% CI: 0,165; 0,606), p= 0,0003	-	-	-
Odsetek uczestników, którzy osiągnęli ≥ F- VASI50, n/N % (95% CI)	22^/23 95,7 (78,1; 99,9)	38^/38 100,0 (90,7; 100,0)	RR^=1,05 (95% CI: 0,96; 1,14), p=0,317	65^/93 69,9 (59,5; 79,0)	153^/177 86,4 (80,5; 91,1)	RR^=1,24 (95% CI: 1,07; 1,43), p=0,004
Odsetek uczestników, którzy osiągnęli ≥ F- VASI75, n/N % (95% CI)	22^/23 95,7 (78,1; 99,9)	37^/38 97,4 (86,2; 99,9)	RR^=1,02 (95% CI: 0,92; 1,13), p=0,732	44^/93 47,3 (36,9; 57,9)	117^/177 66,1 (58,6; 73,0)	RR^=1,4 (95% CI: 1,1; 1,77), p=0,006
Odsetek uczestników, którzy osiągnęli ≥ F- VASI90, n/N % (95% CI)	16^/23 69,6 (47,1; 86,8)	35^/38 92,1 (78,6; 98,3)	RR^=1,32 (95% CI: 0,99; 1,76), p=0,054	26^/93 28,0 (19,1; 38,2)	60^/177 33,9 (27,0; 41,4)	RR^= 1,21 (95% CI: 0,82; 1,78), p=0,327
Średni wynik F-VASI, średnia (odchylenie standardowe)	N=23 0,06 (0,109)	N=38 0,04 (0,083)	-	N=93 0,37 (0,493)	N=177 0,21 (0,280)	-
Zmiana wyniku F-VASI od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu), średnia (odchylenie standardowe)	N=23 -0,72 (0,380)	N=38 -0,92 (0,561)	-	N=93 -0,50 (0,557)	N=177 -0,68 (0,514)	-
Procentowa zmiana F-VASI od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu), średnia (odchylenie standardowe)	N=23 -90,53 (17,763)	N=38 -95,86 (7,213)	-	N=93 -56,53 (57,087)	N=177 -73,84 (31,780)	-
Odsetek uczestników, którzy osiągnęli ≥ T- VASI50, n/N % (95% CI)	14^/23 60,9 (38,5; 80,3)	34^/38 89,5 (75,2; 97,1)	RR^= 1,47 (95% CI: 1,04; 2,08), p=0,029	51^/93 54,8 (44,2; 65,2)	113^/177 63,8 (56,3; 70,9)	RR^=1,16 (95% CI: 0,94; 1,44), p=0,166
Odsetek uczestników, którzy osiągnęli ≥ T- VASI75, n/N % (95% CI)	9^/23 39,1 (19,7; 61,5)	21^/38 55,3 (38,3; 71,4)	RR^=1,41 (95% CI: 0,79; 2,53), p=0,247	17^/93 18,3 (11,0; 27,6)	54^/177 30,5 (23,8; 37,9)	RR^=1,67 (95% CI: 1,03; 2,71), p=0,038
Odsetek uczestników, którzy osiągnęli ≥ T- VASI90, n/N % (95% CI)	5^/23 21,7 (7,5; 43,7)	9^/38 23,7 (11,4; 40,2)	RR^=1,09 (95% CI: 0,42; 2,85), p=0,862	3^/93 3,2 (0,7; 9,1)	17^/177 9,6 (5,7; 14,9)	RR^=2,98 (95% CI: 0,9; 9,9) p=0,075
Średni wynik T-VASI, średnia (odchylenie standardowe)	N=23 2,86 (3,269)	N=38 1,54 (1,227)	-	N=93 4,00 (4,208)	N=177 2,92 (2,061)	-
Zmiana wyniku T-VASI od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu), średnia (odchylenie standardowe)	N=23 -3,05 (2,156)	N=38 -4,48 (1,702)	-	N=93 -2,71 (3,479)	N=177 -3,84 (2,151)	-
Procentowa zmiana T-VASI od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu), średnia (odchylenie standardowe)	N=23 -58,38 (35,533)	N=38 -74,66 (17,727)	-	N=93 -45,52 (41,968)	N=177 -56,96 (27,409)	-
Średnie zajęcie F-BSA	N=23 0,13 (0,154)	N=38 0,15 (0,181)	-	N=93 0,62 (0,602)	N=177 0,47 (0,509)	-
Zmiana zajęcia F-BSA od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu)	N=23 -0,70 (0,400)	N=38 -0,93 (0,716)	-	N=93 -0,39 (0,604)	N=177 -0,54 (0,548)	-
Procentowa zmiana zajęcia F-BSA od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu)	N=23 -82,87 (23,245)	N=38 -84,09 (22,920)	-	N=93 -35,82 (52,646)	N=177 -52,85 (32,983)	-
Średnie zajęcie T-BSA	N=23 4,56 (4,156)	N=38 2,93 (2,301)	-	N=93 5,91 (4,475)	N=177 5,07 (2,699)	-
Zmiana zajęcia T-BSA od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu)	N=23 -2,18 (2,723)	N=38 -3,72 (2,075)	-	N=93 -1,52 (3,672)	N=177 -2,42 (2,307)	-

Procentowa zmiana zajęcia T-BSA od wartości wyjściowej (baseline w 52 tygodniu)	N=23 -40,84 (40,076)	N=38 -57,40 (27,898)	-	N=93 -24,26 (42,193)	N=177 -32,96 (29,907)	-
Odsetek uczestników, którzy uzyskali wynik 4 lub 5 w skali VNS, n/N % (95% CI)	13 ¹ /23 56,5 (34,5; 76,8)	19 ¹ /38 50,0 (33,4; 66,6)	RR ² =0,88 (95% CI: 0,55; 1,43), p=0,616	28 ¹ /93 30,1 (21,0; 40,5)	77 ¹ /178 43,3 (35,9; 50,9)	RR ² =1,44 (95% CI: 1,01; 2,04), p=0,044
Zmiana wyniku DLQI (od 52 do 104 tygodnia leczenia), średnia (odchylenie standardowe)	N=21 0,57 (2,135)	N=35 -0,40 (1,538)	-	N=89 -0,48 (2,277)	N=158 -0,06 (2,813)	-
Zmiana wyniku CDLQI (od 52 do 104 tygodnia leczenia), średnia (odchylenie standardowe)	N=2 -0,50 (0,707)	N=3 -0,67 (1,155)	-	N=4 -1,25 (1,893)	N=20 -0,20 (4,086)	-
Liczba uczestników z TEAE, n/N (%)	A: 21/58 (36,2%) B: 3/23 (13%)	32/58 (55,2%)	RR ² =1,52 (95% CI: 1,01; 2,3), p=0,046	59/118 (50%)	114/224 (50,9%)	RR ² =1,02 (95% CI: 0,82; 1,27), p=0,876

¹-brak możliwości oszacowania mediany oraz górnego przedziału ufności ze względu na zbyt małą liczbę uczestników, u których wystąpił nawrót choroby

²-brak możliwości oszacowania mediany, dolnego oraz górnego przedziału ufności ze względu na zbyt małą liczbę uczestników, u których wystąpił wskazany punkt końcowy

A – pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej nośnik kremu

B- pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej nośnik kremu, u których nastąpił nawrót choroby (definiowany jako < F-VASI75) i kontynuowali otwarte leczenie ruksolitynibem 2xd

[^] obliczenia własne Agencji

Skróty: BSA - powierzchnia ciała dotknięta zmianami (ang. *body surface area*); CDLQI - *Children's Dermatology Life Quality Index*; DLQI - *Dermatology Life Quality Index*; F-BSA – (ang. *facial body surface area*); F-VASI - indeks oceny obszaru bielactwa twarzy (ang. *facial Vitiligo Area Scoring Index*); VNS - *Vitiligo Noticeability Scale*; T-BSA (ang. *total body surface area*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; (ang. *treatment emergent adverse events*); T-VASI - wskaźnik oceny obszaru bielactwa całego ciała (ang. *total Vitiligo Area Scoring Index*);

Analiza bezpieczeństwa w RCTs

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w 3 badaniach RCT dla poszczególnych kategorii obejmujących zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*, TRAE) w zależności od badania przedstawione zostały w różnych okresach leczenia tj. 0-24 tyg., 25-52 tyg. lub 0-52 tyg. W każdym z badań u większości pacjentów w ciągu 52 tyg. leczenia zaobserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAE). Największy odsetek pacjentów z TEAE zaobserwowano w badaniu II fazy opisanym w publikacji Rosmarin 2020, w którym TEAE wystąpiły u 70% pacjentów, natomiast w badaniach TRuE-V1 i TRuE-V2 TEAE odpowiednio 54,8% i 62,3% (Tabela 15). Do najczęściej występujących TEAE (innymi niż Covid-19, który nie został uznany za istotny w trakcie stosowania RUX) można zaliczyć infekcje górnych dróg oddechowych (Rosmarin 2020: 9%), trądzik (Rosmarin 2020: 18%), trądzik w miejscu aplikacji (TRuE-V1: 6,3% i TRuE-V2: 6,6%), świąd (Rosmarin 2020: 9%), świąd w miejscu aplikacji (TRuE-V1: 5,4% i TRuE-V2: 5,3%), ból głowy (TRuE-V2: 6,1%).

AEs raportowano w badaniach TRuE-V1 i TRuE-V2, a częstość ich występowania była większa w pierwszych 24 tyg. leczenia, niż w okresie 25-52 tyg. W okresie podwójnego zaślepienia próby zdarzenia niepożądane były głównie łagodne lub umiarkowane i wystąpiły u 45,7% (TRuE-V1) i 50,0% (TRuE-V2) pacjentów w grupie leczonej RUX, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: trądzik i świąd w miejscu aplikacji.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tyg. leczenia w badaniach Rosmarin 2020, TRuE-V1 i TRuE-V2 wystąpiły odpowiednio u 3%, 3,2% oraz 1,8% badanych.

Najczęściej występującymi TEAE oraz TRAE związanymi z leczeniem (w tym zdarzenia w miejscu aplikacji kremu) były trądzik, świąd i złuszczenia naskórka. Łącznie we wszystkich badaniach 3 pacjentów przerwało leczenie z uwagi na zdarzenia niepożądane (1 pacjent w trakcie badania TRuE-V1 i 2 pacjentów TRuE-V2). W żadnym z prowadzonych badań nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela 15. Zestawienie występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie przeprowadzonych badań RCT

Badanie		Rosmarin 2020	TRuE-V1		TRuE-V2	
Zdarzenia niepożądane (AE)						
Okres leczenia, tyg.		52	0-24	25-52	0-24	25-52
Liczba pacjentów, n		33	221	193	228	199
Liczba pacjentów z AE, n (%)		-	101 (45,7)	65 (33,7)	114 (50,0)	82 (41,2)
Najczęstsze AE, n (%)	Covid-19	-	3 (1,4)	11 (5,7)	10 (4,4)	9 (4,5)
	Trądzik w miejscu aplikacji	-	13 (5,9)	1 (0,5)	13 (5,7)	3 (1,5)
	Zapalenie nosogardzieli	-	9 (4,1)	3 (1,6)	10 (4,4)	4 (2,0)
	Ból głowy	-	6 (2,7)	3 (1,6)	11 (4,8)	6 (3,0)
	Świąd w miejscu aplikacji	-	11 (5,0)	1 (0,5)	12 (5,3)	0
	infekcje górnych dróg oddechowych	-	6 (2,7)	2 (1,0)	7 (3,1)	0
	Zapalenie zatok	-	4 (1,8)	3 (1,6)	6 (2,6)	0
	Zapalenie skóry w miejscu aplikacji	-	3 (1,4)	1 (0,5)	1 (0,4)	5 (2,5)
	Wysypka w miejscu aplikacji	-	5 (2,3)	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,5)
	Opryszczka jamy ustnej	-	2 (0,9)	2 (1,0)	3 (1,3)	0
	Infekcje dróg moczowych	-	5 (2,3)	1 (0,5)	1 (0,4)	2 (1,0)
	Trądzik	-	2 (0,9)	0	1 (0,4)	2 (1,0)
	Gorączka	-	1 (0,5)	0	5 (2,2)	1 (0,5)
	Złuszczenie naskórka w miejscu aplikacji	-	0	0	5 (2,2)	0
	Niedoczynność tarczycy	-	0	1 (0,5)	2 (0,9)	0
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)						
Liczba pacjentów z TRAE, n (%)		10 (30)	38 (17,2)	7 (3,6)	28 (12,3)	12 (6,0)
Najczęstsze TRAE, n (%)	Trądzik w miejscu aplikacji	6 (18)	12 (5,4)	1 (0,5)	10 (4,4)	3 (1,5)
	Świąd w miejscu aplikacji	1 (3)	11 (5,0)	0	10 (4,4)	0
	Świąd	2 (6)	-	-	-	-
	Złuszczenie naskórka w miejscu aplikacji	--	0	0	5 (2,2)	0

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), n (%)	-	6 (2,7)	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (1,0)
Liczba pacjentów z SAE prowadzącymi do przerwania leczenia, n (%)	-	1 (0,5)	0	1 (0,4)	1 (0,5)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w okresie 52 tyg. leczenia					
Liczba pacjentów, n	33	221	228		
Liczba pacjentów z TEAE, n (%)	23 (70)	121 (54,8)	142 (62,3)		
Najczęstsze TEAE, n (%)	COVID-19		14 (6,3)	19 (8,3)	
	Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	1 (3)	-	-	
	Infekcja górnych dróg oddechowych	3 (9)	8 (3,6)	7 (3,1)	
	Trądzik w miejscu aplikacji	-	14 (6,3)	15 (6,6)	
	Trądzik	6 (18)	-	-	
	Świąd w miejscu aplikacji	1 (3)	12 (5,4)	12 (5,3)	
	Świąd	3 (9)	-	-	
	Ból głowy	2 (6)	8 (3,6)	14 (6,1)	
	Zapalenie zatok	2 (6)	7 (3,2)	6 (2,6)	
	Zapalenie nosogardzieli	-	12 (5,4)	14 (6,1)	
	Zapalenie skóry w miejscu aplikacji	-	4 (1,8)	6 (2,6)	
	Wysypka w miejscu aplikacji	-	6 (2,7)	3 (1,3)	
	Infekcja dróg moczowych	-	6 (2,7)	3 (1,3)	
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	-	2 (0,9)	6 (2,6)	
	Nadciśnienie	-	1 (0,5)	6 (2,6)	
	Gorączka	-	1 (0,5)	5 (2,2)	
	Złuszczenie naskórka w miejscu aplikacji	-	0	5 (2,2)	
	Kaszel		0	5 (2,2)	
Liczba pacjentów z ciężkimi TEAE	1 (3)	7 (3,2)	4 (1,8)		
Liczba pacjentów TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia	0	1 (0,5)	2 (0,9)		

Skróty: AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), TEAE – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*), TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

Wyniki badania NCT04530344 wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie TEAE w kohorcie A. TEAE wystąpiły u 36,2% pacjentów otrzymujących sam nośnik oraz u 55,2% pacjentów otrzymujących ruksolitynib [RR=1,52 (95% CI: 1,01; 2,3)]. W kohorcie B różnica nie była istotna statystycznie. TEAE wystąpiły u 50% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia placebo oraz u 50,9% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu. SAE wystąpiły u 2,62% uczestników (12/458) badania NCT04530344. Wszystkie SAE wystąpiły u pacjentów stosujących ruksolitynib (2,84%, 12/423), nie odnotowano żadnego SAE u pacjentów stosujących placebo (0/58).

7.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 28.02.2024 r. dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Opzelura (ruksolitynib) zidentyfikowano 1 badanie RWE (ang. *real world evidence* – dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej) Hu 2024, dotyczące bezpieczeństwa stosowania kremu Opzelura w pierwszym roku po dopuszczeniu do obrotu.

Ponadto przeszukano strony EMA, FDA oraz WHO w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii. Zidentyfikowano dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa terapii lekiem Opzelura oraz substancji czynnej ruksolitynib pochodzące z międzynarodowej oraz europejskiej bazy danych

zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.4.1. Badanie RWE (Hu 2024)

Hu 2024	
Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w kremie, obejmująca prawie 14 000 pacjentolat leczenia w pierwszym roku po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Analizę przeprowadzono na podstawie globalnej bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa Incyte (21 września 2021 r. - 20 września 2022 r.) i amerykańskiego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (stan na 30 września 2022 r.) Bazy zostały przeszukane pod kątem otrzymanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla kremu z ruksolitynibem.</p> <p>Zgłoszenia były przesyłane przez pracowników służby zdrowia lub pacjentów do Incyte, w celu włączenia ich do baz danych firmy dotyczących bezpieczeństwa lub bezpośrednio do FDA. Oceny dokonywano na podstawie informacji udostępnionych przez osobę przesyłającą zgłoszenie.</p> <p><u>Według FDA zdarzenia niepożądane</u> to nieprzewidziane doświadczenia lub skutki uboczne związane ze stosowaniem leku, niezależnie od tego, czy uznano je za związane z produktem. <u>Ciężkie zdarzenia niepożądane</u> zostały zdefiniowane przez FDA jako zdarzenia, które skutkowały śmiercią, hospitalizacją, niepełnosprawnością lub trwałym uszkodzeniem zdrowia pacjenta lub były innym poważnym zdarzeniem, które zagrażało życiu pacjenta i wymagało interwencji medycznej lub chirurgicznej.</p> <p><u>Lista ważnych zdarzeń medycznych (IME, ang. Important Medical Events)</u> Europejskiej Agencji Leków obejmuje te zdarzenia niepożądane, które należy uznać za poważne do celów sprawozdawczości regulacyjnej, niezależnie od sposobu ich zgłoszenia.</p> <p><u>Do zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. Adverse Events of Special Interest)</u> na podstawie tych zidentyfikowanych dla doustnego inhibitora JAK tofacytynibu, zaliczają się: poważne zakażenia, poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, zakrzepica, śmiertelność i nowotwory. Inne zgłoszenia dotyczące sytuacji szczególnych zostały wyłączone ze szczegółowej analizy.</p>	<p><u>Ekspozycja (ang. exposure) po wprowadzeniu produktu do obrotu</u> Całkowitą ekspozycję na krem z ruksolitynibem po wprowadzeniu do obrotu w pierwszym roku rejestracji oszacowano na 13 833 pacjentolat leczenia.</p> <p><u>Zgłoszenie pojedynczego przypadku zagrożenia bezpieczeństwa (ICSR, ang. individual case safety report)</u> Zidentyfikowano łącznie 294 zgłoszenia dotyczące pojedynczych przypadków zagrożenia bezpieczeństwa w wyniku zastosowania kremu z ruksolitynibem po wprowadzeniu go do obrotu. Niewiele ICSRs zostało potwierdzonych przez pracownika służby zdrowia, tj. pielęgniarkę, farmaceutę lub lekarza (24,8%), a większość z nich została zgłoszona przez pacjentów (75,2%).</p> <p><u>Zdarzenia</u> Zidentyfikowano łącznie 589 zdarzeń dotyczących stosowania ruksolitynibu w kremie. Tylko 4 (0,7%) zdarzenia zostały zakwalifikowane jako ciężkie zdarzenia niepożądane (żadne ze zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do zgonu pacjenta). Spośród 589 zdarzeń, 329 (55,9%) określono jako zdarzenia w sytuacjach szczególnych (ang. special situation events), a 260 (44,1%) zdarzenia niepożądane.</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane</u> Najczęściej (>2%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból w miejscu aplikacji (16%), atopowe zapalenie skóry (15%) podrażnienie skóry (15%), zadrapania (14%) i pogorszenie stanu zdrowia (13%). Zdarzenia związane z AZS i pogorszeniem stanu zdrowia dotyczyły głównie brak poprawy lub pogorszenie choroby podstawowej, z powodu której pacjent był leczony. Reakcje w miejscu aplikacji obejmowały ból w miejscu aplikacji, podrażnienie skóry i zadrapania.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężkie zdarzenia niepożądane W analizowanym okresie zgłoszono 4 ciężkie zdarzenia niepożądane: rak skóry (n = 2), zapalenie osierdzia (n = 1) i małopłytkowość (n = 1). Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zawierało wystarczających informacji do oceny możliwego związku ze stosowaniem ruksolitynibu w kremie (tj. brakowało kluczowych informacji, tj. czas leczenia i wystąpienia zdarzeń niepożądanych, historia choroby pacjenta lub jednocześnie przyjmowane przez pacjenta innych leków). Jedynie zgłoszenie o zapaleniu osierdzia zostało potwierdzone medycznie i zostało od razu zakwalifikowane jako ciężkie AE, ponieważ skutkowało hospitalizacją. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI) Podczas stosowania ruksolitynibu w kremie zgłoszono dwa ICSRs związane z rakiem skóry, które początkowo zostały zakwalifikowane jako nieciężkie, ale w późniejszym czasie Incyte, na podstawie kryteriów EMA, zmieniło ich status na ciężkie. Zdarzenia nie zostały potwierdzone medycznie, nie przedstawiono historii choroby i/lub chorób współistniejących pacjenta, nie przedstawiono również oceny diagnostycznej, w tym wyników biopsji skóry i ostatecznej diagnozy a pomimo wielokrotnych prób obserwacji, raporty nie zawierały wystarczających informacji do medycznej oceny i potwierdzenia powiązania tych zdarzeń z zastosowaniem kremu z ruksolitynibem. Baza danych amerykańskiego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) W bazie danych FAERS odnaleziono siedem ICSRs, z których trzy były zakwalifikowane jako ciężkie i opisywały te same zdarzenia, które zostały zarejestrowane w bazie danych Incyte (zapalenie osierdzia, małopłytkowość i raka skóry). Pozostałe zdarzenia zakwalifikowane jako inne niż ciężkie to biegunka, osłabienie i wymioty, nadwrażliwość na lek, złuszczenie się skóry i egzema oraz zaburzenia widzenia, wysypka, świąd, stosowanie produktu w niezatwierdzonych wskazaniach, zaburzenia czynności jajników, uczucie pieczenia skóry i pokrzywka w miejscu aplikacji (w przypadku opisującym jednoczesne stosowanie dupilumabu i ruksolitynibu w kremie).

Wnioski autorów: Ciężkie zdarzenia niepożądane zidentyfikowane w czasie leczenia doustnymi inhibitorami JAK nie były zgłaszane podczas stosowania ruksolitynibu w kremie w pierwszym roku po dopuszczeniu leku do obrotu. Dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają, że ruksolitynib w kremie jest dobrze tolerowany, bez znaczących ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych i z niską częstością występowania reakcji w miejscu aplikacji. W celu potwierdzenia powyższych ustaleń wymagane są dane długoterminowe.

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*), AESI – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*), AZS – atopowe zapalenia skóry, EMA – Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*), FAERS – system raportowania zdarzeń niepożądanych, (*FDA Adverse Event Reporting System*), FDA – Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*), ICSR – zgłoszenie pojedynczego przypadku zagrożenia bezpieczeństwa (ang. *individual case safety report*), IME – ważne zdarzenie medyczne (ang. *Important Medical Event*).

7.4.2. Informacje na podstawie EMA (European Medicines Agency)

Informacje na podstawie ChPL

Nieczerniakowy rak skóry (ChPL – 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

Według informacji zwartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego u pacjentów leczonych miejscowo ruksolitynibem zgłaszano przypadki nieczerniakowego raka skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC), głównie raka podstawnokomórkowego. U większości z tych pacjentów występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsza fototerapia lub wcześniejszy przypadek NMSC. Nie ustalono związku przyczynowego z miejscowym stosowaniem ruksolitynibu. Okresowe badanie skóry jest zalecane u wszystkich pacjentów, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

Bezpieczeństwo stosowania leku oceniano przede wszystkim w kluczowych badaniach, prowadzonych przez okres do jednego roku (TRuE-V1 i TRuE-V2). W długoterminowym badaniu dodatkowym udział wzięło 458 pacjentów, którzy ukończyli jedno z ww. badań a bezpieczeństwo stosowania w okresie do 2 lat było zgodne z profilem odnotowanym w kluczowych badaniach. Najczęstszym działaniem niepożądanym ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) jest trądzik w miejscu stosowania (5,8%). [ChPL Opzelura]

EPAR (European Public Assessment Report)

Zintegrowana baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku obejmowała 11 badań (INCB 18424-102 (tylko kohorty 1 i 2), -201, -202, -203, -204, -206, -211, -303, 304, -306 i -307) oraz dane 2 620 uczestników. Ogółem 2 263 uczestników co najmniej raz zastosowało krem z ruksolitynibem 1,5%, w tym dane dla 1824 uczestników zostały uwzględnione w badaniach wtórnych (*pooled studies*), 41 uczestników z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry i 398 zdrowych uczestników w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku na skórę.

Podstawową analizę bezpieczeństwa kremu z ruksolitynibem oparto na zbiorczych wynikach badań III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (z grupą kontrolną otrzymującą nośnik kremu) podczas 24-tygodniowego okresu obserwacji (INCB 18424-306 i -307). [EPAR]

Zbiorcze wyniki

The Phase 3 Vitiligo Vehicle-Controlled Population – grupa obejmująca 673 uczestników zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grup otrzymujących 2 razy dziennie ruksolitynib 1,5% w kremie lub nośnik kremu. 88 % uczestników ukończyło leczenie podczas 24-tygodniowego okresu podwójnie ślepej próby a 12 % przerwało leczenie. Po dodaniu danych z badania III fazy dotyczącego leczenia do 52 tyg. dane dotyczące ekspozycji obejmowały pacjentów otrzymujących nośnik kremu, którzy od 24. tygodnia zaczęli stosować ruksolitynib w kremie, oraz pacjentów, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ruksolitynib w kremie i kontynuowali leczenie.

The Phase 2/3 Vitiligo Population – grupa obejmująca 830 uczestników z trzech badań (INCB 18424-211, 306 i 307). W momencie odcięcia danych 256 uczestników (31%) kontynuowało leczenie w dodatkowym długoterminowym badaniu (INCB 18424-308), 299 uczestników (36%) zakończyło leczenie, a 275 uczestników (33%) przedwcześnie przerwało leczenie badanym lekiem.

The All Ruxolitinib Cream Population – krem z ruksolitynibem oceniano również w innych chorobach niż bielactwo nabyte, tj. atopowe zapalenie skóry, łuszczyca i łysienie plackowate. Populacja wszystkich pacjentów stosujących krem z ruksolitynibem obejmowała 2 579 uczestników. Spośród 1 750 uczestników, którzy co najmniej raz zastosowali ruksolitynib w postaci 1,5% kremu dwa razy dziennie, 828 uczestników było leczonych ruksolitynibem

w postaci 1,5% kremu 2 x dziennie przez ≥ 52 tygodnie, a 76 uczestników było leczonych ruksolitynibem w postaci 1,5% kremu 2xd przez ≥ 104 tygodnie. [EPAR]

Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

W zbiorczych danych (*pooled data*) z badań dotyczących leczenia bielactwa nabytego z grupą kontrolną otrzymującą nośnik kremu, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie leczonej ruksolitynibem w kremie niż w grupie otrzymującej nośnik kremu. W żadnej grupie nie wystąpiły ciężkie TEAEs (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*) u >1 uczestnika. Nie odnotowano również żadnych zgonów.

W zbiorczych danych w grupie *Phase 3 Vitiligo Vehicle-Controlled Population* dotyczących przedłużonego leczenia bielactwa nabytego, nowe przypadki ciężkich TEAEs w grupie pacjentów leczonych kremem z ruksolitynibem, która wcześniej otrzymywała nośnik kremu obejmowały: zapalenie wyrostka robaczkowego, zwichnięcie stawu, rak gruczołu krokowego, natomiast w grupie kontynuującej leczenie ruksolitynibem w kremie: nadwrażliwość, rhabdmioliza, rak brodawkowy tarczycy i podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego.

W zbiorczych danych w grupie *All Ruxolitinib Cream Population*, łącznie 69 uczestników (2,7%) doświadczyło ≥ 1 ciężkiego TEAEs. U 1 uczestnika w grupie leczonej ruksolitynibem w kremie 1,5% dwa razy dziennie wystąpiła kamica żółciowa, która została zakwalifikowana jako ciężkie TEAE i została uznana przez badacza za zdarzenie związane z badanym lekiem. W przypadku większości zdarzeń objawy ustąpiły i nie spowodowały zmian w leczeniu. Ciężkie zdarzenia, które wystąpiły u > 1 uczestnika w grupie leczonej ruksolitynibem w kremie obejmowały: zapalenie płuc u 4 uczestników, kamice żółciową u 3 uczestników oraz udar mózgu, zamknięcie tętnicy wieńcowej, raka prostaty i posocznice po 2 pacjentów w każdym zdarzeniu. Pacjenci, którzy doświadczyli ww. zdarzeń powrócili do zdrowia, z wyjątkiem 1 pacjenta z udarem mózgu i 2 pacjentów, u których zdiagnozowano raka prostaty. [EPAR]

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Działania niepożądane związane z leczeniem inhibitorami JAK, w tym doustnym ruksolitynibem, zostały uznane za zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu. Zdarzenia te obejmują: cytopenie (erytopenia, małopłytkowość i neutropenia), ryzyko zakażeń (np. półpaścem), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz występowanie nieczerniakowych nowotworów skóry (NMSC, ang. nonmelanoma skin cancers). Poważne zakażenia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, poważne niepożądane zdarzenia sercowe i nowotwory złośliwe są uważane za zagrożenie dla bezpieczeństwa stosowania doustnych inhibitorów JAK w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych. Analiza stężenia lipidów we krwi u pacjentów leczonych inhibitorami JAK wykazała niską częstość występowania zdarzeń związanych z podwyższonym stężeniem lipidów i nie zidentyfikowała żadnych klinicznie istotnych zmian w wartościach laboratoryjnych. W związku z tym nie mierzono stężenia lipidów pacjentom z grupy *Phase 3 Vitiligo Vehicle-Controlled Population* w badaniach dotyczących skuteczności leczenia bielactwa nabytego ruksolitynibem w kremie. Wnioskodawca uznał, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych spowodowanych narażeniem ogólnoustrojowym po podaniu miejscowym zastosowaniu kremu z ruksolitynibem jest niskie. [EPAR]

Nieczerniakowe nowotwory skóry (NMSC)

W grupie pacjentów *All Ruxolitinib Cream Population* (n=2 579), u 11 osób wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z nieczerniakowymi nowotworami skóry (stwierdzono 6 nowotworów podstawnokomórkowych, 5 nowotworów płaskonabłonkowych oraz chorobę Bowena u jednej osoby). W grupie pacjentów *Phase 2/3 Vitiligo Population* z rozpoznaniem bielactwa nabytego częstość występowania nieczerniakowych nowotworów skóry wynosiła 0,5% (4 z 767) w grupie leczonej kremem z ruksolitynibem i 0,4% (1 z 256) w z grupie otrzymującej nośnik kremu. [EPAR]

Nowotwory złośliwe

Analiza występowania nowotworów złośliwych na podstawie danych pacjentów z grup *Phase 3 Vehicle-Controlled Vitiligo Population*, danych z przedłużenia leczenia do 52 tygodnia, *Phase 2/3 Vitiligo Population* dotyczących leczenia bielactwa nabytego wykazała niską częstość występowania nowotworów złośliwych i brak różnic między grupami. W zbiorczych danych z badań 2/3 fazy dotyczących bezpieczeństwa, nowotwory inne niż NMSC wystąpiły u 1 uczestnika (0,4%) w grupie kontrolnej otrzymującej nośnik kremu i u 10 uczestników (1,3%) w grupie leczonej 1,5% ruksolitynibem w kremie. Zidentyfikowane zdarzenia to: rak piersi, gruczolak jelita grubego, rak jajnika, naczyniak krwionośny, tłuszczak, znamiona melanocytowe, rak brodawkowy tarczycy, guz przysadki mózgowej i rak prostaty. [EPAR]

W podrozdziale raportu *Plan Zarządzania Ryzykiem* podsumowano kwestie bezpieczeństwa. Wskazano, że nie ma poważnego zidentyfikowanego ryzyka związanego ze stosowaniem leku Opzelura. Przy poważnych potencjalnych zagrożeniach wskazano nieczerniakowego raka skóry przy długotrwałym stosowaniu leku oraz

toksyczność leku dla zarodka i płodu. Zauważono również, że brakuje informacji na temat zaburzeń wzrostu i rozwoju kości u dzieci i młodzieży <18 r.ż związanych ze stosowaniem leku Opzelura. [EPAR]

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports (EDSADRR)

W europejskiej bazie danych dotyczącej zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków zidentyfikowano 82 działania niepożądane, które odnotowano w czasie stosowania leku **Opzerula**. Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA w tabeli poniżej.

Tabela 16. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.03.2024 r.) [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Liczba przypadków
Choroby krwi i układu chłonnego	2
Choroby serca	7
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1
Choroby ucha i błędnika	0
Choroby endokrynologiczne	2
Choroby oka	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	20
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	3
Infekcje i choroby pasożytnicze	11
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	14
Odchylenia w parametrach badań	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Choroby układu nerwowego	8
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	1
Kwestie związane z produktem	8
Choroby psychiczne	4
Choroby nerek i układu moczowego	3
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0
Choroby układu rozrodczego i piersi	8
Choroby skóry i tkanki podskórnej	26
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	1
Choroby naczyniowe	3
Łącznie	82

7.4.3. Informacje na postawie WHO (VigiAccess)

W międzynarodowej bazie dotyczącej zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO, Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania **substancji czynnej ruksolitynib** (bez określenia postaci leku oraz wskazań, w których był stosowany). Zidentyfikowano

łącznie 57 900 zgłoszeń obejmujących 72 251 przypadków zdarzeń niepożądanych, które zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych według MedDRA w tabeli poniżej.

Tabela 17. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.03.2024 r.) [vigiaccess.org]

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Liczba przypadków
Choroby krwi i układu limfatycznego	9 119
Choroby serca	2 074
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	143
Choroby ucha i błędnika	658
Choroby endokrynologiczne	187
Choroby oka	1 281
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 814
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	20 437
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1 030
Choroby układu odpornościowego	1 213
Infekcje i choroby pasożytnicze	9 471
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	19 210
Odchylenia w parametrach badań	14 997
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 131
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 250
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4 366
Choroby układu nerwowego	7 931
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	9
Kwestie związane z produktem	2 208
Choroby psychiczne	2 899
Choroby nerek i układu moczowego	2 144
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	369
Choroby układu rozrodczego i piersi	5 552
Choroby skóry i tkanki podskórnej	5 829
Zaburzenia społeczne	221
Procedury chirurgiczne i medyczne	823
Choroby naczyniowe	2 779
Łącznie	132 145

7.4.4. Informacje na podstawie FDA

Według informacji odnalezionych na stronie FDA najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Opzelura to trądzik oraz swędzenie w miejscu nałożenia, przeziębienie, ból głowy, zakażenie układu moczowego, zaczerwienienie w miejscu nałożenia/aplikacji i gorączka. Nie zaleca się stosowania leku Opzelura w skojarzeniu z lekami biologicznymi, innymi inhibitorami JAK lub silnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna lub cyklosporyna. U pacjentów leczonych inhibitorami JAK z powodu stanów zapalnych zaobserwowano poważne zakażenia, śmiertelność, występowanie nowotworów złośliwych, poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe i zakrzepicę. [FDA]

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnego na stronie FDA przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Opzelura. W przypadku pacjentów leczonych z powodu atopowego zapalenia skóry najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 1\%$) były przeziębienie, biegunka, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha, zwiększona liczba

eozynofilów we krwi, pokrzywka, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie migdałków i katar. W przypadku pacjentów leczonych z powodu bielactwa nabytego niesegmentalnego najczęstsze działania niepożądane (częstość występowania $\geq 1\%$) to trądzik w miejscu aplikacji, świąd w miejscu nałożenia, przeziębienie, ból głowy, zakażenie układu moczowego, rumień w miejscu nałożenia i gorączka. [FDA Highlights of Prescribing Information]

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 22.03.2024 r.) w okresie od 2022 do 2024 r. odnotowano łącznie 1 195 zdarzeń, które wystąpiły po zastosowaniu leku Opzelura (w tym 59 przypadków ciężkich oraz 2 zgony). Do najczęstszych (>2%) zdarzeń niepożądanych należały: ból w miejscu aplikacji (n=28; 2,34%), wysypka (n=32; 2,68%), świąd (n=49, 4,10%), bielactwo nabyte (n=51; 4,27%), atopowe zapalenie skóry (n=74; 6,19%). Nie przedstawiono danych dotyczących zdarzeń związanych ze stosowaniem leku poza wskazaniami rejestracyjnymi i innych szczególnych sytuacji związanych ze stosowaniem leku. [FAERS]

Podsumowanie

Do analizy włączono 1 badanie RWE (Hu 2024), dotyczące bezpieczeństwa stosowania kremu Opzelura w pierwszym roku po dopuszczeniu go do obrotu. Ponadto zidentyfikowano dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii na stronach EMA, FDA oraz WHO.

Badanie RWE (Hu 2024)

Analizę przeprowadzono na podstawie globalnej bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa firmy Incyte (od 21.09.2021 r. do 20.09.2022 r.) i amerykańskiego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (stan na 30.09.2022 r.). Bazy zostały przeszukane pod kątem otrzymanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla kremu z ruksolitynibem. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 294 zgłoszenia pojedynczych przypadków zagrożenia bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu ruksolitynibu w kremie, **zawierające 589 zdarzeń**, w tym 4 ciężkie zdarzenia niepożądane (nie odnotowano żadnych zgonów). Zdarzenia niepożądane stanowiące >2% wszystkich zdarzeń obejmowały: ból w miejscu aplikacji (2,7%), atopowe zapalenie skóry (2,54%), podrażnienie skóry (2,54%), zadrapanie (2,38%) i pogorszenie stanu pacjenta (2,2%). **Zidentyfikowano również 4 ciężkie zdarzenia niepożądane:** rak skóry (0,34%), zapalenie osierdzia (0,17%) i małopłytkowość (0,17%), przy czym w przypadku żadnego z nich nie było wystarczających informacji, aby ocenić możliwy związek wystąpienia SAE ze stosowaniem ruksolitynibu w kremie. Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych związanych z ostrzeżeniami dotyczącymi inhibitorów JAK. Dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają, że ruksolitynib w kremie jest dobrze tolerowany, bez znaczących ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych i z niską częstością występowania reakcji w miejscu aplikacji.

ChPL

Według informacji zwartych w ChPL u pacjentów leczonych miejscowo ruksolitynibem zgłaszano przypadki nieczerniakowego raka skóry, głównie raka podstawnokomórkowego. U większości z tych pacjentów występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsza fototerapia lub wcześniejszy przypadek NMSC. Nie ustalono związku przyczynowego z miejscowym stosowaniem ruksolitynibu. Okresowe badanie skóry jest zalecane u wszystkich pacjentów, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry. **Najczęstszym działaniem niepożądanym** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wskazanym w ChPL jest trądzik w miejscu stosowania (5,8%).

EPAR

Zintegrowana baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku obejmowała 11 badań oraz dane 2 620 uczestników, jednak podstawową analizę bezpieczeństwa kremu z ruksolitynibem oparto na zbiorczych wynikach badań III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (z grupą kontrolną otrzymującą nośnik kremu) podczas 24-tygodniowego okresu obserwacji.

W zbiorczych danych (*pooled data*) z badań dotyczących leczenia bielactwa nabytego z grupą kontrolną otrzymującą nośnik kremu, **ciężkie zdarzenia niepożądane** występowały częściej w grupie leczonej ruksolitynibem w kremie niż w grupie otrzymującej nośnik kremu. W żadnej grupie nie wystąpiły ciężkie TEAEs u >1 uczestnika. Nie odnotowano również żadnych zgonów. W zbiorczych danych długoterminowego badania dodatkowego, **nowe przypadki ciężkiego TEAEs** w grupie pacjentów leczonych kremem z ruksolitynibem, która wcześniej otrzymywała nośnik kremu obejmowały: zapalenie wyrostka robaczkowego, zwichnięcie stawu, rak gruczołu krokowego, natomiast w grupie kontynuującej leczenie ruksolitynibem w kremie: nadwrażliwość, rhabdomyoliza, rak brodawkowaty tarczycy i podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego.

W grupie pacjentów z rozpoznaniem bielactwem nabytym częstość występowania **nieczerniakowych nowotworów skóry** wynosiła 0,5% (4 z 767) w grupie leczonej kremem z ruksolitynibem i 0,4% (1 z 256) w grupie otrzymującej nośnik kremu. Analiza występowania **nowotworów złośliwych** na podstawie danych pacjentów z grup *Phase 3 Vehicle-Controlled Vitiligo Population*, dodatkowego długoterminowego badania do 52 tygodnia

oraz *Phase 2/3 Vitiligo Population* wykazała niską częstość występowania nowotworów złośliwych i brak różnic między grupami.

W ramach przeszukania europejskiej bazy danych dotyczącej podejrzanych działaniach niepożądanych leków (EDSADRR) zidentyfikowano 82 działania niepożądane, które odnotowano w **czasie stosowania leku Opzelura**. **Najczęstsze działania niepożądane** dotyczyły przypadków związanych z chorobami skóry i tkanki podskórnej (31,71%), zaburzeniami ogólnymi i zmianami w miejscu podania (24,4%) oraz urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach (17,1%).

WHO

W międzynarodowej bazie WHO dotyczącej zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków zidentyfikowano 57 900 zgłoszeń obejmujących 72 251 przypadków zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie stosowania **substancji czynnej ruksolitynib** (bez określenia postaci leku oraz wskazań, w których był stosowany). Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przypadków związanych z zaburzeniami ogólnymi i zmianami w miejscu podania (15,47%), urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach (14,54%) oraz odchyleniami w parametrach badań (11,35%).

FDA

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnego na stronie FDA przedstawiono **najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Opzelura**. W przypadku bielactwa nabytego niesegmentalnego **najczęstsze działania niepożądane** (częstość występowania $\geq 1\%$) to trądzik w miejscu aplikacji, świąd w miejscu nałożenia, przeziębienie, ból głowy, zakażenie układu moczowego, rumień w miejscu nałożenia i gorączka.

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (stan na 22.03.2024) odnotowano łącznie 1 195 zdarzeń, które wystąpiły po zastosowaniu leku Opzelura (w tym 59 przypadków ciężkich (ang. serious) oraz 2 zgony). **Do najczęstszych (>2%) zdarzeń niepożądanych należały:** ból w miejscu aplikacji (2,34%), wysypka (2,68%), świąd (4,10%), bielactwo nabyte (4,27%), atopowe zapalenie skóry (6,19%). Nie przedstawiono danych dotyczących zdarzeń związanych ze stosowaniem leku poza wskazaniami rejestracyjnymi i innych szczególnych sytuacji związanych ze stosowaniem leku.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.3153.2023.2.KB z dnia 30.01.2024 r.) dla produktu leczniczego Opzelura nie wydano dotychczas zgody na refundację w ocenianym wskazaniu.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji produkty, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałkowej, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

W ramach opinii Ekspertów klinicznych stwierdzono duże rozbieżności w liczebności wskazanych populacji (od 20 tys. do 250 tys. chorych na bielactwo nabyte). Natomiast, dane pozyskane z bazy SWIAD NFZ dla pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: L80 – bielactwo nabyte, wskazują na liczebności populacji około 14 tys. w 2022 r.

Z uwagi na znaczne rozbieżności pomiędzy danymi NFZ, a danymi uzyskanymi od Ekspertów klinicznych, w tym Konsultanta Wojewódzkiego bazującego na szacunkach własnych jako najbardziej adekwatne do oszacowania kosztu płatnika uznano dane uzyskane z NFZ, które uwzględniają pacjentów z rozpoznaniem choroby.

Wnioskowana populacja docelowa jest szersza względem wskazania rejestracyjnego (Tabela 2). Z uwagi na powyższe, oszacowania przeprowadzono dla węższej niż wnioskowana populacji – zgodnej z populacją włączoną do badań stanowiących podstawę rejestracji produktu leczniczego Opzelura.

Tabela 18. Populacja wnioskowana vs populacja wskazana w ramach rejestracji EMA - podsumowanie

Wnioskowane wskazanie	Bielactwo nabyte
Wskazanie rejestracyjne (EMA)	Leczenie niesegmentowego bielactwa z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia Uwaga: w opisie dawkowania w ChPL adnotacja odnośnie obszaru skóry na jaki należy stosować produkt: „na odbarwione obszary skóry maksymalnie do 10% powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA)”
Populacja z badań rejestracyjnych (RCTs – TRuE-V1 oraz TRuE-V2)	Kluczowe kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ≥ 12 lat; • zdiagnozowane niesegmentalne bielactwo nabyte; • odbarwienia skóry na powierzchni nie przekraczającej 10% BSA (przynajmniej 0,5% powierzchni twarzy i co najmniej 3% pozostałe części ciała);

W związku z powyższym, podstawą oszacowania populacji stanowią dane pozyskane z bazy SWIAD NFZ dla pacjentów od 12 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: L80 – bielactwo nabyte. Założenia przyjęte w ramach oszacowań populacji przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Oszacowania populacji docelowej stosującej produkt leczniczy Opzelura.

	Podstawa oszacowania	Oszacowania populacji
Bielactwo nabyte, pacjenci ≥ 12 lat	Dane z bazy SWIAD NFZ	13 423
Typ niesegmentalny bielactwa nabytego	Typ niesegmentalny: 84-95% zdiagnozowanych pacjentów z bielactwem nabytym [PTDerm 2019] przyjęto średnią: 89,5%	12 013
Bielactwo z ograniczeniem powierzchni ciała $\leq 10\%$	85,8% [Ezzedine 2023]	10 272
Bielactwo z zajęciem twarzy	62,4% [Ezzedine 2023]	6 409
Pacjenci, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	50% (Ekspert 1), 75% (Ekspert 2) przyjęto średnią: 62,5%	4 006

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ, opinii Ekspertów oraz danych literaturowych

Populacja docelowa, która mogłaby stosować produkt leczniczy Opzelura została oszacowana na około 4 tys. osób.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z MZ cena za jedno opakowanie leku Opzelura (Ruksolitynib, krem, 15 mg/g, opakowanie 100 g) wynosi 4 343,51 zł. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową. Oszacowana cena detaliczna produktu zawiera należny podatek od towarów i usług (8%) oraz marżę detaliczną obliczoną zgodnie z *Ustawą z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw*. Cena za jedno opakowanie produktu ponoszona przez płatnika (pomniejszona o opłatę ryczałtową ponoszona przez pacjenta w wysokości 3,20 PLN za opakowanie) została oszacowana na 4 792,51 zł.

Tabela 20. Oszacowanie ceny produktu Opzelura (Ruksolitynib) na podstawie danych udostępnionych przez MZ

Produkt	CH (PLN)	VAT (PLN)	CHB (PLN)	Marża detaliczna (PLN)	CD (PLN)	WDŚ (PLN)	Cena dla płatnika (PLN)
Opzelura (Ruksolitynib), krem, 15 mg/g, opakowanie 100 g	4 343,51	347,48	4 690,99	104,72	4 795,71	3,20	4 792,51

Zużycie produktu zostało oszacowane na podstawie informacji zawartych w ChPL:

- Zalecana dawka to cienka warstwa kremu nakładana 2 x na dobę na odbarwione obszary skóry maksymalnie do 10% powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA), przy zachowaniu minimum 8 - godzinnego odstępu pomiędzy dwoma zastosowaniami ruksolitynibu w kremie. 10% BSA reprezentuje obszar tak duży jak 10-krotność dłoni łącznie z 5 palcami. Ruksolitynib w kremie należy stosować na najmniejszym niezbędnym obszarze skóry.
- Zalecany minimalny czas trwania leczenia to 6 miesięcy. Jednak osiągnięcie satysfakcjonujących wyników leczenia może wymagać stosowania przez ponad 12 miesięcy.
- Okres ważności produktu po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.
- Nie należy stosować więcej niż dwóch tub o wadze 100 gramów na miesiąc.

W związku z powyższym, przyjęto następujące scenariusze (odnoszące się do czasu trwania leczenia) w ramach, których rozpatrywano 2 warianty (odnoszące się do zużycia leku):

- Scenariusz I: czas trwania leczenia 6 miesięcy
 - 1) Wariant minimalny: zużycie na poziomie 100 g (1 tuba) produktu, ze względu na okres ważności produktu.
 - 2) Wariant maksymalny: zużycie na poziomie 1200 g (12 tub), w odniesieniu do ograniczenia miesięcznego zastosowania produktu do 2 tub (200 g).
- Scenariusz II: czas trwania leczenia 12 miesięcy
 - 1) Wariant minimalny: zużycie na poziomie 200 g (2 tuby) produktu, ze względu na okres ważności produktu.
 - 2) Wariant maksymalny: zużycie na poziomie 2400 g (24 tuby), w odniesieniu do ograniczenia miesięcznego zastosowania produktu do 2 tub (200 g).

Tabela 21. Roczny koszt płatnika w przypadku refundacji produktu leczniczego Opzelura (Ruksolitynib)

	Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.)		Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.)	
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Zużycie kremu na pacjenta	100 g	1 200 g	200 g	2 400 g
Cena za 1 g produktu leczniczego Opzelura (PLN)	47,93			
Szacowany koszt na 1 pacjenta (PLN)	4 793	57 510	9 585	115 020
Szacowany koszt płatnika (PLN)	19 198 459	230 381 510	38 396 918	460 763 021

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych

Roczny koszt na jednego pacjenta został obliczony na podstawie założeń dotyczących zużycia (iloczyn zużycia leku (g) oraz kosztu za 1 g leku obliczony na 47,93 zł) oraz populacji docelowej oszacowanej 4 006 osób. Koszt płatnika został oszacowany w dwóch scenariuszach (w zależności od czasu trwania leczenia), w każdym rozważano wariant minimalny oraz maksymalny, obliczonym na podstawie założeń dotyczących zużycia.

Roczny koszt na 1 pacjenta oszacowano na:

- Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.), wariant minimalny (zużycie 100 g leku): około **4,8 tys. zł**,
- Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.), wariant maksymalny (zużycie 1 200 g leku): około **57,5 tys. zł**,
- Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.), wariant minimalny (zużycie 200 g leku): około **9,6 tys. zł**,
- Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.), wariant maksymalny (zużycie 2 400 g leku): około **115 tys. zł**.

Uwzględniając oszacowania populacji docelowej, **roczny koszt płatnika oszacowano na:**

- Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.), wariant minimalny (zużycie 100 g leku): około **19,2 mln zł**,
- Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.), wariant maksymalny (zużycie 1 200 g leku): około **230,4 mln zł**,
- Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.), wariant minimalny (zużycie 200 g leku): około **38,4 mln zł**,
- Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.), wariant maksymalny (zużycie 2 400 g leku): około **460,8 mln zł**.

Ograniczenia oszacowań:

- ilość zużytego produktu zależy od powierzchni ciała koniecznej do pokrycia i jest indywidualna dla każdego pacjenta,
- populacja docelowa została oszacowana na podstawie danych SWIAD NFZ dostępnych za rok 2022,
- niepewność oszacowań liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Opzelura (ruksolitynib), w przypadku jego finansowania w ramach importu docelowego. Należy zwrócić uwagę, na dodatkowe ograniczenie populacji docelowej poprzez konieczność składania wniosków o import docelowy.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 30.01.2024 r., znak PLD.45340.3153.2023.2.KB (data wpłynięcia do AOTMiT: 30.01.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu produktu leczniczego:

- Opzelura, ruksolitynib, krem 15 mg/g we wskazaniu: bielactwo nabyte.

Produkt Opzelura sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Bielactwo nabyte (ang. *vitiligo*) jest ogólnoustrojową, idiopatyczną chorobą skóry, charakteryzującą się występowaniem ostro odgraniczonych, odbarwionych plam spowodowanych utratą lub uszkodzeniem funkcji melanocytów. Wśród postaci klinicznych wyróżnia się: bielactwo segmentalne (ang. *segmental vitiligo*, SV), bielactwo niesegmentalne (ang. *non-segmental vitiligo*, NSV) oraz bielactwo niesklasyfikowane. Najczęściej występuje typ niesegmentalny (85–90%), który może rozpocząć się w dzieciństwie, ale częściej pojawia się w wieku dorosłym. Charakteryzuje się dodatnim wywiadem osobniczym i rodzinnym w kierunku zaburzeń autoimmunologicznych. Zmiany bielacze występują głównie w miejscach urazu (objaw Koebnera). Leczenie chirurgiczne w tym typie bielactwa cechuje się niewielką skutecznością, częste są też nawroty choroby. Wyróżnia się kilka podtypów tej odmiany: ogniskowy, błon śluzowych, twarzowo-kończynowy, uogólniony, uniwersalny. Typ segmentalny zazwyczaj rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Charakteryzuje się nagłym początkiem i najczęściej stabilnym przebiegiem. Zmiany są zwykle jednostronne, zajmują część lub cały dermatom, rzadziej kilka dermatomów lub układają się wzdłuż linii Blaschko. Plamy bielacze najczęściej zlokalizowane są na twarzy i mogą współistnieć z leukotrichią. Do SV zalicza się podtypy: ogniskowy, błon śluzowych, jedno-, dwu-, wielosegmentalny.

Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Istnieją różne teorie wyjaśniające przyczyny bielactwa nabytego: genetyczna, stresu oksydacyjnego (autodestrukcji), autoimmunologiczna, autozapalna, neurogenna, zaburzeń przylegania (melanocytorrhagia), apoptotyczna, wieloczynnikowa. Obecnie najpowszechniej akceptowana jest teoria wieloczynnikowa, zgodnie z którą plamy bielacze pojawiają się u pacjentów z genetyczną predyspozycją pod wpływem czynników środowiskowych. Okres dojrzewania, ciąża, infekcje o ciężkim przebiegu, stres psychiczny i urazy skóry są czynnikami, które mogą u osób predysponowanych wywołać bielactwo nabyte.

Bielactwo nabyte stwierdza się u 0,5–4,0% ogółu populacji. Schorzenie to występuje w każdym wieku, jednak w ponad połowie przypadków rozpoczyna się przed 20. rokiem życia, a wraz z wiekiem liczba zachorowań się zmniejsza. Bielactwo nabyte stwierdza się równie często u mężczyzn i kobiet.

Rozpoznanie bielactwa opiera się przede wszystkim na wynikach badania podmiotowego i przedmiotowego, a w przypadkach wątpliwych – na wynikach badań dodatkowych. Istnieje wiele metod leczenia bielactwa, jednak żadna nie daje pewności uzyskania repigmentacji plam bielacznych. Wybór potencjalnie najefektywniejszego postępowania zależy od wieku pacjenta, czasu trwania choroby, aktywności procesu chorobowego, typu klinicznego bielactwa nabytego, chorób współwystępujących, ewentualnych przeciwwskazań do leczenia oraz zgody pacjenta na określoną terapię. Dostępne obecnie metody obejmują: leczenie miejscowe, ogólne, fototerapię, laseroterapię, metody chirurgiczne, kosmetyczne, leczenie wspomagające oraz psychoterapię.

Opinie Ekspertów klinicznych

Otrzymano 2 opinie Ekspertów klinicznych w dziedzinie dermatologii i wenerologii (prof. Witold Damian Owczarek, Konsultant Krajowy oraz prof. Irena Walecka – HERNICZEK, Konsultant Wojewódzki).

Stanowisko ws. finansowania technologii ze środków publicznych

Eksperci zgodnie wskazują na zasadność finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z bielactwem nabytym. W uzasadnieniu swojego stanowiska prof. Irena Walecka-Herniczek podkreśla wysoką skuteczność leku w leczeniu plam bielacznych zlokalizowanych szczególnie na twarzy i szyi, które najbardziej stygmatyzują pacjentów, wpływając na pogorszenie jakości życia, wystąpienie zaburzeń nastroju a nawet depresji. Zdaniem obu Ekspertów zaburzenia nastroju, depresja i zaburzenia lękowe stanowią poważny problem u chorych z bielactwem. W kontekście powyższego Eksperci zwracają uwagę na aspekt poprawy jakości życia i funkcjonowania psychospołecznego pacjentów w przypadku dostępności leczenia ruksolitynibem. W opinii prof. Ireny Waleckiej-Herniczek finansowanie terapii jest uzasadnione nie tylko ze względów medycznych,

społecznych, ale również ekonomicznych. Zdaniem prof. Witolda Owczarka zasadne jest finansowanie leczenia w szczególnych grupach chorych – leczenie ograniczonej powierzchni u chorych ze zmianami zajmującymi twarz (maksymalna powierzchnia zmian zgodnie z ChPL: 10%).

Równocześnie prof. Witold Owczarek przytacza również argument przeciwko finansowaniu leczenia ruksolitynibem zauważając, że choroba nie ma bezpośredniego wpływu na śmiertelność.

Technologie obecnie stosowane w Polsce

Wśród opcji leczenia pacjentów z bielactwem nabytym Eksperci wymieniają: fototerapię i fotochemoterapię, glikokortykosteroidy stosowane miejscowo i ogólnoustrojowo, inhibitory kalcyneuryny (takrolimus), bezpośrednie przeszczepy naskórka, przeszczepy melanocytów, inne leki (stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi). Jako technologię najtańszą Eksperci zgodnie wskazują miejscowe glikokortykosteroidy, natomiast prezentują rozbieżne stanowiska w przypadku technologii najskuteczniejszej wskazując: bezpośrednie przeszczepy naskórka w połączeniu ze światłolecznictwem (prof. Irena Walecka-Herniczek) oraz terapię skojarzoną obejmującą lek stosowany miejscowo: glikokortykosteroidy/inhibitor kalcyneuryny i fototerapię. Eksperci zwracają również uwagę na problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, tj.: niska skuteczność, brak odpowiedzi na leczenie a także brak możliwości długotrwałego stosowania niektórych metod leczenia ze względu na ryzyko działań niepożądanych (miejscowe/ogólne glikokortykosteroidy, fototerapia).

Uwagi dotyczące stosowania wnioskowanej technologii

W opinii prof. Witolda Owczarka problemem związanym ze stosowaniem ocenianej technologii może być nieprawidłowa kwalifikacja pacjentów do leczenia tj. kwalifikacja chorych z rozległymi zmianami, bez zajęcia twarzy. W opinii Eksperta pacjenci, którzy mogliby odnieść największe korzyści z leczenia to: chorzy ze zmianami zlokalizowanymi w okolicy oczodołu (brak możliwości zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów oraz skutecznej fototerapii), chorzy z nadwrażliwością na UV (brak możliwości stosowania fototerapii), jak również chorzy stosujący miejscowe glikokortykosteroidy, u których wystąpiły/mogą wystąpić działania niepożądane (np. zaniki skóry).

Liczebność populacji

W opinii Ekspertów liczba pacjentów z bielactwem nabytym w Polsce wynosi w przybliżeniu od 20 000 do 250 000 osób a liczba nowych zachorowań to ok. 5 000 osób na rok. Odsetek osób, u których oceniana technologia mogłaby zostać zastosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego wynosi od 50% do 75%.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne stosowane w terapii bielactwa to: fototerapia (NB UVB lub PUVA), miejscowa terapia glikokortykosteroidami oraz inhibitorami kalcyneuryny, terapia ogólna w postaci minipulsów glikokortykosteroidów, bezpośrednio przeszczepy naskórka. W ramach świadczeń gwarantowanych, nie są aktualnie finansowane żadne terapie lekowe w tym rozpoznaniu – zarówno we wskazaniach rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych. W koszyku świadczeń gwarantowanych ujęte są natomiast procedury zabiegowe takie jak: *lecnicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry* (w ramach AOS) oraz *zabiegi związane z przeszczepami skóry* (w ramach leczenia szpitalnego).

Pismem PLD.45340.3153.2023.4.KB z dnia 15 marca 2024 r. Minister Zdrowia przekazał informacje nt. produktu sprowadzanego w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu: Meladinine 0,75% (Methoxsalenum, płyn na skórę, 0,75%, opakowanie 24 ml) – 76,78 zł za opakowanie (szacunkowa cena netto zawierająca marżę hurtową).

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania we wskazaniu bielactwo nabyte (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2).

Inhibitory kinaz janusowych (JAK), do których zalicza się oceniany ruksolitynib, zostały wskazane w 3 wytycznych (PTDerm 2019 – jako inne metody leczenia do rozważenia w indywidualnych przypadkach, IVTF cz.1 – jako leczenie miejscowe, IVTF cz.2 – jako leczenie miejscowe, jako obiecujące leki systemowe, których stosowanie można rozważyć, gdy będą dostępne i zatwierdzone przez odpowiednie organy regulacyjne oraz jako nowe terapie innowacyjne).

W leczeniu miejscowym bielactwa nabytego wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie kortykosteroidów (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2) oraz inhibitorów kalcyneuryny (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2). Wytyczne IVTF 2023 cz.1 i IVTF 2023 cz.2 w leczeniu miejscowym zmian bielactwych rekomendują zastosowanie inhibitorów JAK –

ruksolitynibu, zaś wytyczne brytyjskie jako alternatywę dla stosowania miejscowych kortykosteroidów w terapii bielactwa nabytego wskazują na takrolimus (BDA 2021).

Podobnie w leczeniu systemowym bielactwa nabytego wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie doustnych minipulsów kortykosteroidowych (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2). Wytyczne IVTF 2023 cz.2 wskazują, że inhibitory JAK są obiecującymi opcjami terapeutycznymi, których stosowanie można rozważyć, gdy będą dostępne i zatwierdzone przez odpowiednie organy regulacyjne.

W ramach fototerapii bielactwa nabytego zaleca się zastosowanie NB-UVB (AWMF 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2), NB-UVB, PUVA (PTDerm 2019), NB-UVB, PUVA lub PUVA SOL, gdy leczenie NB-UVB jest niedostępne lub nieskuteczne (BAD 2021).

Według wszystkich wytycznych leczenie chirurgiczne bielactwa nabytego powinno być zastosowane w przypadku nieskuteczności innych, wcześniej stosowanych terapii (PTDerm 2019, AWMF 2021, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1, IVTF 2023 cz.2).

Część wytycznych zaleca leczenie skojarzone bielactwa nabytego za pomocą połączenia fototerapii z miejscowymi kortykosteroidami, miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (PTDerm 2019, BAD 2021, IVTF 2023 cz.1), z metodami chirurgicznymi (PTDerm 2019), za pomocą połączenia zastosowania lasera ekscimerowego z miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny u osób z ograniczonym miejscowo bielactwem nabytym oraz za pomocą połączenia zastosowania lasera CO₂ z 5-fluorouracylem u dorosłych z niesegmentalnym bielactwem zlokalizowanym na dłoniach i stopach, jeśli inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (BAD 2021). Niektóre wytyczne przewidują możliwość zastosowania fototerapii połączonej ze stosowanym miejscowo ruksolitynibem, a także przeciwutleniaczami czy lekami immunosupresyjnymi w leczeniu systemowym (IVTF 2023 cz.1).

W ramach leczenia podtrzymującego wytyczne zalecają zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) oraz miejscowych kortykosteroidów podkreślając brak danych dotyczących stosowania miejscowego ruksolitynibu jako terapii podtrzymującej (IVTF 2023 cz.1).

Wytyczne wskazują również na nowe kierunki w leczeniu bielactwa nabytego, w szczególności na rozwój inhibitorów JAK (PTDerm 2019, IVTF 2023 cz.2) oraz badania kliniczne w zakresie doogniskowych iniekcji triamcynolonu i nowych leków w leczeniu bielactwa nabytego (apremilast, latanoprost, bimatoprost) (PTDerm 2019).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą ocenianego o wskazania. Odnaleziona rekomendacja znajduje się na stronie HAS z dnia 18.10.2023 r.

Komisja pozytywnie zarekomendowała wpisanie produktu leczniczego: Opzelura, Ruksolitynib, na listę leków refundowanych w leczeniu bielactwa nabytego niesegmentowego z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia. Należy jednak wskazać, że Komisja wyraziła pewne zastrzeżenia, wskazując na brak dowodów na poprawę jakości życia pacjentów, co jest istotnym aspektem w leczeniu tej choroby. Ponadto, utrzymuje się niepewność co do ryzyka kancerogenności, z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa Opzelury w dłuższym okresie. Komisja uważa, że krem OPZELURA 15 mg/g (ruksolitynib) zapewnia nieznaczną poprawę (ASMR IV) rzeczywistych korzyści w leczeniu niesegmentalnego bielactwa nabytego z zajęciem twarzy u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

W trakcie wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych odnaleziono również draft rekomendacji opublikowany przez NICE w styczniu 2024 r. Komisja nie zaleca stosowania ruksolitynibu u osób z bielactwem niesegmentowym z zajęciem twarzy w osób ≥ 12 roku życia. W ramach wersji roboczej rekomendacji NICE wskazano na następujące aspekty:

- Obecnie, nie ma zatwierdzonych metod leczenia niesegmentalnego bielactwa nabytego, natomiast leczenie pierwszego rzutu może obejmować miejscowe stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny, a po niepowodzeniu w/w terapii u niektórych pacjentów można zastosować fototerapię.

- Dowody z badań klinicznych wskazują, że ruksolitynib zwiększa repigmentację i zmniejsza widoczność plam w bielactwie w porównaniu z placebo (nośnik kremu), natomiast zaznacza się brak badań porównujących działanie ruksolitynibu z fototerapią.

- Populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę jest węższa niż populacja rejestracyjna – ruksolitynib miałby być stosowany w ramach dodatkowego etapu w ścieżce terapeutycznej – po miejscowych kortykosteroidach lub inhibitorach kalcyneuryny, jednak przed fototerapią (ruksolitynib stosowany miejscowo

zdaniem wnioskodawcy byłby preferowany w stosunku do fototerapii ze względu na większą uciążliwość zastosowania).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w postaci kremu 15 mg/g we wskazaniu bielactwo nabyte włączono 3 badania RCT: NCT03099304 (Rosmarin 2020), TRuE-V1 (NCT04052425) oraz TRuE-V2 (NCT04057573), a także przeanalizowano wyniki badania NCT04530344 opublikowane na *clinicaltrials.gov*. Dodatkowo zidentyfikowano analizę zbiorczą badań TRuE-V1 (NCT04052425) oraz TRuE-V2 (NCT04057573) przedstawioną w Raporcie oceniającym EMA 2023.

Badanie NCT03099304 (Rosmarin 2020) było wielośrodkowym badaniem II fazy z randomizacją, określającym skuteczną dawkę RUX. W badaniu wzięło udział 157 pacjentów w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowanym bielactwem nabytym, których następnie losowo podzielono na 5 grup: 4 grupy otrzymujące interwencję w różnych dawkach (Grupa I (n=31) RUX 0,15% 1 x na dobę; Grupa II (n=31) RUX 0,5% 1 x na dobę; Grupa III (n=30) RUX 1,5% 1 x na dobę oraz Grupa IV (n=33) RUX 1,5% 2 x na dobę) oraz grupę kontrolną otrzymującą nośnik kremu pozbawiony substancji leczniczych. W przeprowadzonej przez Agencję analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla grupy IV, w której stosowano krem zawierający 1,5% ruksolitynibu 2x na dobę.

Badania TRuE-V1 i TRuE-V2 są wielośrodkowymi, podwójnie zaślepienymi badaniami RCT fazy 3. Oba badania były ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa miejscowo stosowanego ruksolitynibu w bielactwie nabytym. W badaniach wzięli udział pacjenci w wieku od 12 roku życia, z rozpoznaniem bielactwo niesegmentalne z depigmentacją obejmującą 10% lub mniej całkowitej powierzchni ciała. W obu badaniach pacjenci byli zrandomizowani (2:1) do jednej z grup: interwencyjnej leczonej ruksolitynibem 1,5% 2 x na dobę lub kontrolnej stosującej nośnik kremu (placebo) 2 x na dobę. Spośród 661 randomizowanych uczestników badań, 660 pacjentów (99,8%) przyjęło ruksolitynib 1,5% 2 x d przynajmniej raz, a 583 pacjentów (88,2%) ukończyło okres podwójnie zaślepionej próby. Odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie był podobny pomiędzy ramionami badania. Łącznie 513 pacjentów (90,2%) zakończyło leczenie do 52. tygodnia badania (n = 256 w badaniu TRuE-1 i n = 257 w badaniu TRuE-V1). W obu badaniach przedstawiono wyniki analiz dla 24 tygodniowego okresu obserwacji (okres podwójnie zaślepionej próby) oraz dla 52 tygodniowego okresu obserwacji (okres wydłużonego leczenia, w którym w trakcie 28 tygodni wszyscy uczestnicy badania mogli otrzymywać leczenie ruksolitynibem 1,5% 2 x na dobę.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w ww. badaniach były:

- odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych w F-VASI (odpowiedź F-VASI50) w porównaniu PLB w 24 tygodniu badania (Rosmarin 2020);
- odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowych w F-VASI (odpowiedź F-VASI75) w porównaniu z PLB w 24 tygodniu badania (Rosmarin 2022: TRuE-V1 i TRuE-V2);

W badaniach TRuE-V1 i TRuE-V2 przedstawiono również wyniki w 52 tygodniowym okresie obserwacji, przy czym pacjenci z ramienia kontrolnego od 25 tygodnia otrzymywali RUX.

Czas trwania odpowiedzi oceniono w podwójnie zaślepienym randomizowanym badaniu III fazy, NCT04530344. Do badania włączono 458 pacjentów z bielactwem, którzy ukończyli jedno z głównych badań z zastosowaniem ruksolitynibu (TRuE-V1 i TRuE-V2; 52. tydzień). Pacjenci, w zależności od wyniku F-VASI, który osiągnęli w badaniu głównym, zostali przydzieleni do kohorty A lub B. Kohorta A obejmowała pacjentów, którzy osiągnęli \geq F-VASI90 w 52. tygodniu głównego badania. Pacjenci ci byli ponownie randomizowani (1:1) do grupy ruksolitynibu (1,5%) lub nośnika (tj. odstawienie leczenia) 2 razy na dobę w celu badania nawrotu ($<$ F-VASI75). Kohorta B obejmowała 342 pacjentów, którzy osiągnęli $<$ F-VASI90 w 52 tygodniu głównego badania. Wszyscy pacjenci z kohorty B otrzymywali ruksolitynib 2 x dobę.

Zidentyfikowane RCTs pozwalają na wnioskowanie o znamienne statystycznie wyższej skuteczności klinicznej kremu Opzelura (ruksolitynib w dawce 15 mg/g) względem placebo w 24 tygodniowym okresie obserwacji, w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poprawę na zdefiniowanym poziomie (25%, 50%, 75%) względem wartości wyjściowych w skali oceny obszaru bielactwa twarzy - F-VASI25, F-VASI50, F-VASI75, F-VASI-90 oraz ciała T-VASI25, T-VASI50, T-VASI75, T-VASI90 (poniżej zaprezentowano wyniki dla F-VASI 50,75,90 oraz T-VASI-50,75,90).

F-VASI:

- F-VASI50 – Rosmarin 2020: RR=14,55 (95% CI: 2,04; 103,78), TRuE-V1: RR=3,0 (95% CI: 1,9; 4,8), TRuE-V2: RR=2,5 (95% CI: 1,6; 3,7); analiza zbiorcza EMA 2023: OR=4,40 (95% CI: 2,92; 6,65);

- F-VASI75 – Rosmarin 2020: RR=20,38 (95% CI: 1,24; 333,95); TRuE-V1: RR=4,0 (95% CI: 1,9; 8,4); TRuE-V2: RR=2,7 (95% CI: 1,5; 4,9); analiza zbiorcza EMA 2023: OR=4,17 (95% CI: 2,43; 7,14) ;
- F-VASI90 - TRuE-V1: RR=7,3 (95% CI: 1,8; 29,5), TRuE-V2: RR=13,1 (95% CI: 1,9; 90,2); analiza zbiorcza EMA 2023: OR=10,33 (95% CI: 3,31; 32,21); brak istotnych statystycznie różnic w badaniu Rosmarin 2020.

T-VASI:

- T-VASI50 – TRuE-V1: RR=4,1 (95% CI: 1,6; 10,5), TRuE-V2: RR=3,5 (95% CI: 1,7; 7,5); analiza zbiorcza EMA 2023: OR=4,55 (95% CI: 2,42; 8,58), brak istotnych statystycznie różnic w badaniu Rosmarin 2020,
- T-VASI75 – TRuE-V2: RR= 4,42 (95% CI: 1,04; 18,7); brak istotnych statystycznie różnic w badaniu Rosmarin 2020 i TRuE-V1;
- T-VASI90 – brak istotnych statystycznie różnic w badaniu Rosmarin 2020 oraz TRuE-V1 i TRuE-V2.

W badaniach TRuE-V1 i TRuE-V2 przedstawiono również wyniki w 52 tygodniowym okresie obserwacji, przy czym pacjenci z ramienia kontrolnego od 25 tygodnia otrzymywali RUX. Wyniki badań potwierdzają skuteczność kliniczną RUX w zakresie F-VASI50, F-VASI75, T-VASI25, T-VASI50, T-VASI75. W obu badaniach nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie T-VASI90.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL wyniki uzyskane dla kohorty A wskazują, iż „nawrót nastąpił u 15% pacjentów w grupie ruksolitynibu i u 29% pacjentów w grupie nośnika”. Pacjenci, w grupie nośnika, u których nastąpił nawrót byli ponownie leczeni. Ponowne leczenie spowodowało ponowne osiągnięcie F-VASI75 u 75% pacjentów (12/16) w medianie 12 tygodni, a osiągnięcie F-VASI90 nastąpiło u 69% pacjentów (11/16) w medianie 15 tygodni. Wyniki badania NCT04530344 zamieszczone na stronie clinicaltrials.gov wskazują na istotne statystycznie korzyści ze stosowania ruksolitynibu w zakresie czasu do nawrotu choroby oraz czasu do utraty odpowiedzi F-VASI90 [odpowiednio HR=0,422 (95% CI: 0,180; 0,990) oraz HR= 0,316 (95% CI: 0,165; 0,606)]. Istotną statystycznie różnicę wykazano w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 104. tygodniu badania osiągnęli T-VASI50 [60,9% vs 89,5% odpowiednio w ramieniu placebo i ruksolitynibu, RR= 1,47 (95% CI: 1,04; 2,08)]. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 104. tygodniu badania osiągnęli F-VASI50, F-VASI75, F-VASI90 oraz T-VASI75 i T-VASI90. Wyniki uzyskane dla kohorty B wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 104. tygodniu badania osiągnęli F- VASI50 [RR=1,24 (95% CI: 1,07; 1,43)], F-VASI75 [RR= 1,4 (95% CI: 1,1; 1,77) oraz T-VASI75 [RR=1,67 (95% CI: 1,03; 2,71)]. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, którzy w 104. tygodniu badania osiągnęli F-VASI90 oraz T-VASI50 i T- VASI90.

Analizując wyniki badań należy brać pod uwagę liczne ograniczenia. Głównym ograniczeniem jest fakt, iż komparatorem było placebo (nośnik kremu), brak jest danych na temat skuteczności względem aktywnego leczenia. Badanie było sponsorowane przez producenta kremu Opzelura, który m.in. brał udział w opracowaniu projektu badania i współpracował przy analizie i interpretacji wyników. Liczebność populacji była niewielka, a utrata pacjentów z badania wynosiła ponad 10%. Rozkład uczestników w ramionach badania był nierównomierny. Metodyka badań nie pozwala na ocenę skuteczności leku względem placebo po 24 tyg. badania. W badaniach TRuE-V1 i TRuE-V2 w okresie wydłużonego leczenia, a także w kohorcie B przez cały okres badania NCT04530344, wszyscy pacjenci otrzymywali lek. Co więcej, dane dla ramienia kontrolnego kohorty A przedstawione na clinicaltrials.gov dotyczą wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo, niezależnie od tego czy w trakcie trwania badania rozpoczęli leczenie ruksolitynibem. Należy również zaznaczyć, iż wyniki badania NCT04530344 zostały opublikowane na stronie clinicaltrials.gov, natomiast nie zostały jeszcze opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych zgromadzonych w trakcie przeprowadzonych badań RCT, wykazała, że najczęściej występującymi TEAE oraz TRAE (w tym zdarzenia w miejscu aplikacji kremu) były trądzik, świąd i złuszczenia naskórka. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie 52 tyg. leczenia w badaniach Rosmarin 2020 (NCT03099304), TRuE-V1 i TRuE-V2 wystąpiły odpowiednio u 3%, 3,2% oraz 1,8% badanych. Łącznie we wszystkich badaniach 3 pacjentów przerwało leczenie z uwagi na zdarzenia niepożądane (1 pacjent w trakcie badania TRuE-V1 i 2 pacjentów TRuE-V2). W żadnym z prowadzonych badań nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Wyniki badania NCT04530344 wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie TEAE w kohorcie A. TEAE wystąpiły u 36,2% pacjentów otrzymujących sam nośnik oraz u 55,2% pacjentów otrzymujących ruksolitynib [RR=1,52 (95% CI: 1,01; 2,3)]. W kohorcie B różnica nie była istotna statystycznie (50% vs 50,9% odpowiednio u pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia placebo oraz pierwotnie zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu). SAE wystąpiły u 2,62% uczestników (12/458) badania NCT04530344. Wszystkie SAE wystąpiły u pacjentów stosujących ruksolitynib (2,84%, 12/423), nie odnotowano żadnego SAE u pacjentów stosujących placebo (0/58).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Do analizy włączono 1 badanie RWE (Hu 2024), dotyczące bezpieczeństwa stosowania kremu Opzelura w pierwszym roku po dopuszczeniu go do obrotu. Ponadto zidentyfikowano dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii na stronach EMA, FDA oraz WHO.

Badanie RWE (Hu 2024)

Analizę przeprowadzono na podstawie globalnej bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa firmy Incyte (od 21.09.2021 r. do 20.09.2022 r.) i amerykańskiego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (stan na 30.09.2022 r.). Bazy zostały przeszukane pod kątem otrzymanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla kremu z ruksolitynibem. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 294 zgłoszenia pojedynczych przypadków zagrożenia bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu ruksolitynibu w kremie, **zawierające 589 zdarzeń**, w tym 4 ciężkie zdarzenia niepożądane (nie odnotowano żadnych zgonów). Zdarzenia niepożądane stanowiące >2% wszystkich zdarzeń obejmowały: ból w miejscu aplikacji (2,7%), atopowe zapalenie skóry (2,54%), podrażnienie skóry (2,54%), zadrapanie (2,38%) i pogorszenie stanu pacjenta (2,2%). **Zidentyfikowano również 4 ciężkie zdarzenia niepożądane:** rak skóry (0,34%), zapalenie osierdzia (0,17%) i małopłytkowość (0,17%), przy czym w przypadku żadnego z nich nie było wystarczających informacji, aby ocenić możliwy związek wystąpienia SAE ze stosowaniem ruksolitynibu w kremie. Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych związanych z ostrzeżeniami dotyczącymi inhibitorów JAK. Dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają, że ruksolitynib w kremie jest dobrze tolerowany, bez znaczących ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych i z niską częstością występowania reakcji w miejscu aplikacji.

ChPL

Według informacji zwartych w ChPL u pacjentów leczonych miejscowo ruksolitynibem zgłaszano przypadki nieczerniakowego raka skóry, głównie raka podstawnokomórkowego. U większości z tych pacjentów występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsza fototerapia lub wcześniejszy przypadek NMSC. Nie ustalono związku przyczynowego z miejscowym stosowaniem ruksolitynibu. Okresowe badanie skóry jest zalecane u wszystkich pacjentów, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry. **Najczęstszym działaniem niepożądanym** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wskazanym w ChPL jest trądzik w miejscu stosowania (5,8%).

EPAR

Zintegrowana baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku obejmowała 11 badań oraz dane 2 620 uczestników, jednak podstawową analizę bezpieczeństwa kremu z ruksolitynibem oparto na zbiorczych wynikach badań III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (z grupą kontrolną otrzymującą nośnik kremu) podczas 24-tygodniowego okresu obserwacji.

W zbiorczych danych (*pooled data*) z badań dotyczących leczenia bielactwa nabytego z grupą kontrolną otrzymującą nośnik kremu, **ciężkie zdarzenia niepożądane** występowały częściej w grupie leczonej ruksolitynibem w kremie niż w grupie otrzymującej nośnik kremu. W żadnej grupie nie wystąpiły ciężkie TEAEs u >1 uczestnika. Nie odnotowano również żadnych zgonów. W zbiorczych danych długoterminowego badania dodatkowego, **nowe przypadki ciężkiego TEAEs** w grupie pacjentów leczonych kremem z ruksolitynibem, która wcześniej otrzymywała nośnik kremu obejmowały: zapalenie wyrostka robaczkowego, zwknięcie stawu, rak gruczołu krokowego, natomiast w grupie kontynuującej leczenie ruksolitynibem w kremie: nadwrażliwość, rhabdomyoliza, rak brodawkowaty tarczycy i podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego.

W grupie pacjentów z rozpoznaniem bielactwa nabytym częstość występowania **nieczerniakowych nowotworów skóry** wynosiła 0,5% (4 z 767) w grupie leczonej kremem z ruksolitynibem i 0,4% (1 z 256) w grupie otrzymującej nośnik kremu. Analiza występowania **nowotworów złośliwych** na podstawie danych pacjentów z grup *Phase 3 Vehicle-Controlled Vitiligo Population*, dodatkowego długoterminowego badania do 52 tygodnia oraz *Phase 2/3 Vitiligo Population* wykazała niską częstość występowania nowotworów złośliwych i brak różnic między grupami.

W ramach przeszukania europejskiej bazy danych dotyczącej podejrzanych działaniach niepożądanych leków (EDSADRR) zidentyfikowano 82 działania niepożądane, które odnotowano w **czasie stosowania leku Opzelura**. **Najczęstsze działania niepożądane** dotyczyły przypadków związanych z chorobami skóry i tkanki podskórnej (31,71%), zaburzeniami ogólnymi i zmianami w miejscu podania (24,4%) oraz urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach (17,1%).

WHO

W międzynarodowej bazie WHO dotyczącej zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków zidentyfikowano 57 900 zgłoszeń obejmujących 72 251 przypadków zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie stosowania **substancji czynnej ruksolitynib** (bez określenia postaci leku oraz wskazań, w których był stosowany).

Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przypadków związanych z zaburzeniami ogólnymi i zmianami w miejscu podania (15,47%), urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach (14,54%) oraz odchyleniami w parametrach badań (11,35%).

FDA

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnego na stronie FDA przedstawiono **najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Opzelura**. W przypadku bielactwa nabytego niesegmentalnego **najczęstsze działania niepożądane** (częstość występowania $\geq 1\%$) to trądzik w miejscu aplikacji, świąd w miejscu nałożenia, przeziębienie, ból głowy, zakażenie układu moczowego, rumień w miejscu nałożenia i gorączka.

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (stan na 22.03.2024) odnotowano łącznie 1 195 zdarzeń, które wystąpiły po zastosowaniu leku Opzelura (w tym 59 przypadków ciężkich (ang. serious) oraz 2 zgony). **Do najczęstszych (>2%) zdarzeń niepożądanych należały:** ból w miejscu aplikacji (2,34%), wysypka (2,68%), świąd (4,10%), bielactwo nabyte (4,27%), atopowe zapalenie skóry (6,19%). Nie przedstawiono danych dotyczących zdarzeń związanych ze stosowaniem leku poza wskazaniami rejestracyjnymi i innych szczególnych sytuacji związanych ze stosowaniem leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Metodyka

Mając na uwadze znaczne rozbieżności pomiędzy danymi NFZ, a danymi uzyskanymi od Ekspertów klinicznych, w tym Konsultanta Wojewódzkiego bazującego na szacunkach własnych (od 20 tys. do 250 tys.), jako najbardziej adekwatne do oszacowania kosztu płatnika uznano dane uzyskane z NFZ, które uwzględniają pacjentów z rozpoznaniem choroby. Z uwagi na to, że wnioskowana populacja docelowa jest szersza względem wskazania rejestracyjnego, oszacowania przeprowadzono dla węższej niż wnioskowana populacji – zgodnej z populacją włączoną do badań stanowiących podstawę rejestracji produktu leczniczego Opzelura. W związku z powyższym, podstawą oszacowania populacji stanowią dane pozyskane z bazy SWIAD NFZ dla pacjentów od 12 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: L80 – bielactwo nabyte. Populacja docelowa, która mogłaby stosować produkt leczniczy Opzelura została oszacowana na około 4 tys. osób.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z MZ cena za jedno opakowanie produktu (100 g) ponoszona przez płatnika została oszacowana na 4 792,51 zł. Zużycie produktu zostało oszacowane na podstawie informacji zawartych w charakterystyce produktu leczniczego.

W związku z powyższym, przyjęto następujące scenariusze (odnoszące się do czasu trwania leczenia), w ramach których rozpatrywano 2 warianty (odnoszące się do zużycia leku):

- Scenariusz I: czas trwania leczenia 6 miesięcy
 - 3) Wariant minimalny: zużycie roczne na poziomie 100 g (1 tuba) produktu, ze względu na okres ważności produktu,
 - 4) Wariant maksymalny: zużycie roczne na poziomie 1200 g (12 tub), w odniesieniu do ograniczenia miesięcznego zastosowania produktu do 2 tub (200 g).
- Scenariusz II: czas trwania leczenia 12 miesięcy
 - 3) Wariant minimalny: zużycie roczne na poziomie 200 g (2 tuby) produktu, ze względu na okres ważności produktu,
 - 4) Wariant maksymalny: zużycie roczne na poziomie 2400 g (24 tuby), w odniesieniu do ograniczenia miesięcznego zastosowania produktu do 2 tub (200 g).

Wyniki

Przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Opzelura, ruksolitynib, krem 15 mg/g we wskazaniu bielactwo nabyte.

Roczny koszt na 1 pacjenta oszacowano na:

- Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.), wariant minimalny (zużycie 100 g leku): około **4,8 tys. zł**,
- Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.), wariant maksymalny (zużycie 1 200 g leku): około **57,5 tys. zł**,
- Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.), wariant minimalny (zużycie 200 g leku): około **9,6 tys. zł**,
- Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.), wariant maksymalny (zużycie 2 400 g leku): około **115 tys. zł**.

Uwzględniając oszacowania populacji docelowej, **roczny koszt płatnika oszacowano na:**

- Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.), wariant minimalny (zużycie 100 g leku): około **19,2 mln zł**,
- Scenariusz I (czas leczenia 6 mies.), wariant maksymalny (zużycie 1 200 g leku): około **230,4 mln zł**,
- Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.), wariant minimalny (zużycie 200 g leku): około **38,4 mln zł**,
- Scenariusz II (czas leczenia 12 mies.), wariant maksymalny (zużycie 2 400 g leku): około **460,8 mln zł**.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Ehsan 2023	Ehsan, M., Rehman, A.U., Ayyan, M., et al.. (2024), Efficacy and safety of topical ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Cosmet Dermatol</i> , 23: 350-353. https://doi.org/10.1111/jocd.15921 .
Rosmarin 2020	David Rosmarin, Amit G Pandya, Mark Lebwohl, Pearl Grimes, Iltefat Hamzavi, Alice B Gottlieb, Kathleen Butler, Fiona Kuo, Kang Sun, Tao Ji, Michael D Howell, John E Harris, Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial, <i>The Lancet</i> , Volume 396, Issue 10244, 2020, Pages 110-120, ISSN 0140-6736, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30609-7 .
Rosmarin 2022	Rosmarin D, Kornacki D, Ezzedine K. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. <i>Reply. N Engl J Med</i> . 2023 Jan 19;388(3):284. doi: 10.1056/NEJMc2215181. PMID: 36652365.
NCT04530344	Clinicaltrials.gov, Assess the Long Term Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream in Participants With Vitiligo, online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04530344 , dostęp z dnia: 21.03.2024r.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTDerm 2019	Czajkowski R, Placek W, Flisiak I, et al. Vitiligo. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> . 2019;106(1):1-15. doi:10.5114/dr.2019.83440.
AWMF 2021	Böhm M, Schunter JA, Fritz K, Salavastru C, Dargatz S, Augustin M, Tanew A. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> . 2022 Mar;20(3):365-378. doi: 10.1111/ddg.14713. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35246935.
BAD 2021	Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, Ravenscroft J, Rush E, Shah D, Shah R, Shaw L, Thompson AR, Hashme M, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Manounah L; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. <i>Br J Dermatol</i> . 2022 Jan;186(1):18-29. doi: 10.1111/bjd.20596. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34160061.
IVTF 2023 cz.1	van Geel N, Speeckaert R, Taïeb A, Ezzedine K, Lim HW, Pandya AG, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2023; 37: 2173–2184. https://doi.org/10.1111/jdv.19451
IVTF 2023 cz.2	Seneschal J, Speeckaert R, Taïeb A, Wolkerstorfer A, Passeron T, Pandya AG, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force—Part 2: Specific treatment recommendations. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2023; 37: 2185–2195. https://doi.org/10.1111/jdv.19450
Pozostałe publikacje	
HAS 2013	https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr dostęp z dnia 15.03.2024 r.
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3471700/fr/opzelura-ruxolitinib-vitiligo dostęp z dnia 12.03.2024 r.
NICE 2024	NICE, Ruxolitinib for treating non-segmental vitiligo in people 12 years and over [ID3998], Draft guidance, online: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10893/documents/draft-guidance dostęp z dnia 14.03.2024 r..
HU 2024	Hu, W., Thornton, M. & Livingston, R.A. Real-World Use of Ruxolitinib Cream: Safety Analysis at 1 Year. <i>Am J Clin Dermatol</i> 25, 327–332 (2024). https://doi.org/10.1007/s40257-023-00840-1 .
EMA 2023	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report, Opzelura, 23 February 2023, EMA/135534/2023
ChPL Opzelura	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Opzelura, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opzelura-epar-product-information_pl.pdf
Obtułowicz 2010	Obtułowicz A., Antoszczyk G. Teoretyczne podstawy zastosowania promieniowania wąskopasmowego UVB 311 nm w dermatologii. <i>Post Dermatol Alergol</i> 2010; XXVII, 5: 426–429
FDA	FDA approves topical treatment addressing repigmentation in vitiligo in patients aged 12 and older, https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-topical-treatment-addressing-repigmentation-vitiligo-patients-aged-12-and-older
FDA	Highlights of Prescribing Information - Opzelura Cream https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215309s001lbl.pdf
EMA EDSADRR	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis
WHO	European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, adrreports.eu
WHO	WHO, Uppsala Monitoring Centre, vigiaccess.org
Lee 2019	Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, Bae JM. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Dermatol</i> . 2019 Aug 1;155(8):929-938. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0696. PMID: 31141108; PMCID: PMC6547091

Ezzedine 2023 Ezzedine K , Seneszal J. Da Silva A , Préaubert N. , Lamblin A , Delattre C i in. Populacja pacjentów z bielactwem nabytym i obciążenie chorobami we Francji: wyniki badania VIOLIN w kohorcie CONSTANCES . J Eur Acad Dermatol Venereol . 2023 ; 37 : 2249 – 2258 . <https://doi.org/10.1111/jdv.19447>

Inne źródła

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. poz. 357 z 16 marca 2016 r. z późn. zm.)

<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf> dostęp z dnia 22.03.2024

Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ dostęp z dnia 22.03.2024

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/19/akt.pdf dostęp z dnia 22.03.2024

Zarządzenie nr 23/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 lutego 2024 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43180/Zarządzenie-23_2024_DSOZ dostęp z dnia 22.03.2024

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data wyszukiwania: 28.02.2024 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Opzelura,[Title/Abstract]	11
2	ruxolitinib[Title/Abstract]	2,703
3	3R)-3-cyclopentyl-3-(4-(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-yl)propanenitrile[Title/Abstract] - Schema: all	0
4	3R)-3-cyclopentyl-3-(4-(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-yl)propanenitrile[Title/Abstract]	0
5	ruxolitinib phosphate[Title/Abstract]	4
6	ruxolitinib monophosphate[Title/Abstract]	1
7	INCB-18424 phosphate[Title/Abstract]	15
8	Jakavi[Title/Abstract]	11
9	INCB018424 phosphate[Title/Abstract]	6
10	INCB-018424 salt[Title/Abstract]	4
11	Jakafi[Title/Abstract]	32
12	ruxolitinib (as phosphate[Title/Abstract]) - Schema: all	0
13	ruxolitinib (as phosphate[Title/Abstract])	0
14	INCB-018424 phosphate[Title/Abstract]	14
15	INCB-018424[Title/Abstract]	3
16	INC-424	2,902
17	INCB-18424[Title/Abstract]	6
18	INC424[Title/Abstract]	10
19	INCB018424[Title/Abstract]	57
20	INCA2[Title/Abstract]	31
21	ruxolitinib[Supplementary Concept]	1,538
22	(((((((((((((((Opzelura,[Title/Abstract]) OR (ruxolitinib[Title/Abstract])) OR (((("3R"[All Fields] AND "3 cyclopentyl 3"[All Fields]) AND ((("4"[All Fields] AND ((("7H-pyrrolo"[All Fields] AND ("2"[All Fields] AND "3-d"[All Fields])) AND "pyrimidin-4-yl"[All Fields])) AND "pyrazol-1-yl"[All Fields])) AND "propanenitrile"[Title/Abstract])) OR (((("3R"[All Fields] AND "3 cyclopentyl 3"[All Fields]) AND ((("4"[All Fields] AND ((("7H-pyrrolo"[All Fields] AND "2 3 d"[All Fields]) AND "pyrimidin-4-yl"[All Fields])) AND "pyrazol-1-yl"[All Fields])) AND "propanenitrile"[Title/Abstract])) OR (ruxolitinib phosphate[Title/Abstract])) OR (ruxolitinib monophosphate[Title/Abstract])) OR (INCB-18424 phosphate[Title/Abstract])) OR (INCB-018424 salt[Title/Abstract])) OR (Jakafi[Title/Abstract])) OR (INCB018424 phosphate[Title/Abstract])) OR (INCB-018424 phosphate[Title/Abstract])) OR ((("ruxolitinib"[Supplementary Concept] OR "ruxolitinib"[All Fields]) AND "as phosphate"[Title/Abstract])) OR (INCB-018424 phosphate[Title/Abstract])) OR (INCB-018424[Title/Abstract])) OR (INC-424) OR (INCB-18424[Title/Abstract])) OR (INC424[Title/Abstract])) OR (INCB018424[Title/Abstract])) OR (INCA2[Title/Abstract])) OR (ruxolitinib[Supplementary Concept])	2,949
23	Vitiligo[Title/Abstract]	9,137
24	Vitiligo acquis[Title/Abstract] - Schema: all	0
25	Vitiligo acquis[Title/Abstract]	0
26	depigmentation[Title/Abstract]	3,055
27	Hypomelanosis[Title/Abstract]	577
28	Hypomelanoses[Title/Abstract]	17
28	((((((Vitiligo[Title/Abstract]) OR (Vitiligo acquis[Title/Abstract])) OR ((("vitiligo"[MeSH Terms] OR "vitiligo"[All Fields]) AND "acquis"[Title/Abstract])) OR (depigmentation[Title/Abstract])) OR (Hypomelanosis[Title/Abstract])) OR (Hypomelanoses[Title/Abstract])	11,758

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
30	((((((((Opzelura,[Title/Abstract]) OR (ruxolitinib[Title/Abstract])) OR (((("3R"[All Fields] AND "3 cyclopentyl 3"[All Fields]) AND ((("4"[All Fields] AND ((("7H-pyrrolo"[All Fields] AND ("2"[All Fields] AND "3-d"[All Fields])) AND "pyrimidin-4-yl"[All Fields])) AND "pyrazol-1-yl"[All Fields])) AND "propanenitrile"[Title/Abstract])) OR (((("3R"[All Fields] AND "3 cyclopentyl 3"[All Fields]) AND ((("4"[All Fields] AND ((("7H-pyrrolo"[All Fields] AND "2 3 d"[All Fields]) AND "pyrimidin-4-yl"[All Fields])) AND "pyrazol-1-yl"[All Fields])) AND "propanenitrile"[Title/Abstract])) OR (ruxolitinib phosphate[Title/Abstract])) OR (ruxolitinib monophosphate[Title/Abstract])) OR (INCB-18424 phosphate[Title/Abstract])) OR (Jakavi[Title/Abstract])) OR (INCB018424 phosphate[Title/Abstract])) OR (INCB-018424 salt[Title/Abstract])) OR (Jakafi[Title/Abstract])) OR (ruxolitinib (as phosphate)[Title/Abstract])) OR ((("ruxolitinib"[Supplementary Concept] OR "ruxolitinib"[All Fields]) AND "as phosphate"[Title/Abstract])) OR (INCB-018424 phosphate[Title/Abstract])) OR (INCB-018424[Title/Abstract]) OR (INC-424)) OR (INCB-18424[Title/Abstract])) OR (INC424[Title/Abstract])) OR (INCB018424[Title/Abstract]) OR (INCA2[Title/Abstract])) OR (ruxolitinib[Supplementary Concept]) AND (((((Vitiligo[Title/Abstract]) OR (Vitiligo acquis[Title/Abstract])) OR ((("vitiligo"[MeSH Terms] OR "vitiligo"[All Fields]) AND "acquis"[Title/Abstract])) OR (depigmentation[Title/Abstract])) OR (Hypomelanosis[Title/Abstract])) OR (Hypomelanoses[Title/Abstract]))	63

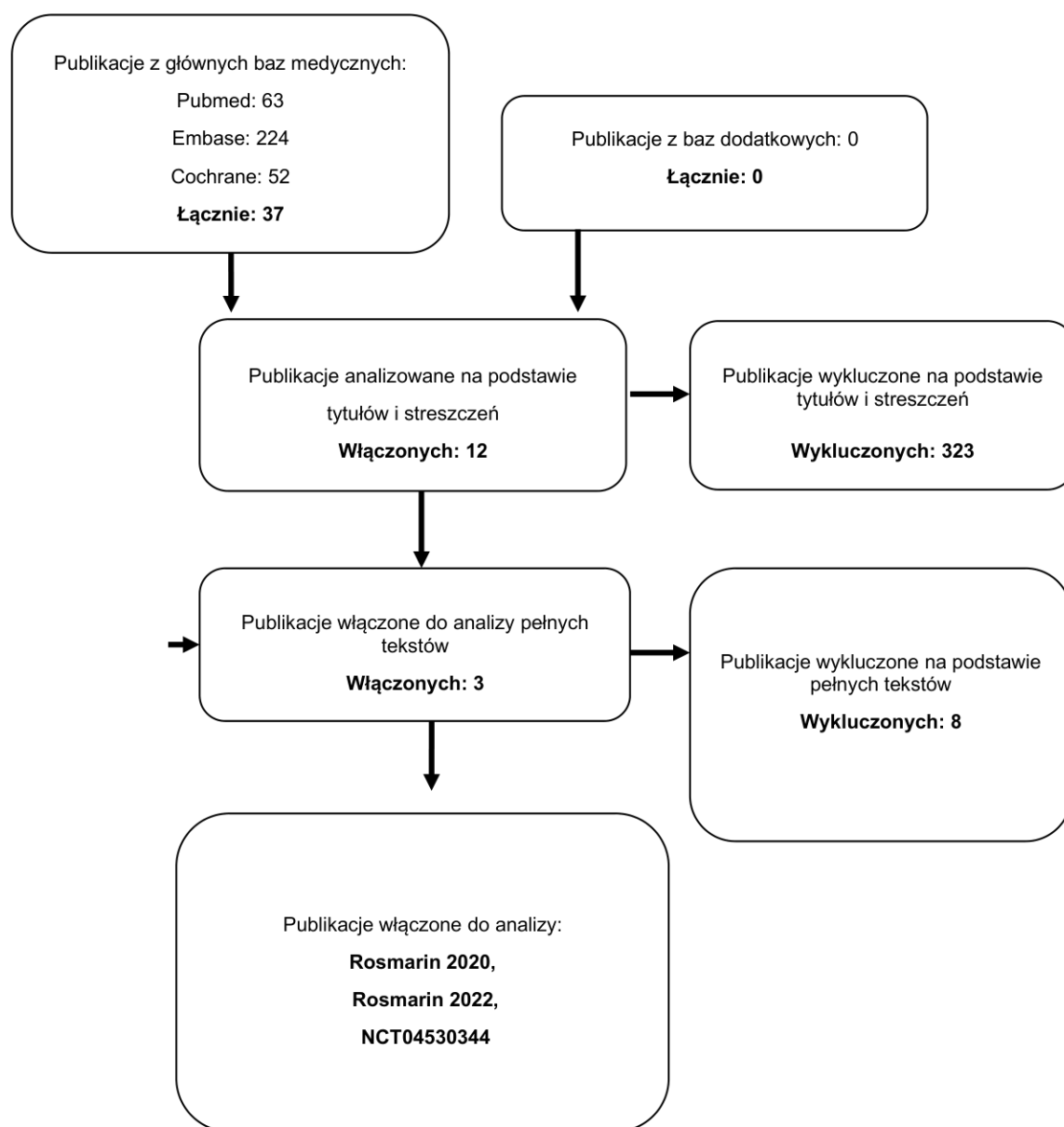
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 28.02.2024 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp ruxolitinib/	10614
2	ruxolitinib.ab,kw,ti.	6353
3	Opzelura.ab,kw,ti.	12
4	"3R)-3-cyclopentyl-3-(4-(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-yl)propanenitrile".ab,kw,ti.	0
5	ruxolitinib phosphate.ab,kw,ti.	10
6	ruxolitinib monophosphate.ab,kw,ti.	0
7	INCB-18424 phosphate.ab,kw,ti.	0
8	Jakavi.ab,kw,ti.	32
9	INCB018424 phosphate.ab,kw,ti.	9
10	INCB-018424 salt.ab,kw,ti.	0
11	Jakafi.ab,kw,ti.	75
12	"ruxolitinib (as phosphate)".ab,kw,ti.	15
13	INCB-018424 phosphate.ab,kw,ti.	0
14	INCB-018424.ab,kw,ti.	9
15	INC-424.ab,kw,ti.	0
16	INCB-18424.ab,kw,ti.	9
17	INC424.ab,kw,ti.	37
18	INCB018424.ab,kw,ti.	150
19	INCA2.ab,kw,ti.	63
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	11 025
21	exp Vitiligo/	16 233
22	Vitiligo.ab,kw,ti.	13 106
23	Vitiligo acquis.ab,kw,ti.	0
24	depigmentation.ab,kw,ti.	4 155
25	Hypomelanosis.ab,kw,ti.	777
26	Hypomelanoses.ab,kw,ti.	26
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	20 816
28	20 and 27	224

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 28.02.2024 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Ruxolitinib	800
2	Opzelura	0
3	ruxolitinib phosphate	33
4	ruxolitinib monophosphate	2
5	INCB-18424 phosphate	2
6	Jakavi	23
7	INCB018424 phosphate	18
8	INCB-018424 salt	0
9	Jakafi	11
10	ruxolitinib (as phosphate)	23
11	INCB-018424 phosphate	1
12	INCB-018424	3
13	INC-424	2
14	INCB-18424	4
15	INC424	29
16	INCB018424	42
17	INCA2	0
18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	811
19	Vitiligo	1274
20	Vitiligo acquis	0
21	depigmentation	341
22	Hypomelanosis	22
23	Hypomelanoses	0
24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1517
25	#18 AND #24	50

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



11.3. Przegląd systematyczny Ehsan 2024

Tabela 25. Skrócowa charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Ehsan 2024

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena badań włączonych do PS																																																																														
<p>Ehsan 2024</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: systematyczne zestawienie wyników oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu u pacjentów z bielactwem nabytym.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE (via Pubmed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).</p> <p>Data odcięcia włączanych publikacji: grudzień 2022</p> <p>Nie zastosowano żadnych ograniczeń dotyczących wieku włączanej populacji ani języka publikacji.</p> <p>Wykluczono badania obserwacyjne, badania, bez grupy porównawczej oraz w przypadku zastosowania innej dawki ruksolitynibu niż określona w kryteriach włączenia,</p> <p>PICOS: P: pacjenci, u których zdiagnozowano bielactwo;</p>	<p>Do metaanalizy włączono 2 publikacje przedstawiające wyniki 3 RCTs, obejmujących łącznie 726 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rosmarin 2020 (NCT03099304): RCT II fazy, DB, dostosowania dawki, w którym badano skuteczność stosowania RUX (w różnych dawkach; do analizy włączono jedynie ramię otrzymujące 1,5% 2xd; 33 pacjentów) względem PLB 2xd (32 pacjentów), czas leczenia: 24 tyg. TRuE-V1 (NCT04052425): III fazy, DB, w którym badano skuteczność stosowania RUX 1,5% 2xd (221 pacjentów) względem PLB 2xd (109 pacjentów), czas leczenia: 52 tyg. TRuE-V2 (NCT04057573): III fazy, DB, w którym badano skuteczność stosowania RUX 1,5% 2xd (228 pacjentów) względem PLB 2xd (115 pacjentów), czas leczenia: 52 tyg. <p>Wyniki przeglądu</p> <p>Zastosowanie ruksolitynibu wiązało się z istotną statystycznie korzyścią w zakresie odsetka uczestników, którzy osiągnęli odpowiedź F-VAS150 (RR: 2,96; 95% CI: 1,91; 4,57; $p < 0,00001$; $I^2 = 34\%$) oraz odpowiedź F-VAS175 (RR: 3,38; 95% CI: 2,0; 5,72; $p < 0,00001$; $I^2 = 14\%$) w porównaniu z grupą kontrolną. (Rysunek 3)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(A)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or subgroup</th> <th colspan="2">Ruxolitinib</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>log[Risk ratio]</th> <th>SE</th> <th>Total</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>2.6773</td> <td>1.0026</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>4.7%</td> <td>14.55 [2.04, 103.79]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>1.0986</td> <td>0.233</td> <td>221</td> <td>109</td> <td>47.1%</td> <td>3.00 [1.90, 4.74]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>0.9163</td> <td>0.2277</td> <td>222</td> <td>109</td> <td>48.2%</td> <td>2.50 [1.60, 3.91]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>476</td> <td>250</td> <td>100.0%</td> <td>2.96 [1.91, 4.57]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 3.02, df = 2 ($p = 0.22$); $I^2 = 34\%$ Test for overall effect: Z = 4.88 ($p < 0.00001$)</p> </div> <div style="width: 48%;"> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(B)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or subgroup</th> <th colspan="2">Ruxolitinib</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>log[Risk ratio]</th> <th>SE</th> <th>Total</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>3.0147</td> <td>1.4267</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>3.5%</td> <td>20.38 [1.24, 333.95]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>1.3863</td> <td>0.3798</td> <td>109</td> <td>221</td> <td>39.7%</td> <td>4.00 [1.90, 8.42]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>0.9933</td> <td>0.2999</td> <td>109</td> <td>222</td> <td>56.8%</td> <td>2.70 [1.50, 4.86]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>251</td> <td>475</td> <td>100.0%</td> <td>3.38 [2.00, 5.72]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 2.33, df = 2 ($p = 0.31$); $I^2 = 14\%$ Test for overall effect: Z = 4.56 ($p < 0.00001$)</p> </div> <div style="width: 48%;"> </div> </div>	Study or subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Weight	Risk ratio IV, Random, 95% CI	log[Risk ratio]	SE	Total	Total	Rosmarin 2020	2.6773	1.0026	33	32	4.7%	14.55 [2.04, 103.79]	TRuE-V1	1.0986	0.233	221	109	47.1%	3.00 [1.90, 4.74]	TRuE-V2	0.9163	0.2277	222	109	48.2%	2.50 [1.60, 3.91]	Total (95% CI)			476	250	100.0%	2.96 [1.91, 4.57]	Study or subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Weight	Risk ratio IV, Random, 95% CI	log[Risk ratio]	SE	Total	Total	Rosmarin 2020	3.0147	1.4267	33	32	3.5%	20.38 [1.24, 333.95]	TRuE-V1	1.3863	0.3798	109	221	39.7%	4.00 [1.90, 8.42]	TRuE-V2	0.9933	0.2999	109	222	56.8%	2.70 [1.50, 4.86]	Total (95% CI)			251	475	100.0%	3.38 [2.00, 5.72]	<p>Jakość dowodów autorzy przeglądu ocenili z wykorzystaniem narzędzi do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane Reviews (Cochrane Risk of Bias Tool) dla RCT (Rob 2.0)</p> <p>W ocenie autorów publikacji, we wszystkich trzech badaniach ryzyko błędu systematycznego było niskie.</p> <p>Autorzy nie byli w stanie ocenić błędu systematycznego publikacji, ponieważ liczba włączonych badań była mniejsza niż 10.</p>
Study or subgroup	Ruxolitinib			Placebo		Weight	Risk ratio IV, Random, 95% CI																																																																										
	log[Risk ratio]	SE	Total	Total																																																																													
Rosmarin 2020	2.6773	1.0026	33	32	4.7%	14.55 [2.04, 103.79]																																																																											
TRuE-V1	1.0986	0.233	221	109	47.1%	3.00 [1.90, 4.74]																																																																											
TRuE-V2	0.9163	0.2277	222	109	48.2%	2.50 [1.60, 3.91]																																																																											
Total (95% CI)			476	250	100.0%	2.96 [1.91, 4.57]																																																																											
Study or subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Weight	Risk ratio IV, Random, 95% CI																																																																											
	log[Risk ratio]	SE	Total	Total																																																																													
Rosmarin 2020	3.0147	1.4267	33	32	3.5%	20.38 [1.24, 333.95]																																																																											
TRuE-V1	1.3863	0.3798	109	221	39.7%	4.00 [1.90, 8.42]																																																																											
TRuE-V2	0.9933	0.2999	109	222	56.8%	2.70 [1.50, 4.86]																																																																											
Total (95% CI)			251	475	100.0%	3.38 [2.00, 5.72]																																																																											

⁸ Na wykresie *forest-plot* zidentyfikowano błędne dane w zakresie liczebności pacjentów w poszczególnych grupach badania TRuE-V1 oraz TRuE-V2 podanych dla odpowiedzi F-VAS175, które mogły rzutować na poprawność wyników metaanalizy.

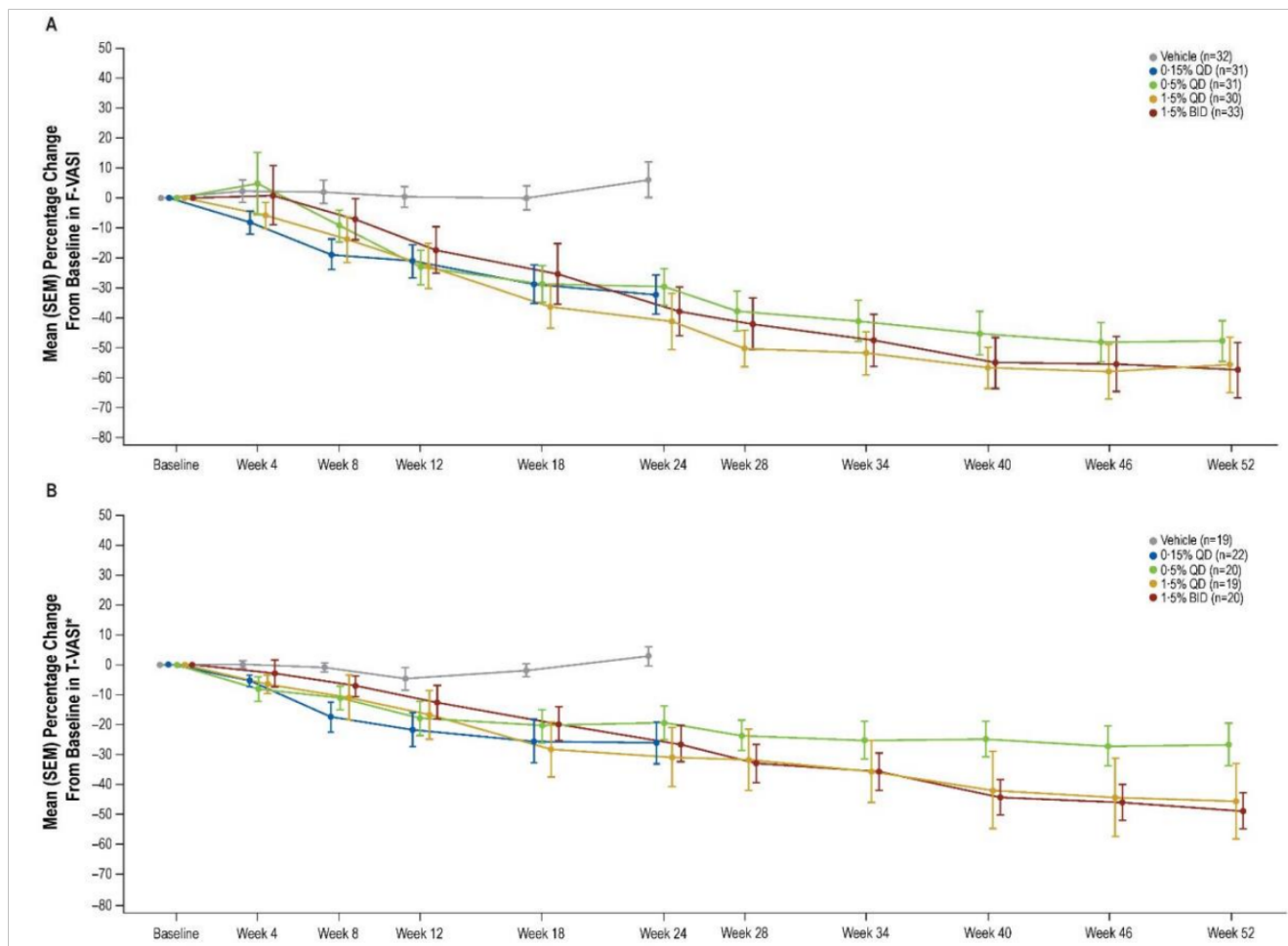
Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena badań włączonych do PS																																																																																																																																															
	<p>I/C: ruksolitynib (RUX) 1,5% w kremie stosowany miejscowo 2xd</p> <p>vs</p> <p>placebo (nośnik kremu – leczenie pozorowane, PLB) lub SoC</p> <p>O:</p> <p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ poprawę wskaźnika oceny obszaru bielactwa twarzy (odpowiednio F-VASI50, F-VASI75) <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ poprawę wskaźnika oceny obszaru bielactwa twarzy (F-VASI90); odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ poprawę wskaźnika oceny obszaru bielactwa całego ciała (T-VASI50); średnia zmiana w powierzchni ciała (BSA) zmienionej chorobowo; TRAEs, SAEs. <p>S: RCTs</p>	<p>odnaleźć źródła odwołania.) oraz odpowiedź T-VASI50 (RR: 3,83; 95% CI: 2,19; 6,72; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). (Rysunek 5).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Ruxolitinib</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>log[Risk Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Total</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>2.1674</td> <td>1.4705</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>13.4%</td> <td>8.74</td> <td>[0.49, 155.95]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>1.9879</td> <td>0.7143</td> <td>221</td> <td>109</td> <td>56.8%</td> <td>7.30</td> <td>[1.80, 29.60]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>2.5726</td> <td>0.9851</td> <td>222</td> <td>109</td> <td>29.8%</td> <td>13.10</td> <td>[1.90, 90.32]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>476</td> <td>250</td> <td>100.0%</td> <td>8.90</td> <td>[3.10, 25.56]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.23$, $df = 2$ ($P = 0.89$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 4.06$ ($P < 0.0001$)</p> <p>Rysunek 4. Wyniki metaanalizy Ehsan 2024 – wpływ ruksolitynibu na odsetek pacjentów osiągających odpowiedź F-VASI90, względem grupy kontrolnej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Ruxolitinib</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>log[Risk Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Total</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>2.1674</td> <td>1.4705</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>3.8%</td> <td>8.74</td> <td>[0.49, 155.95]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>1.411</td> <td>0.4801</td> <td>221</td> <td>109</td> <td>35.7%</td> <td>4.10</td> <td>[1.60, 10.51]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>1.2528</td> <td>0.3684</td> <td>222</td> <td>109</td> <td>60.5%</td> <td>3.50</td> <td>[1.70, 7.21]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>476</td> <td>250</td> <td>100.0%</td> <td>3.83</td> <td>[2.19, 6.72]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.39$, $df = 2$ ($P = 0.82$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 4.69$ ($P < 0.00001$)</p> <p>Rysunek 5. Wyniki metaanalizy Ehsan 2024 – wpływ ruksolitynibu na odsetek pacjentów osiągających odpowiedź T-VASI50, względem grupy kontrolnej.</p> <p>Leczenie ruksolitynibem wiązało się z uzyskaniem większych korzyści w zakresie średniej zmiany w powierzchni ciała (BSA) zmienionym chorobowo (MD: 19,94; 95% CI: -24,61; -15,27; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$) (Rysunek 6).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Ruxolitinib</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Total</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Mean Difference</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>-27.67</td> <td>15.1163</td> <td>33</td> <td>-6.75</td> <td>16.9746</td> <td>32</td> <td>35.6%</td> <td>-20.92 [-28.74, -13.10]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>-28.9</td> <td>32.4355</td> <td>221</td> <td>-9.5</td> <td>33.7094</td> <td>109</td> <td>37.4%</td> <td>-19.40 [-27.04, -11.76]</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>-26.4</td> <td>38.5579</td> <td>222</td> <td>-7</td> <td>39.5033</td> <td>109</td> <td>27.0%</td> <td>-19.40 [-28.38, -10.42]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>476</td> <td></td> <td>250</td> <td>100.0%</td> <td></td> <td>-19.94 [-24.61, -15.27]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.09$, $df = 2$ ($P = 0.95$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 8.37$ ($P < 0.00001$)</p> <p>Rysunek 6. Wyniki metaanalizy Ehsan 2024 – wpływu ruksolitynibu na średnią zmianę w powierzchni ciała (BSA) zmienionej chorobowo, względem grupy kontrolnej.</p> <p>Autorzy przeglądu nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) (RR: 1,49; 95% CI: 0,79; 2,82; $p = 0,22$; $I^2 = 57\%$) (Rysunek 7) Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.) oraz SAE (RR 2,84; 95% CI: 0,62; 12,92; $p = 0,18$; $I^2 = 0\%$) (Rysunek 8) pomiędzy grupami ruksolitynibu i placebo.</p>	Study or Subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Weight	Risk Ratio		log[Risk Ratio]	SE	Total	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Rosmarin 2020	2.1674	1.4705	33	32	13.4%	8.74	[0.49, 155.95]	TRuE-V1	1.9879	0.7143	221	109	56.8%	7.30	[1.80, 29.60]	TRuE-V2	2.5726	0.9851	222	109	29.8%	13.10	[1.90, 90.32]	Total (95% CI)			476	250	100.0%	8.90	[3.10, 25.56]	Study or Subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Weight	Risk Ratio		log[Risk Ratio]	SE	Total	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Rosmarin 2020	2.1674	1.4705	33	32	3.8%	8.74	[0.49, 155.95]	TRuE-V1	1.411	0.4801	221	109	35.7%	4.10	[1.60, 10.51]	TRuE-V2	1.2528	0.3684	222	109	60.5%	3.50	[1.70, 7.21]	Total (95% CI)			476	250	100.0%	3.83	[2.19, 6.72]	Study or Subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Total	Weight	Mean Difference		Mean	SD	Mean	SD	IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Rosmarin 2020	-27.67	15.1163	33	-6.75	16.9746	32	35.6%	-20.92 [-28.74, -13.10]	TRuE-V1	-28.9	32.4355	221	-9.5	33.7094	109	37.4%	-19.40 [-27.04, -11.76]	TRuE-V2	-26.4	38.5579	222	-7	39.5033	109	27.0%	-19.40 [-28.38, -10.42]	Total (95% CI)			476		250	100.0%		-19.94 [-24.61, -15.27]	
Study or Subgroup	Ruxolitinib			Placebo		Weight	Risk Ratio																																																																																																																																											
	log[Risk Ratio]	SE	Total	Total	IV, Random, 95% CI		Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																																																																											
Rosmarin 2020	2.1674	1.4705	33	32	13.4%	8.74	[0.49, 155.95]																																																																																																																																											
TRuE-V1	1.9879	0.7143	221	109	56.8%	7.30	[1.80, 29.60]																																																																																																																																											
TRuE-V2	2.5726	0.9851	222	109	29.8%	13.10	[1.90, 90.32]																																																																																																																																											
Total (95% CI)			476	250	100.0%	8.90	[3.10, 25.56]																																																																																																																																											
Study or Subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Weight	Risk Ratio																																																																																																																																												
	log[Risk Ratio]	SE	Total	Total		IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																																																																											
Rosmarin 2020	2.1674	1.4705	33	32	3.8%	8.74	[0.49, 155.95]																																																																																																																																											
TRuE-V1	1.411	0.4801	221	109	35.7%	4.10	[1.60, 10.51]																																																																																																																																											
TRuE-V2	1.2528	0.3684	222	109	60.5%	3.50	[1.70, 7.21]																																																																																																																																											
Total (95% CI)			476	250	100.0%	3.83	[2.19, 6.72]																																																																																																																																											
Study or Subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Total	Weight	Mean Difference																																																																																																																																											
	Mean	SD	Mean	SD			IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																																																																																																										
Rosmarin 2020	-27.67	15.1163	33	-6.75	16.9746	32	35.6%	-20.92 [-28.74, -13.10]																																																																																																																																										
TRuE-V1	-28.9	32.4355	221	-9.5	33.7094	109	37.4%	-19.40 [-27.04, -11.76]																																																																																																																																										
TRuE-V2	-26.4	38.5579	222	-7	39.5033	109	27.0%	-19.40 [-28.38, -10.42]																																																																																																																																										
Total (95% CI)			476		250	100.0%		-19.94 [-24.61, -15.27]																																																																																																																																										

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena badań włączonych do PS																																																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Ruxolitinib</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>log[Risk Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Total</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>-0.2131</td> <td>0.349</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>35.1%</td> <td>0.81</td> <td>[0.41, 1.60]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>0.6282</td> <td>0.3356</td> <td>221</td> <td>109</td> <td>36.2%</td> <td>1.87</td> <td>[0.97, 3.62]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>0.856</td> <td>0.4351</td> <td>228</td> <td>115</td> <td>28.7%</td> <td>2.35</td> <td>[1.00, 5.52]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>482</td> <td>256</td> <td>100.0%</td> <td>1.49</td> <td>[0.79, 2.82]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.18; Chi² = 4.63, df = 2 (P = 0.10); I² = 57% Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)</p>	Study or Subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio IV, Random, 95% CI	log[Risk Ratio]	SE	Total	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	Rosmarin 2020	-0.2131	0.349	33	32	35.1%	0.81	[0.41, 1.60]		TRuE-V1	0.6282	0.3356	221	109	36.2%	1.87	[0.97, 3.62]		TRuE-V2	0.856	0.4351	228	115	28.7%	2.35	[1.00, 5.52]		Total (95% CI)			482	256	100.0%	1.49	[0.79, 2.82]		
Study or Subgroup	Ruxolitinib			Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																													
	log[Risk Ratio]	SE	Total	Total	IV, Random, 95% CI		IV, Random, 95% CI																																															
Rosmarin 2020	-0.2131	0.349	33	32	35.1%	0.81	[0.41, 1.60]																																															
TRuE-V1	0.6282	0.3356	221	109	36.2%	1.87	[0.97, 3.62]																																															
TRuE-V2	0.856	0.4351	228	115	28.7%	2.35	[1.00, 5.52]																																															
Total (95% CI)			482	256	100.0%	1.49	[0.79, 2.82]																																															
		<p>Rysunek 7. Wyniki metaanalizy Ehsan 2024 – wpływu ruksolitynibu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE), względem grupy kontrolnej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Ruxolitinib</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>log[Risk Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Total</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>1.0688</td> <td>1.6146</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>23.0%</td> <td>2.91</td> <td>[0.12, 68.95]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>1.0849</td> <td>1.0738</td> <td>221</td> <td>109</td> <td>51.9%</td> <td>2.96</td> <td>[0.36, 24.28]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>0.9293</td> <td>1.545</td> <td>228</td> <td>115</td> <td>25.1%</td> <td>2.53</td> <td>[0.12, 52.32]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>482</td> <td>256</td> <td>100.0%</td> <td>2.84</td> <td>[0.62, 12.92]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 2 (P = 1.00); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.35 (P = 0.18)</p>	Study or Subgroup	Ruxolitinib		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio IV, Random, 95% CI	log[Risk Ratio]	SE	Total	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	Rosmarin 2020	1.0688	1.6146	33	32	23.0%	2.91	[0.12, 68.95]		TRuE-V1	1.0849	1.0738	221	109	51.9%	2.96	[0.36, 24.28]		TRuE-V2	0.9293	1.545	228	115	25.1%	2.53	[0.12, 52.32]		Total (95% CI)			482	256	100.0%	2.84	[0.62, 12.92]		
Study or Subgroup	Ruxolitinib			Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																													
	log[Risk Ratio]	SE	Total	Total	IV, Random, 95% CI		IV, Random, 95% CI																																															
Rosmarin 2020	1.0688	1.6146	33	32	23.0%	2.91	[0.12, 68.95]																																															
TRuE-V1	1.0849	1.0738	221	109	51.9%	2.96	[0.36, 24.28]																																															
TRuE-V2	0.9293	1.545	228	115	25.1%	2.53	[0.12, 52.32]																																															
Total (95% CI)			482	256	100.0%	2.84	[0.62, 12.92]																																															
		<p>Rysunek 8. Wyniki metaanalizy Ehsan 2024 – wpływu ruksolitynibu na częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), względem grupy kontrolnej.</p> <p>Po przeprowadzeniu analiz wrażliwości metodą „leave-one-out” dotyczących dwóch głównych parametrów ocenianych w badaniu (F-VASI50 i F-VASI75), autorzy badania stwierdzili, że wpływ ruksolitynibu w zakresie F-VASI50 i F-VASI75 stał się nieistotny po usunięciu badania TRuE-V1 (Tabela 26).</p> <p>Tabela 26. Analizy wrażliwości metodą leave-one-out w zakresie F-VASI75 i F-VASI50.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie usunięte</th> <th>Ryzyko względne (RR)</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">odpowiedź F-VASI75</td> </tr> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>3,14</td> <td>1,24; 333,95</td> <td><0,00001</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>4,58</td> <td>0,80; 26,17</td> <td>0,09</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>5,05</td> <td>1,65; 15,46</td> <td>0,005</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">odpowiedź F-VASI50</td> </tr> <tr> <td>Rosmarin 2020</td> <td>2,73</td> <td>1,99; 3,76</td> <td><0,00001</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V1</td> <td>4,60</td> <td>0,89; 23,77</td> <td>0,07</td> </tr> <tr> <td>TRuE-V2</td> <td>4,89</td> <td>1,17; 20,43</td> <td>0,03</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie usunięte	Ryzyko względne (RR)	95% CI	p	odpowiedź F-VASI75				Rosmarin 2020	3,14	1,24; 333,95	<0,00001	TRuE-V1	4,58	0,80; 26,17	0,09	TRuE-V2	5,05	1,65; 15,46	0,005	odpowiedź F-VASI50				Rosmarin 2020	2,73	1,99; 3,76	<0,00001	TRuE-V1	4,60	0,89; 23,77	0,07	TRuE-V2	4,89	1,17; 20,43	0,03																
Badanie usunięte	Ryzyko względne (RR)	95% CI	p																																																			
odpowiedź F-VASI75																																																						
Rosmarin 2020	3,14	1,24; 333,95	<0,00001																																																			
TRuE-V1	4,58	0,80; 26,17	0,09																																																			
TRuE-V2	5,05	1,65; 15,46	0,005																																																			
odpowiedź F-VASI50																																																						
Rosmarin 2020	2,73	1,99; 3,76	<0,00001																																																			
TRuE-V1	4,60	0,89; 23,77	0,07																																																			
TRuE-V2	4,89	1,17; 20,43	0,03																																																			

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena badań włączonych do PS
<p>Wnioski autorów: Stwierdzono, że ruksolitynib wykazuje korzyść w leczeniu bielactwa nabytego względem grupy kontrolnej we wszystkich badanych punktach końcowych w zakresie skuteczności, przy porównywalnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach. Obecnie nie wiadomo, czy ruksolitynib okaże się skuteczniejszy niż obecnie zatwierdzone opcje leczenia miejscowego pierwszego rzutu (tj. kortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny), jednak prawdopodobnie będzie miał lepszy profil bezpieczeństwa (stosowanie opcji leczenia miejscowego jest ograniczone występowaniem działań niepożądanych tj. atrofia skóry i miejscowe reakcje skórne (np. pieczenie)). Badanie ograniczone jest małą liczebnością prób, a badania włączone do metaanalizy obejmowały jedynie pacjentów <10% zajęciem zmianami powierzchni ciała. Konieczne są dalsze badania, uwzględniające szerszą populację, jak również umożliwiające porównanie ruksolitynibu z obecnie stosowanymi terapiami leczenia miejscowego bielactwa nabytego.</p>			

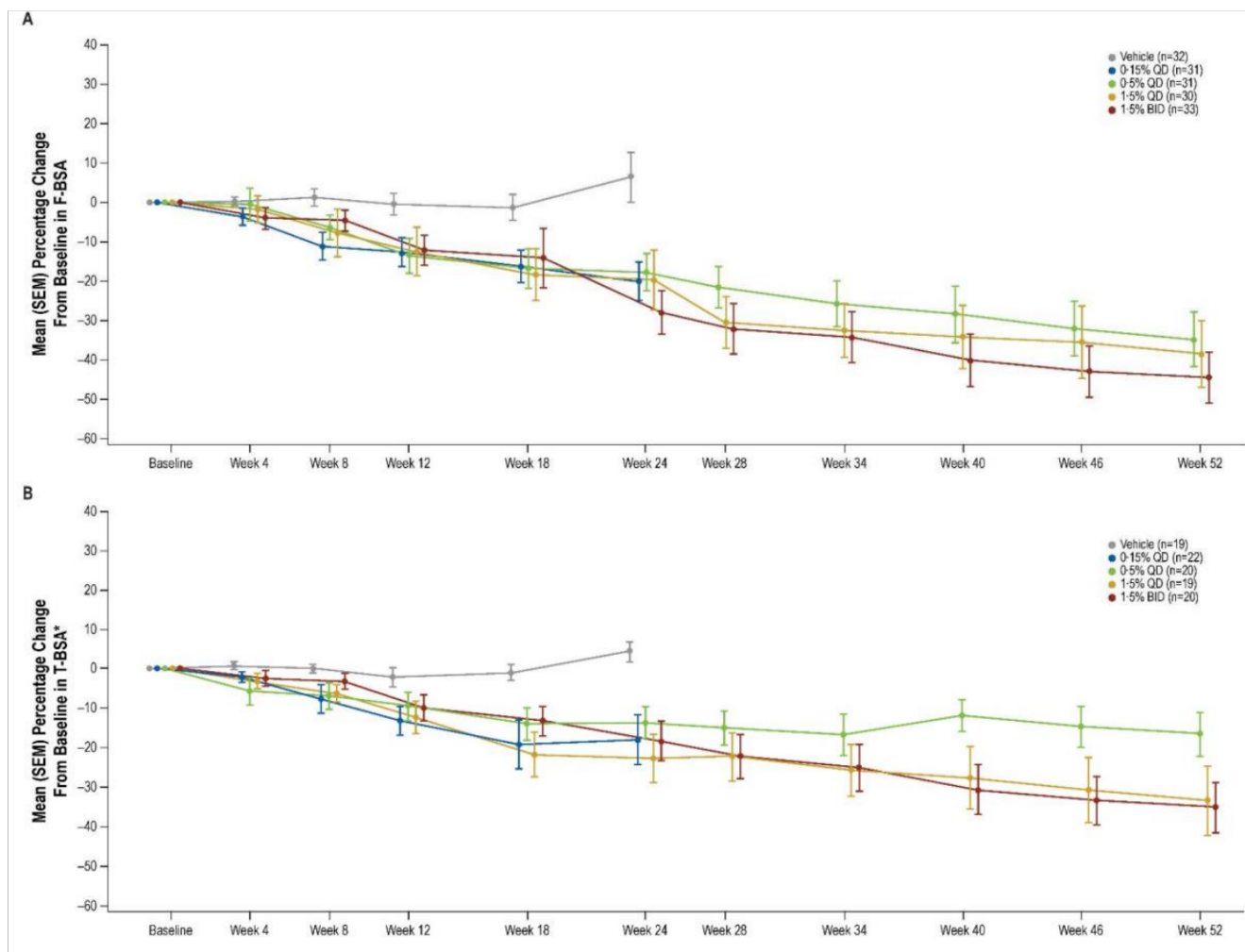
BSA – powierzchnia ciała dotknięta zmianami (ang. *Body Surface Area*); DLQI - Wskaźnik jakości życia w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*); F-VASI – indeks oceny obszaru bielactwa twarzy (ang. *facial Vitiligo Area Scoring Index*); MD – średnia zmiana; RCT - badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*); RUX – ruksolitynibu; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*); TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); T-VASI - wskaźnik oceny obszaru bielactwa całego ciała (ang. *total body Vitiligo Area Scoring Index*)

11.4. Dodatkowe wyniki badania NCT03099304 (Rosmarin 2020)



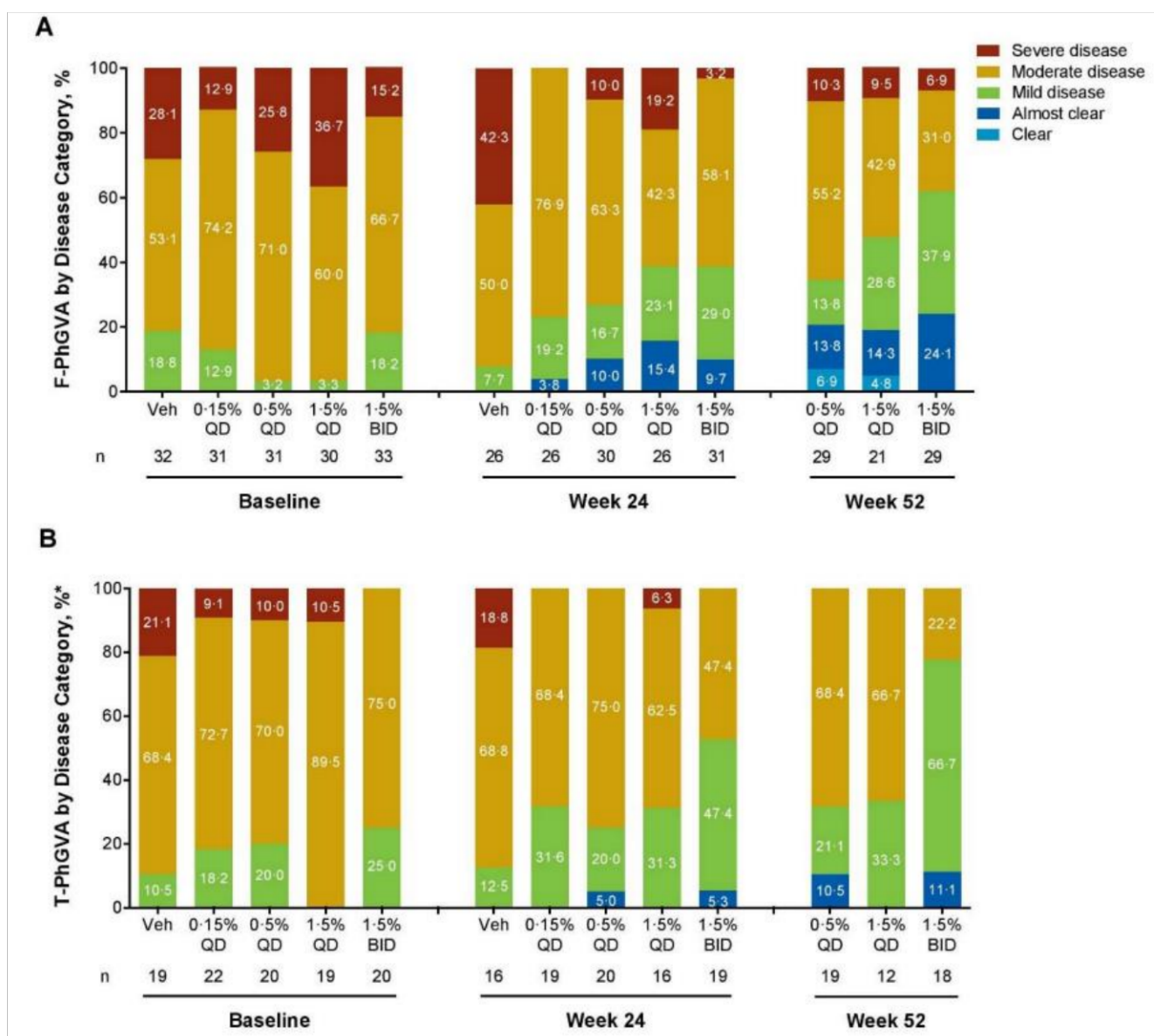
Skróty: BID - dwa razy dziennie; QD - raz dziennie; SEM - standardowy błąd pomiaru.

Rysunek 9. Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w (A) F-VASl i (B) T-VASl w podziale na badane grupy



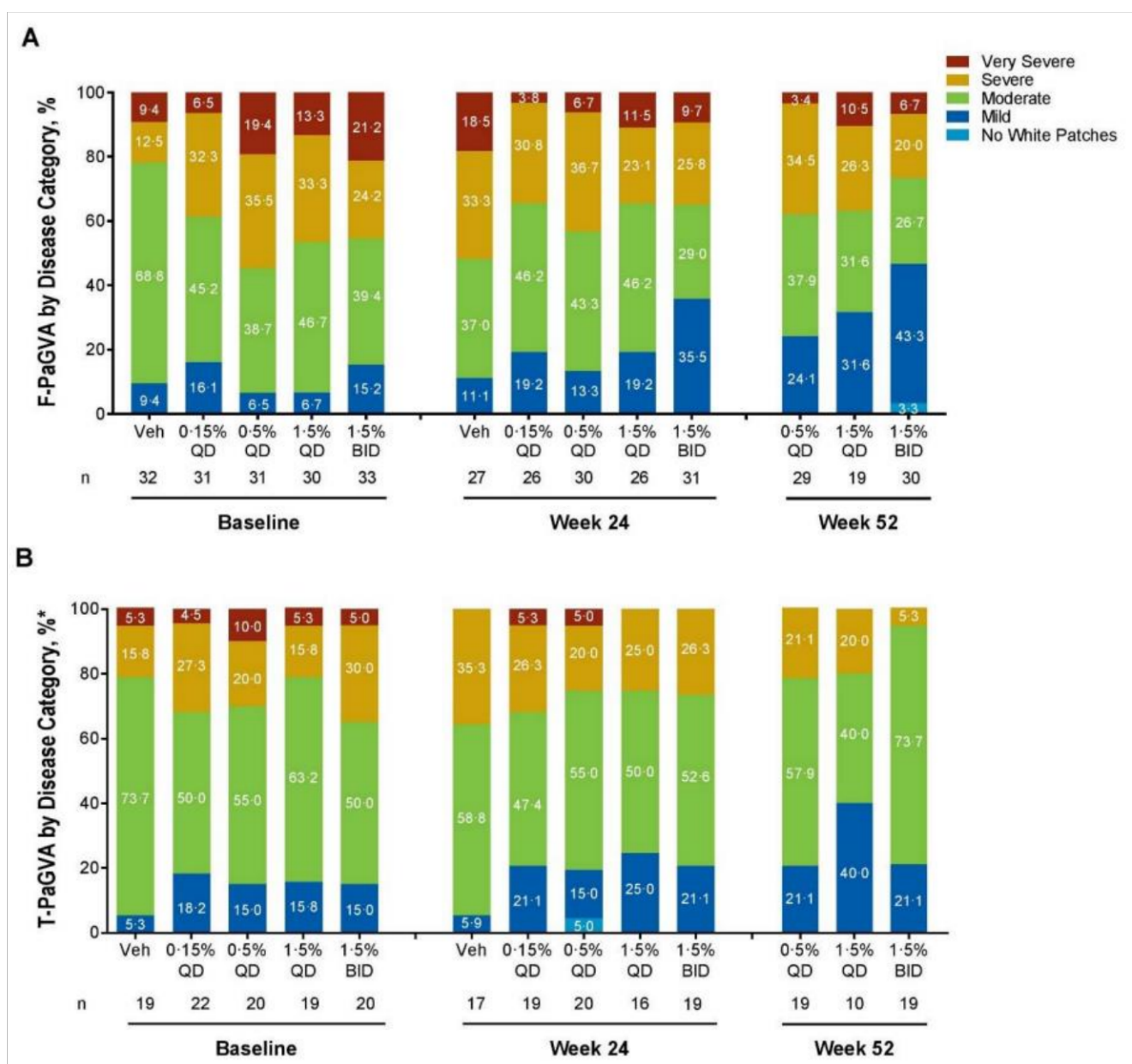
Skróty: BID - dwa razy dziennie; QD - raz dziennie; SEM - standardowy błąd pomiaru.

Rysunek 10. Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w (A) F-BSA i (B) T-BSA w podziale na badane grupy



Skróty: BID - dwa razy dziennie; QD - raz dziennie;

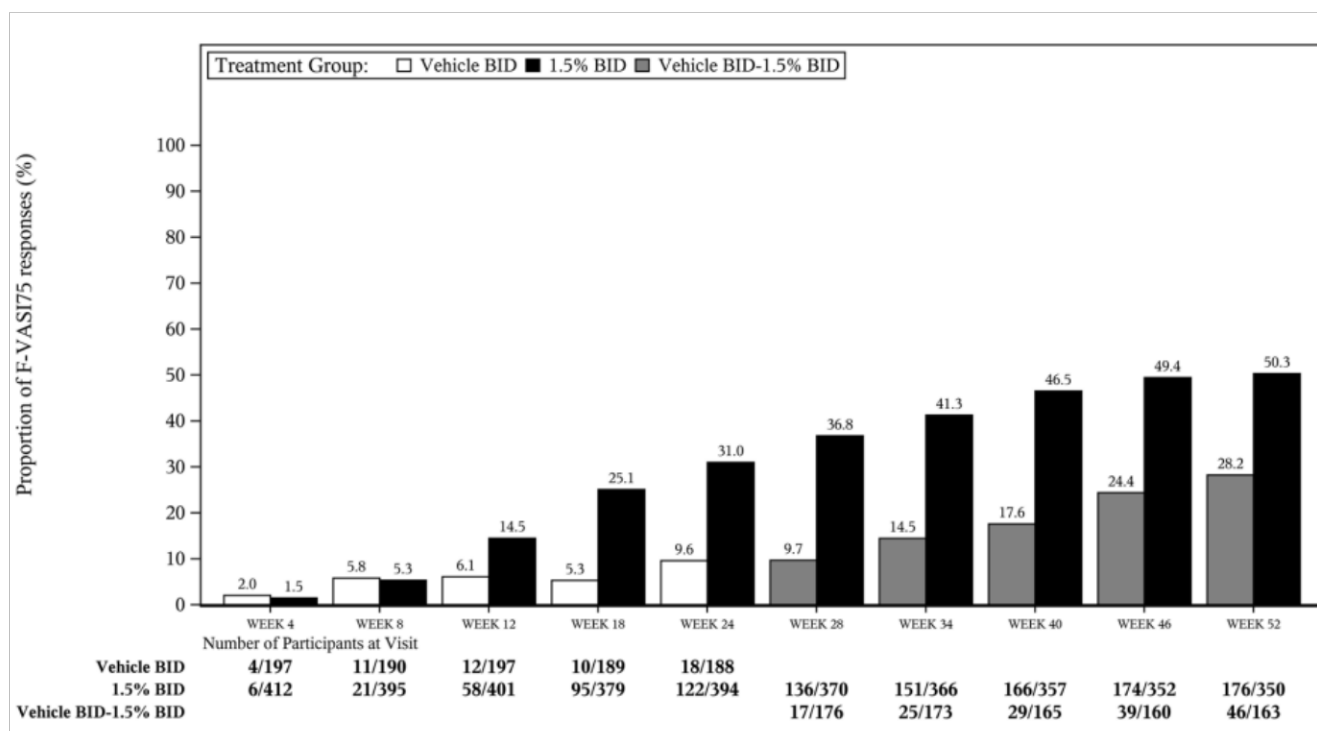
Rysunek 11. Ogólna ocena bielactwa nabytego prowadzona przez lekarza (A) twarzy i (B) całego ciała w trakcie I i II etapu badania



Skróty: BID - dwa razy dziennie; QD - raz dziennie;

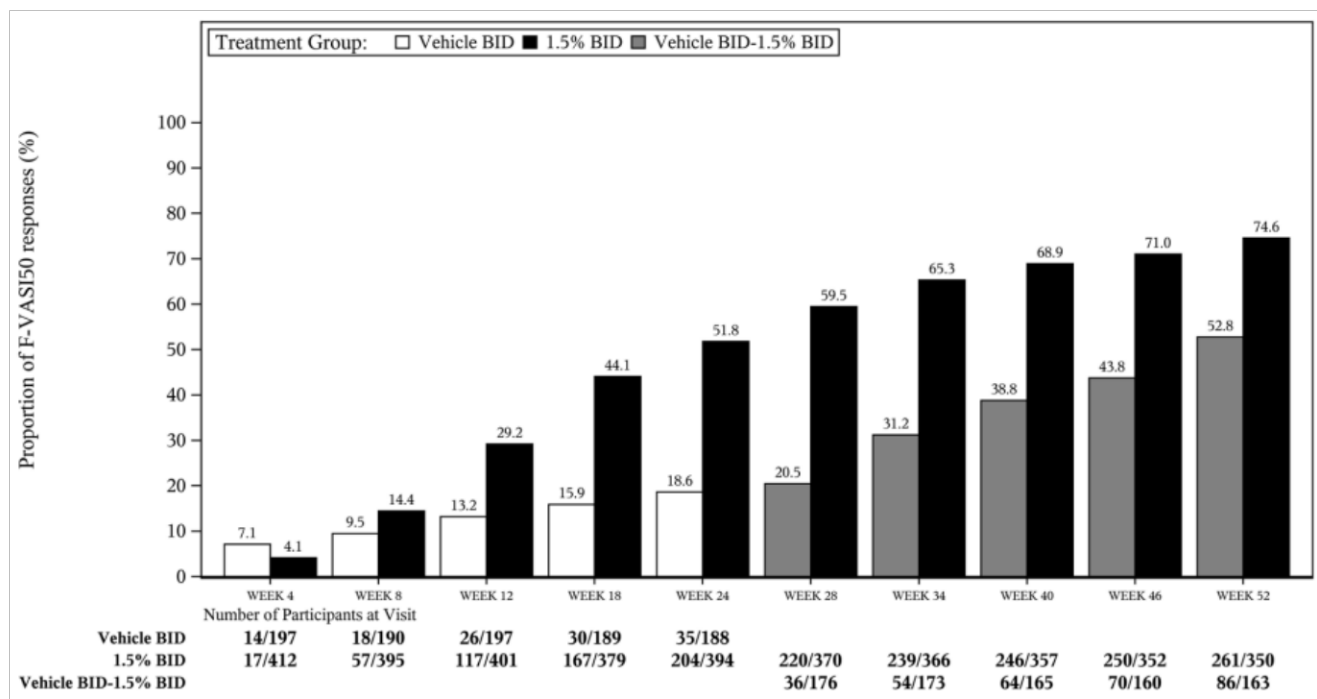
Rysunek 12. Ogólna ocena bielactwa nabytego prowadzona przez pacjenta (A) twarzy i (B) całego ciała w trakcie I i II etapu badania

11.5. Dodatkowe wyniki analizy zbiorczej badań TRuE-V1 i TRuE-V2 (EMA 2023)



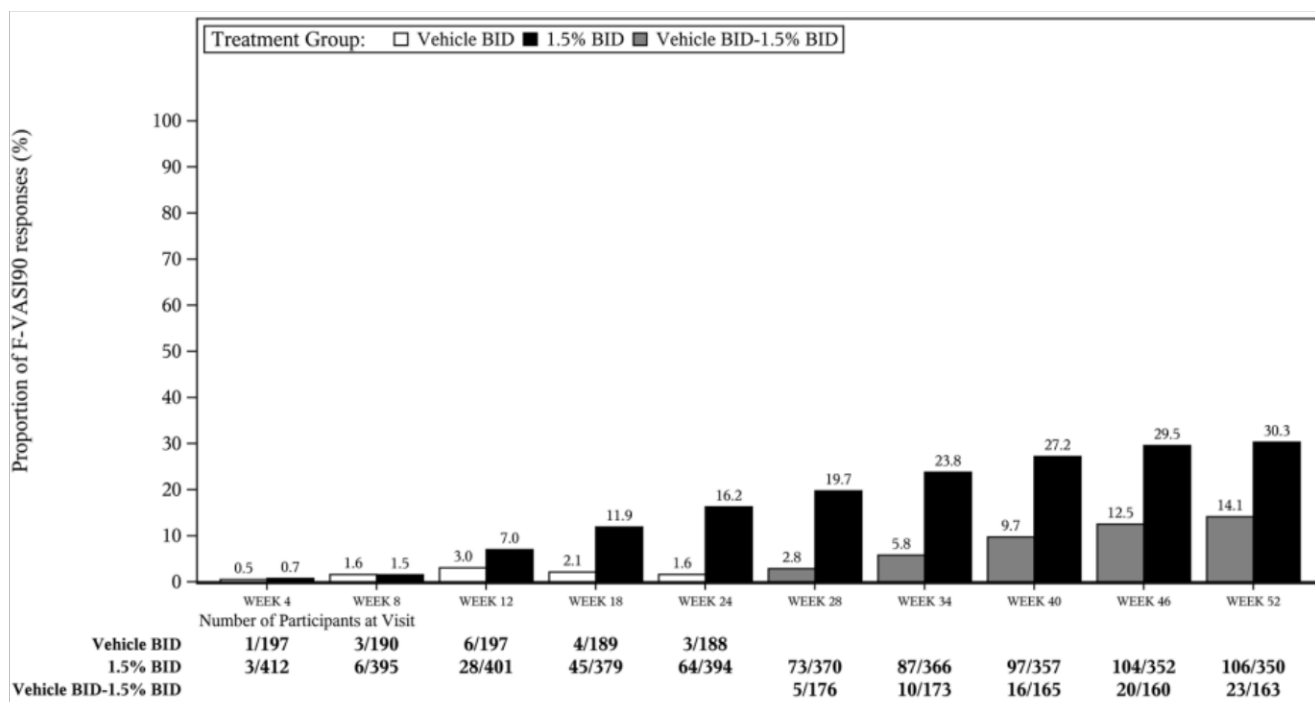
Uwaga: Wykluczono dane z ośrodka badawczego 710.

Wykres 1. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli F-VAS175 w 52-tyg. okresie leczenia – dane zbiorcze z badań TRuE-V1 i TRuE-V2.



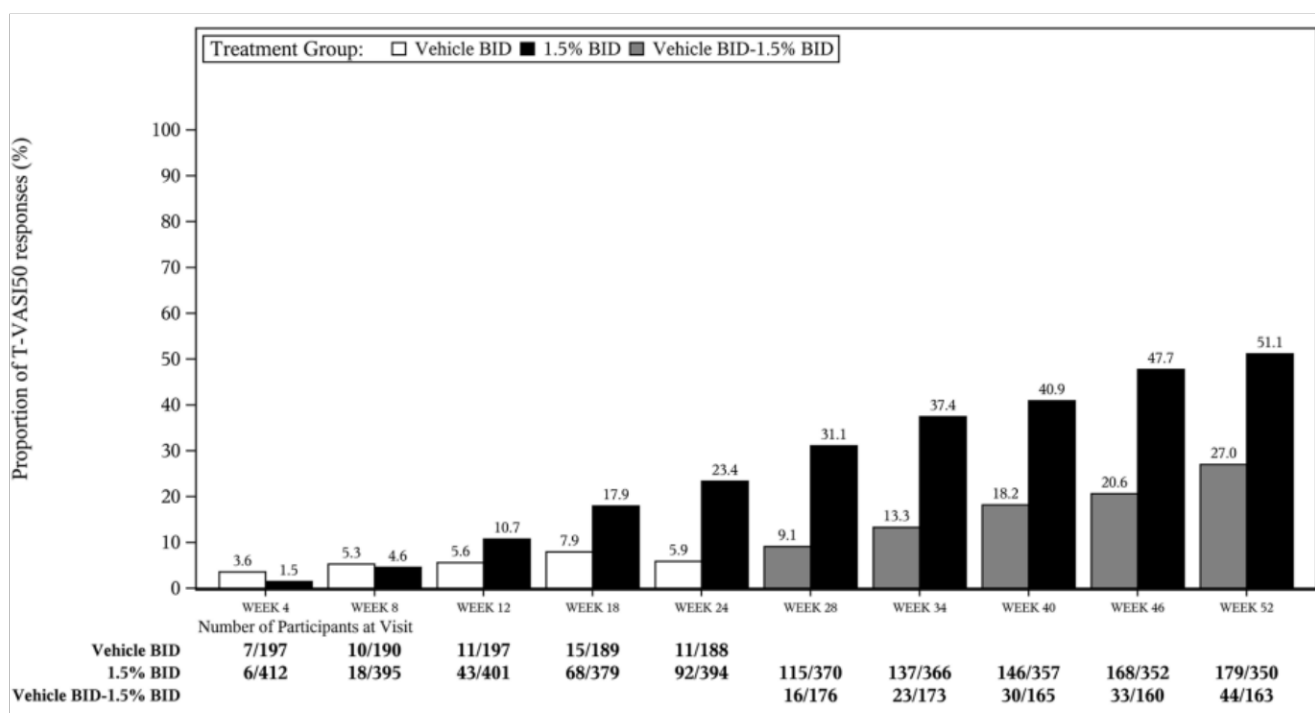
Uwaga: Wykluczono dane z ośrodka badawczego 710.

Wykres 2. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli F-VAS150 w 52-tyg. okresie leczenia – dane zbiorcze z badań TRuE-V1 i TRuE-V2.



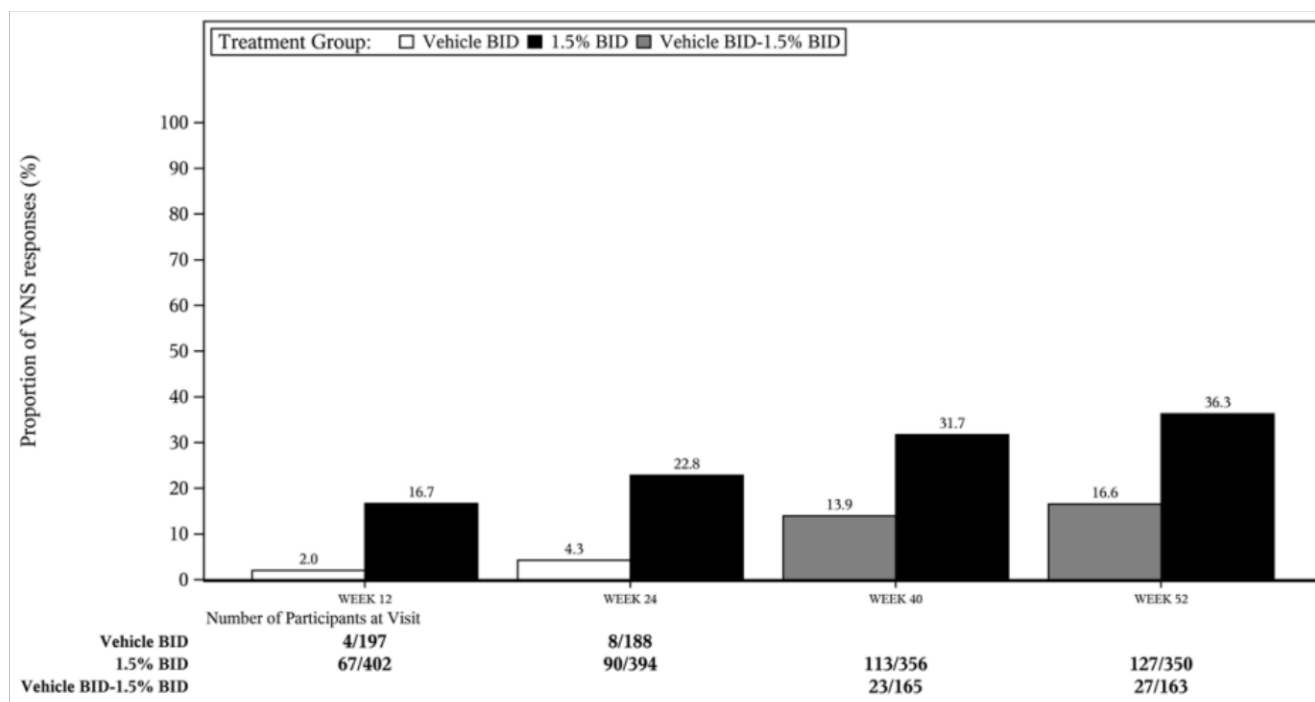
Uwaga: Wykluczono dane z ośrodka badawczego 710.

Wykres 3. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli F-VASI90 w 52-tyg. okresie leczenia – dane zbiorcze z badań TRuE-V1 i TRuE-V2.



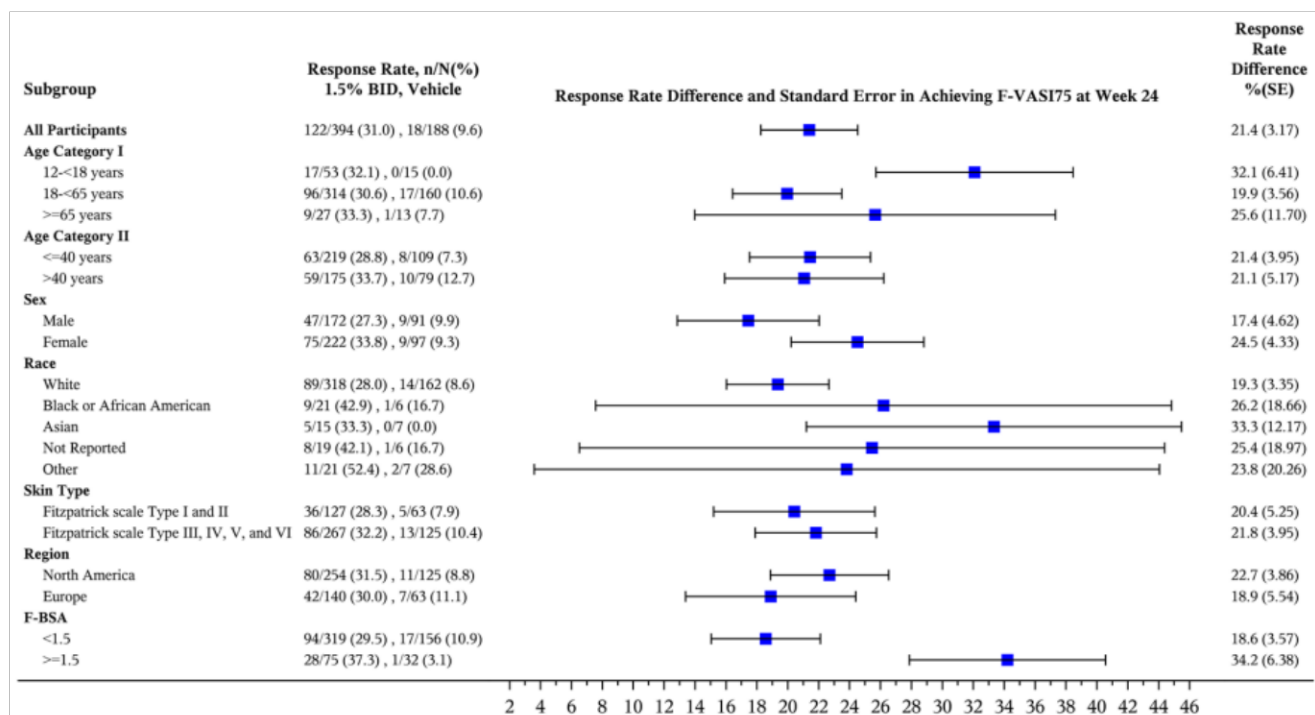
Uwaga: Wykluczono dane z ośrodka badawczego 710.

Wykres 4. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli T-VASI50 w 52-tyg. okresie leczenia – dane zbiorcze z badań TRuE-V1 i TRuE-V2.



Uwaga: Wykluczono dane z ośrodka badawczego 710.

Wykres 5. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ocenę 4 lub 5 w skali zauważalności bielactwa (VNS) w 52-tyg. okresie leczenia – dane zbiorcze z badań TRuE-V1 i TRuE-V2.



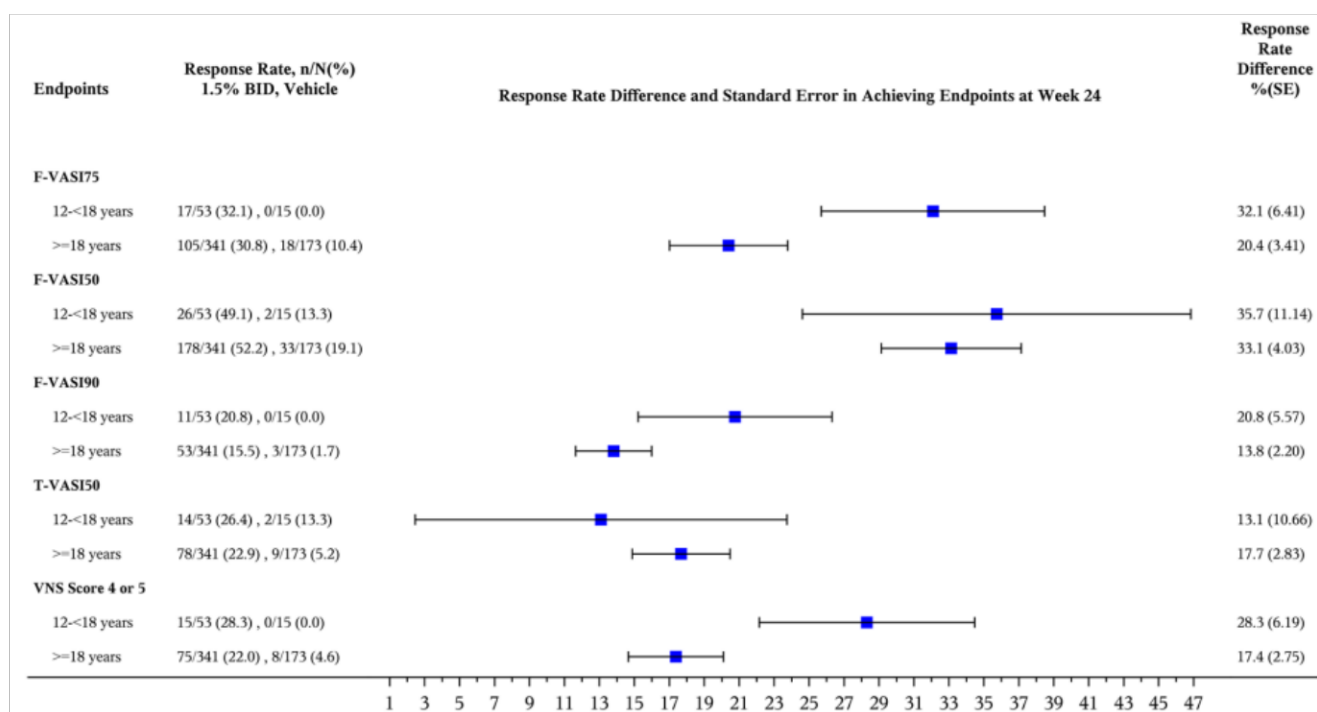
Uwaga: Wykluczono dane dla pacjentów z ośrodka badawczego 710.

Wykres 6. Wykres typu forest plot w zakresie różnicy odsetka odpowiedzi (response rate difference) pacjentów, którzy osiągnęli F-VAS175 w 24. tygodniu leczenia - analiza w podgrupach dla danych zbiorczych z badań TRuE-V1 i TRuE-V2.

Tabela 27. Analiza ad hoc w podgrupach ze względu na status choroby oraz wcześniej zastosowane leczenie w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli F-VAS175 w 24. tygodniu leczenia – dane zbiorcze z badań TRuE-V1 i TRuE-V2.

Podgrupa		Ruksolitynib 1,5% 2xd	Nośnik kremu 2xd	Różnica odsetka odpowiedzi (RRD, response rate difference), % (SE)
Wszyscy pacjenci, n/N (%)		122/394 (31,0)	18/188 (9,6)	21,4 (3,17)
Wyjściowy status choroby	Choroba stabilna, n/N (%)	87/287 (30,3)	11/141 (7,8)	25,5 (3,53)
	Choroba postępująca, n/N (%)	35/107 (32,7)	7/47 (14,9)	17,8 (6,89)
Wcześniejsze leczenie bielactwa	Kortykosteroidy stosowane miejscowo, n/N (%)	39/120 (32,5)	4/44 (9,1)	23,4 (6,09)
	Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo, n/N (%)	44/136 (32,4)	4/62 (6,5)	25,9 (5,08)
	Fototerapia, n/N (%)	43/126 (34,1)	5/64 (7,8)	26,3 (5,39)

Uwaga: Wykluczono dane dla pacjentów z ośrodka badawczego 710.



Uwaga: Wykluczono dane dla pacjentów z ośrodka badawczego 710.

Wykres 7. Wykres typu *forest plot* w zakresie różnicy odsetka odpowiedzi (*response rate difference*) dla I- i II-rzędowych punktów końcowych w 24. tygodniu leczenia - analiza w podgrupach wiekowych dla danych zbiorczych z badań TRuE-V1 i TRuE-V2.