



Ruxolitinib vid vitiligo

Tidig bedömningsrapport 2022-04-27

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Ruxolitinib
Nyhetsbeskrivning	Första läkemedel med indikation för behandling av vitiligo.
Klassificering	Nuvarande ATC-kod: L01EJ01. Ny ATC-kod för utvärtes beredning ej känd.
Företag	Incyte Corporation
Indikation, förväntad	Vitiligo, icke-segmentell med ansiktsengagemang hos vuxna och barn >12 år.
Verkningsmekanism	Ruxolitinib är en selektiv hämmare av januskinaserna (JAK) JAK1 och JAK2 (1). Dessa medierar ett antal cytokiners och tillväxtfaktorers signalering som är viktig för hematopoesen och immunfunktionen. CD8+ T celler tros driva melanocytdstruktionen vid vitiligo (2). IFN- γ signalering har visats vara viktig i patogenesen och via hämning av den IFN- γ -medierade keratinocytaktiveringen tros JAK-hämmare minska rekryteringen av CD8+ T celler till huden.
Dosering, förväntad	Utvärtes kräm 1,5% ruxolitinib, appliceras två gånger dagligen (3).
Administreringsätt	Se ovan
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan hos EMA: 2021-10-28 Tidpunkt för förväntat godkännande: Q4 2022 – Q1 2023 Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Substansen godkändes för utvärtes behandling av atopisk dermatit i USA i september 2021. FDA förväntas komma med beslut om godkännande för vitiligobehandling i april 2022 (3).
Berörd vårdverksamhet	Kan förväntas primärt förskrivas av dermatologer på sjukhuskliniker och privata specialister inom dermatologi.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisbild oklar, liknande läkemedel på denna indikation finns ej. Kostnad för substansen vid atopisk dermatit i USA är ca 18 000 SEK för 1,5% kräm, 60g (4).
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Då det idag inte finns några specifika läkemedel för behandling av vitiligo kommer existerande behandlingsrekommendationer behöva uppdateras.
Sjukdomen	
Förekomst	Prevalensen av vitiligo anses ligga mellan 0,4-2 procent av världsbefolkningen (5). Sjukdomen delas in i generaliserad (icke-segmentell) och segmentell vitiligo. Vad gäller fördelningen mellan dessa former av vitiligo återfinns inga siffror (6). Sjukdomen kan debutera i alla åldrar, men vanligast är i tonåren och hos unga vuxna.



	<p>Antal patienter som kan bli aktuella för behandling är idag inte möjlig att ange. Det är osäkert vilken utbredning av patientens vitiligo som, inom godkänd indikation, kommer krävas för behandling.</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Vitiligo är en förvärvad, kronisk och persisterande hudsjukdom som karakteriseras av vita fläckar som ökar i storlek, successivt eller i skov (7). Hypopigmenteringen är oftast asymtomatisk, men en liten andel patienter upplever mild klåda (7). Spontan remission är ovanligt. Vitiligo anses framför allt vara ett kosmetiskt problem, men resultaten i en systematisk översikt visar att vitiligo i hög grad påverkar psykosocialt välbefinnande (8). Det finns dock tecken på en ökad acceptans för vitiligo och att sjukdomen inte längre är lika stigmatiserande (6).</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none">• Några enhetliga nationella riktlinjer för behandling av vitiligo saknas och regionernas riktlinjer får således vara vägledande (9).• Ett fåtal patienter kan via hudläkare ha hjälp av behandling med lokal calcineurinhämmare, kortisonkräm eller ljusbehandling (10).

Vetenskaplig dokumentation

	Studie 1 Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 1 (TRuE-V1), NCT04052425 <i>EJ PUBLICERAD, RESULTAT FRÅN REF (11)</i>	Studie 2 Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 2 (TRuE-V2), NCT04057573 <i>EJ PUBLICERAD, RESULTAT FRÅN REF (11)</i>	Studie 3 A Study of INCB018424 Phosphate Cream in Subjects With Vitiligo, NCT03099304 <i>(12)</i>	Studie 4 Topical Ruxolitinib for the Treatment of Vitiligo, NCT02809976 <i>(13)</i>	Studie 5 Assess the Long Term Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream in Participants With Vitiligo, NCT04530344 <i>(14)</i>	Studie 6 A Study to Evaluate the Mechanism of Action of Ruxolitinib Cream in Subjects With Vitiligo (TRuE-V MOA), NCT04896385 <i>(15)</i>
Typ av studie	Fas III, blindad, randomiserad, kontrollerad, överkorsnings, multicenterstudie	Fas III, blindad, randomiserad, kontrollerad, överkorsnings, multicenterstudie	Fas II, randomiserad, blindad, dositrering multicenterstudie i två delar: del 1 placebokontrollerad t.o.m. v.24, del 2 blindad förlängningsperiod t.o.m. v. 52	Fas II, öppen, icke-kontrollerad pilotstudie.	Fas III, blindad, randomiserad behandlingsavslut alt. behandlingsförlängning, kontrollerad, multicenterstudie. Förlängning av TRuE-V1 och V2.	Fas II, blindad, randomiserad, kontrollerad, överkorsnings, multicenterstudie
Status	Avslutad	Avslutad	Avslutad	Avslutad	Pågående, beräknas avslutad nov 2022	Pågående, beräknas avslutad mars 2023
Antal patienter	n=330 56,4% kvinnor Ålder, medel (SD): 40,2 (15,9)	n=344 50,0% kvinnor Ålder, medel (SD): 39,0 (14,3)	n=157 54% kvinnor Ålder, medel (SD): 48,3 (12,9)	n=11 45,5% kvinnor Ålder, medel (range): 52 (33-65)	n=455	n=60
Patient-population Inklusion, urval	-Personer ≥ 12 år med icke-segmentell vitiligo -Depigmenterade områden inkluderar $\geq 0,5\%$ av totala kroppsytan i ansiktet och $\geq 3\%$ totala kroppsytan på övriga kroppen - $\geq 0,5$ F-VASI score och ≥ 3 T-VASI score	-Personer 18-75 år med vitiligo -Depigmenterade områden inkluderar $\geq 0,5\%$ av totala kroppsytan i ansiktet och $\geq 3\%$ totala kroppsytan på övriga kroppen	-Personer ≥ 18 år med vitiligo med depigmenterade område $>1\%$ av totala kroppsytan.	- Personer ≥ 18 år med vitiligo med depigmenterade område $>1\%$ av totala kroppsytan.	- Grupp A: deltagare som uppnådde \geq F-VASI90\$ - Grupp B: deltagare som inte uppnådde \geq F-VASI90 -Tolererar behandlingen	-Personer ≥ 18 år med icke-segmentell vitiligo -Minst 1 aktiv vitiligolesion -Depigmenterade områden inkluderar $\geq 0,5\%$ av totala kroppsytan i ansiktet och $\geq 3\%$ totala kroppsytan på övriga kroppen.

Exklusion, urval	-Andra former av vitiligo (eg., segmentell) -Depigmentering av >10% av kroppsytan		-Pågående fototerapi -Tidigare hudblekning			-Andra former av vitiligo (eg., segmentell) -Depigmentering av >50% av kroppsytan
Interventions-behandling	Ruxolitinib, 1,5% kräm, två gånger dagligen i 24 veckor, följt av en behandlingsförlängningsfas med samma dosering i 28 veckor.		Ruxolitinib kräm i. 1,5% två gånger dagligen ii. 1,5% en gång dagligen, iii. 0,5% en gång dagligen iv. 0,15% en gång dagligen.	Ruxolitinib, 1,5% kräm, två gånger dagligen.	Ruxolitinib, 1,5% kräm, två gånger dagligen	Ruxolitinib, kräm, två gånger dagligen
Jämförelsearm /-ar	Placebokrä m två gånger dagligen i 24 veckor, följt av Ruxolitinib, 1,5% kräm, två gånger dagligen i 28 veckor.		Placebokrä m två gånger dagligen.	NA	Placebokrä m två gånger dagligen	Placebokrä m två gånger dagligen.
Resultat Primär utfallsvariabel	Andel deltagare som uppnår F-VASI75* vid v. 24 jämfört med placebo: 29,9% vs 7,5% i placebogruppern, $P<0,0001$.	Andel deltagare som uppnår F-VASI75 vid v. 24 jämfört med placebo: 29,9% vs 12,95% i placebogruppern, $P<0,01$.	Andel deltagare som uppnår F-VASI50 vid v. 24 jämfört med placebo: i. 45% vs 3% i placebogruppern, $P=0,0001$. ii. 50% vs 3% i placebogruppern, $P<0,0001$. iii. 26% vs. 3% i placebogruppern, icke-signifikant. iv. 32% vs. 3% i placebogruppern, icke-signifikant	Procentuell ändring i VASI vid v. 20 jämfört med baseline: medel 23% (95% KI 4-43), $P=0.02$.	Tid till återfall, där återfall är definierat som F-VASI75 ej längre uppnått, hos personer som tidigare uppnådde F-VASI75 i ursprungsstudien.	-Procent ändring av biomarkörer jämfört med baseline.
Sekundär utfallsvariabel (urval)	-Andel deltagare som uppnår F-VASI50† vid v. 24 jämfört med placebo: 51,5% vs 17,2% i placebogruppern, $P<0,0001$. -Andelen deltagare som uppnår T-VASI50‡ vid v. 24 jämfört med placebo:	-Andel deltagare som uppnår F-VASI50 vid v. 24 jämfört med placebo: 51,4% vs 23,4% i placebogruppern, $P<0,0001$. -Andelen deltagare som uppnår T-VASI50 vid v. 24 jämfört med placebo:	-Andelen deltagare som uppnår T-VASI50‡ vid v. 52: i. 36% ii. 30% iii. 26% iv. NA	-Procentuell ändring i repigmentering av totala kroppsytan v. 20 jämfört med baseline: medel (SD)= 11,2% (26,4%) -Mean Dermatology Life Quality Index (DLQ:I) Scores, medel (SD):	-Andel deltagare som uppnår F-VASI50 -Andel deltagare som uppnår F-VASI75 -Andel deltagare som uppnår F-VASI90	-Korrelation av CXCL10 biomarkör med VASI repigmenteringsrespons vid v. 12 och 24.

	20,6% vs 4,9% i placebogruppen, $P < 0,01$.	26,1% vs 11,3% i placebogruppen, $P < 0,01$.	Ingen placebogrupp, så ej möjligt att beräkna statistiska skillnader.	v. 20: 3 (3,46) Baseline: 2,9 (2,67)		
Säkerhet	-Inga kliniskt signifikanta lokala biverkningar eller allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar anges. -Acne (5,4% i behandlingsgruppen vs 0% i placebogruppen). -Klåda (5,0% i behandlingsgruppen vs 3,4% i placebogruppen).	-Inga kliniskt signifikanta lokala biverkningar eller allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar anges. -Acne (4,4% i behandlingsgruppen vs 1,7% i placebogruppen). -Klåda (4,4% i behandlingsgruppen vs 1,7% i placebogruppen).	-Acne (10% i behandlingsgrupperna vs. 3% i placebogruppen). -Klåda i behandlade området (10% i behandlingsgrupperna vs. 9% i placebogruppen). -3 deltagare avslutade behandling pga. AEs: 1 i placebogruppen (huvudvärk) och 2 i behandlingsgruppen (huvudvärk och krampanfall). -Biotillgängligheten av ruxolitinib beräknades vara ca 4-7% av den givna dosen.	-Rodnad hos 8 av 11 deltagare. -Acne hos 2 deltagare vid behandling i ansiktet.		

Utbredningen av vitiligo har mätts med den kvantitativa metoden Vitiligo Area Scoring Index (VASI) (16). Face Vitiligo Area Scoring Index (F-VASI) är procenten depigmenterad vitilagohud, uttryckt som procenten av den totala hudarean av ansiktet (0-3 möjliga poäng). Total body Vitiligo Area Scoring Index (T-VASI) beräknas mha. en formel som inkluderar alla kroppsdelar (huvud/hals, händer, övre extremiteter, bål, nedre extremiteter, och fötter) där procentandelen depigmenterad vitilagohud estimeras (0-100 möjliga poäng). Detaljerade beskrivningar av metoden återfinns i Supplementary av REF (12).

* F-VASI75: $\geq 75\%$ förbättring av Face Vitiligo Area Scoring Index jämfört med baseline.

† F-VASI50: $\geq 50\%$ förbättring av Face Vitiligo Area Scoring Index jämfört med baseline

‡ T-VASI50: $\geq 50\%$ förbättring av Total body Vitiligo Area Scoring Index score jämfört med baseline

§ F-VASI90: $\geq 90\%$ förbättring av Face Vitiligo Area Scoring Index jämfört med baseline



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Endast en fas II RCT (n=157) finns publicerad för granskning (3). Studien bedöms ha låg risk för bias (17).</p> <p>Resultaten från de två fas III-studierna har hämtats från en presentation vid en vetenskaplig konferens, vilket inte möjliggör djupare granskning. Den vetenskapliga dokumentationen är således bristande vid skrivande stund.</p> <p>Det finns en heterogenitet bland skattningsverktygen som används för att mäta utfallsmått vid vitiligo i kliniska prövningar, vilket gör jämförelser mellan studier som använder olika skattningsverktyg svårt. Metoden använd i dessa studier, Vitiligo Area Scoring Index (VASI)(16), och post hoc valideringen av denna beskrivs i detalj i Supplementary material (s. 31-39) (12). Vid en analys av det som patienter själva ansåg var en kliniskt relevant skillnad (Clinically Meaningful Change), var gränserna F-VASI57 och T-VASI42, vilket stämmer väl överens med utfallsmåtten använda i studien. Fas III-studierna hade en ännu högre gräns för F-VASI-utfallsmåttet (F-VASI75)(11).</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>I nätartiklar diskuteras tofacitinib för vitiligobehandling, några pågående studier återfinns dock inte. Ytterligare en JAK-hämmare i sammanhanget är baricitinib (19).</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Ruxolitinib (med produktnamn Jakavi) har redan godkända indikationer för behandling av myelofibros och polycythaemia vera (1). I USA även kronisk graft-versus-host-disease och atopisk dermatit (3).</p>
<p>Författare</p>	
<p>Dr Susannah Leach, Enheten för Klinisk farmakologi, SU/Sahlgrenska Dr Anders Mellén, Enheten för Klinisk farmakologi, SU/Sahlgrenska</p>	
<p>Jävsdeklaration har lämnats.</p>	
<p>Referenser</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Produktresumé: Jakavi. FASS; 2021. 2. Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: mechanistic insights lead to novel treatments. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017;140(3):654–62. 3. Parsons I. Senior Director, Medical Affairs Lead IAI Incyte Biosciences International, Region Europe. Personlig kontakt. 4. Information for Colorado Prescribers of Prescription Drugs Opzelura™ (ruxolitinib) Cream. Incyte; 5. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. International journal of dermatology. 2012;51(10):1206–12. 6. Polesie S. Med dr, specialistläkare, Hudkliniken/Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Personlig kontakt. 	



7. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;54(1):52–67.
8. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. *American journal of clinical dermatology*. 2021;22(6):757–74.
9. Polesie S. Vitiligo. *Internetmedicin*. 2021 Oct 18;
10. Nationellt kliniskt kunskapsstöd: Vitiligo [Internet]. 2020. Available from: <https://nationelltklinisktkunskapsstod.se>
11. Rosmarin D, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai S. Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream for the Treatment of Vitiligo: 24-Week Results From 2 Randomized, Double-Blind Phase 3 Studies. In *Virtual*; 2021.
12. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;396(10244):110–20.
13. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Abdat R, Ashkar H, Turkowski Y, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1054-1060.e1.
14. Assess the Long Term Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream in Participants With Vitiligo (NCT04530344) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530344>
15. A Study to Evaluate the Mechanism of Action of Ruxolitinib Cream in Subjects With Vitiligo (TRuE-V MOA) (NCT04896385). *ClinicalTrials.gov*;
16. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Archives of dermatology*. 2004;140(6):677–83.
17. Bedömning av randomiserade studier: Rosmarin et al, 2020. SBU;
18. Eleftheriadou V, Hamzavi I, Pandya A, Grimes P, Harris J, Huggins RH, et al. International Initiative for Outcomes (INFO) for vitiligo: workshops with patients with vitiligo on repigmentation. *British Journal of Dermatology*. 2019;180(3):574–9.
19. Qi F, Liu F, Gao L. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: A Review. *Frontiers in immunology*. 2021;4912.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.



Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.