MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RUXOLITINIBUM

INDICAȚIE: *tratamentul vitiligoului nesegmentat cu implicare facială la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani*

Data depunerii dosarului	**14.04.2026**
Numărul dosarului	**26997**

PUNCTAJ: 67

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RUXOLITINIBUM

1.2. DC: Opzelura 15 mg/g cremă

1.3 Cod ATC: D11AH

1.4 Data eliberării primei APP: 19 aprilie 2023

1.5. Deținătorul de APP: Incyte Biosciences Distribution B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	cremă
Concentraţie	15 mg/g
Calea de administrare	administrare cutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 tub laminat x 100 g cremă

1.8. Preț conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată nr. AFR 5957/25.03.2026, eliberat de Ministerul Sănătății:

Medicament	Opzelura 15 mg/g cremă
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3.886,38 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	3.886,38 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Vitiligo

Opzelura este indicat pentru tratamentul vitiligoului nesegmentat cu implicare facială la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

Doze

Doza recomandată este un strat subțire de cremă aplicat de două ori pe zi pe zonele cu piele depigmentată până la cel mult 10% din aria suprafeței corporale (ASC), cu un interval de minim 8 ore între două aplicări de ruxolitinib cremă. ASC 10% reprezintă o suprafață de 10 ori mai mare decât palma unei mâini împreună cu cele 5 degete. Ruxolitinibul cremă trebuie utilizat pe o suprafață cutanată cât mai mică posibil.

Nu trebuie să se utilizeze mai mult de două tuburi de 100 grame pe lună.

Repigmentarea satisfăcătoare poate necesita un tratament cu durata de peste 24 săptămâni. Dacă în săptămâna 52 repigmentarea pe suprafețele tratate este sub 25%, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Odată ce se obține repigmentarea satisfăcătoare, tratamentul pe suprafețele respective poate fi oprit. Dacă depigmentarea reapare după încetarea tratamentului, terapia poate fi reinițiată pe suprafețele afectate.

Nu este necesar să se aibă în vedere reducerea treptată a dozei de tratament.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii cu ruxolitinib cremă la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, ținând cont *de expunerea sistemică limitată, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.*

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii cu ruxolitinib cremă la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, ținând cont de expunerea sistemică limitată, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Ca măsură de precauție, ruxolitinib cremă nu trebuie utilizat de către pacienții cu boală renală în stadiu terminal, din cauza lipsei datelor privind siguranța.

Vârstnici

Un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste au fost înrolați în studiile clinice efectuate cu Opzelura pentru vitiligo și dermatită atopică pentru a se stabili dacă aceștia răspund diferit față de subiecții mai tineri. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

Copii și adolescenți

Pentru adolescenți (de la 12 la 17 ani) cu vitiligo, dozele sunt aceleași ca pentru adulți.

Mod de administrare

Crema este indicată numai pentru administrare cutanată.

Trebuie evitată spălarea pielii tratate timp de cel puțin 2 ore după aplicarea ruxolitinibului cremă.

Crema nu trebuie aplicată pe buze, pentru a evita ingerarea.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini după ce aplică crema, exceptând cazul în care zona tratată este pe mâini. Dacă altă persoană îi aplică pacientului crema, după aplicare aceasta trebuie să se spele pe mâini.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Genesis Biopharma România, a solicitat evaluarea documentaţiei depuse pentru medicamentul cu DCI RUXOLITINIBUM și DC Opzelura 15 mg/g cremă, pentru indicația *Opzelura este indicat pentru tratamentul*

vitiligoului nesegmentat cu implicare facială la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, conform criteriilor prevăzute în *Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă.*

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

La data de 18 octombrie 2023, Comisia de Transparență a emis un aviz favorabil privind rambursarea Opzelura 15 mg/g cremă (ruxolitinib) pentru tratamentul de primă intenție al vitiligoului nesegmentat cu afectare facială la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani, atunci când suprafața tratată nu depășește 10% din suprafața corporală.

Evaluarea HAS s-a bazat în principal pe două studii clinice de fază III, TRuE-V1 și TRuE-V2, cu același protocol, dublu-orb, randomizate. Aceste studii au comparat ruxolitinib 15 mg/g cremă cu placebo. Obiectivul principal a fost evaluarea repigmentării faciale, măsurată prin criteriul F-VASI75, care presupune obținerea unei repigmentări de cel puțin 75% a suprafeței feței. Rezultatele au demonstrat superioritatea semnificativă a ruxolitinibului față de placebo pentru criteriul principal și pentru toate criteriile secundare. Beneficiul a fost demonstrat inclusiv pentru F-VASI90, care evaluează o repigmentare facială de cel puțin 90%, precum și pentru T-VASI50, care măsoară repigmentarea de cel puțin 50% la nivelul restului corpului. Aceste rezultate au susținut eficacitatea ruxolitinibului atât asupra afectării faciale, cât și asupra leziunilor de pe alte zone ale corpului.

În ceea ce privește tolerabilitatea, profilul de siguranță a fost considerat acceptabil, reacțiile adverse fiind în principal reacții la locul aplicării, precum acnee și prurit. Nu au fost identificate, în cadrul evaluării, elemente care să modifice fundamental raportul beneficiu-risc al tratamentului.

Pe baza acestor date, HAS a acordat pentru Opzelura un SMR important, reflectând relevanța clinică a tratamentului și existența unei nevoi medicale neacoperite în vitiligoul nesegmentat cu afectare facială. În același timp, Comisia a considerat că medicamentul reprezintă un progres terapeutic minor- ASMR IV în cadrul strategiei terapeutice.

Această clasificare a fost determinată de două limitări principale:

- studiile nu au demonstrat în mod concludent o îmbunătățire a calității vieții, un aspect considerat deosebit de relevant în cazul vitiligoului, având în vedere impactul psihologic și social al bolii.

- au persistat incertitudini privind riscul carcinogen cutanat pe termen lung, deoarece datele de siguranță disponibile la momentul evaluării erau limitate la o perioadă de 104 săptămâni.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Raportul NICE nr. TA1140 publicat la data de 17 martie 2026, recomandă ruxolitinib cremă ca opțiune terapeutică pentru tratamentul vitiligoului nesegmentat cu afectare facială la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste. Utilizarea este condiționată de faptul că tratamentele topice de primă linie nu au fost eficace sau nu sunt adecvate pentru pacient și de respectarea acordului comercial încheiat de companie cu NHS.

Tratamentele de primă linie includ corticosteroizii topici și inhibitorii de calcineurină administrați topic. Pentru pacienții cu vitiligo care nu evoluează rapid, fototerapia, în special terapia cu ultraviolete B cu bandă îngustă (NB-UVB), poate fi utilizată ca tratament de linia a doua, cu sau fără continuarea tratamentelor topice de primă linie. În cazul vitiligoului cu progresie rapidă, poate fi utilizată betametazona orală asociată cu fototerapia. NICE menționează că nu există, în prezent, tratamente active utilizate în mod obișnuit ca a treia linie terapeutică.

În cadrul evaluării TA1140, compania a propus poziționarea ruxolitinibului cremă între tratamentele topice de primă linie și fototerapie. Astfel, ruxolitinibul este destinat persoanelor cu vârsta de 12 ani și peste, cu vitiligo nesegmentat și afectare facială, la care tratamentele topice de primă linie nu au avut efect sau nu sunt adecvate. NICE subliniază că această poziționare este mai restrictivă decât autorizația de punere pe piață, care permite utilizarea ruxolitinibului ca tratament de primă linie.

Dovezile provenite din studiile clinice au demonstrat că ruxolitinibul cremă determină o creștere a repigmentării pielii și reduce vizibilitatea leziunilor de vitiligo comparativ cu placebo. Prin urmare, există dovezi privind eficacitatea clinică a tratamentului în obținerea repigmentării. Cu toate acestea, NICE a considerat că rezultatele comparației indirecte cu fototerapia prezintă un grad ridicat de incertitudine, nepermițând o evaluare suficient de precisă a eficacității relative a ruxolitinibului față de această alternativă terapeutică.

Au fost identificate, de asemenea, incertitudini în evaluarea economică. În special, NICE a considerat că nu este clar în ce măsură modelul economic utilizat reflectă cu acuratețe modul în care este tratat în practică vitiligoul non-segmentar în cadrul NHS. În plus, au persistat incertitudini cu privire la măsura în care tratamentul cu ruxolitinib cremă conduce la o îmbunătățire a calității vieții pacienților.

În pofida acestor incertitudini atât în ceea ce privește dovezile clinice, cât și cele economice, NICE a concluzionat că cele mai probabile estimări ale cost-eficacității se încadrează în intervalul considerat acceptabil pentru utilizarea resurselor NHS. Prin urmare, Comitetul a considerat că ruxolitinibul cremă poate fi utilizat în practica curentă pentru populația eligibilă.

SMC - Scottish Medical Consortium

Evaluarea SMC 2634 publicată la 13 mai 2024, a concluzionat că ruxolitinib cremă (Opzelura) nu este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul vitiligoului nesegmentat cu afectare facială la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste. Deși studiile clinice au demonstrat o repigmentare facială semnificativ mai mare comparativ cu placebo, SMC a considerat că dovezile economice prezentate de companie nu sunt suficient de robuste pentru a susține acceptarea tratamentului.

Principala problemă a fost reprezentată de incertitudinile privind analiza cost-eficacității, inclusiv modul în care modelul economic reflectă practica clinică reală, utilizarea fototerapiei și evoluția pacienților pe termen lung. În plus, au existat incertitudini privind eficacitatea și siguranța pe termen lung, deoarece datele au fost disponibile în principal pentru 24 de săptămâni, iar comparațiile directe sau indirecte cu alte tratamente active nu au fost disponibile. De asemenea, studiile nu au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

La data prezentei evaluări nu a fost un publicat un raport de evaluare pe website-ul IQWiG, pentru medicamentul Opzelura, având indicația de la punctul 1.9.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

La data prezentei evaluări nu a fost un publicat un raport de evaluare pe website-ul G-BA, pentru medicamentul Opzelura, pentru indicația de la punctul 1.9.

Compania a prezentat documentația emisă de G-BA prin care se precizează faptul că Opzelura (ruxolitinib), pentru indicația de tratament al vitiligoului neegmentat cu afectare facială la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, nu face obiectul unei noi evaluări de către G-BA a beneficiului adițional, în conformitate cu legislația în vigoare. Această situație este justificată prin faptul că DCI Ruxolitinibum era deja autorizat anterior, ca substanță activă în medicamentul Jakavi, iar perioada de protecție a datelor aferente medicamentului Jakavi a expirat la data de 23 august 2022. Întrucât pentru noua indicație nu a fost solicitată o perioadă suplimentară de protecție a datelor, ruxolitinibul nu este considerat o substanță activă nouă în sensul procedurii de evaluare prevăzute de G-BA.

Ghidul german AWMF S2k „Diagnostik und Therapie der Vitiligo”, versiunea 2.0, iulie 2026, include ruxolitinibul topic ca opțiune terapeutică pentru vitiligo neegmentat cu afectare facială. Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu vitiligo neegmentat și afectare facială vizibilă, ghidul recomandă crema cu ruxolitinib ca tratament de primă linie, bazându-se pe rezultatele studiilor TRuE-V1 și TRuE-V2, care au demonstrat o repigmentare facială semnificativă și un răspuns terapeutic susținut în timp.

Ghidul subliniază că eficacitatea tratamentului este asociată cu utilizarea pe termen lung, existând atât pacienți cu răspuns rapid, cât și pacienți cu răspuns mai lent, care pot beneficia de continuarea tratamentului

peste un an. În cazul întreruperii tratamentului poate apărea o pierdere a repigmentării obținute, iar reluarea terapiei poate restabili răspunsul la o proporție importantă dintre pacienți. Dacă după 52 de săptămâni nu se obține o repigmentare de cel puțin 25% a leziunilor tratate, ghidul recomandă întreruperea tratamentului. Ruxolitinibul este recomandat pentru aplicare de două ori pe zi, pe o suprafață de maximum 10% din suprafața corporală.

3. STATUTUL COMPENSĂRII ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Opzelura 15 mg/g cremă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 8 state membre ale Uniunii Europene: Germania, Austria, Italia, Spania, Grecia, Franța, Luxemburg, Belgia.

4.STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Vitiligo

Vitiligo este o boală autoimună caracterizată prin apariția unor zone depigmentate ale pielii, asociate cu pierderea selectivă a melanocitelor. Vitiligo generalizat (nesegmentar) este cea mai frecventă formă, reprezentând până la 90% dintre cazuri. Evoluția naturală a bolii este, în general, imprevizibilă, însă aceasta este adesea progresivă. Un anumit grad de repigmentare spontană poate apărea la 10% până la 20% dintre pacienți; cu toate acestea, în multe cazuri, repigmentarea nu este suficientă pentru a fi considerată acceptabilă din punct de vedere cosmetic. Vitiligo afectează persoane de toate etniile și tipurile de piele, fără diferențe clare în ceea ce privește prevalența în funcție de aceste caracteristici. Bărbații și femeile sunt afectați în mod egal, deși femeile par să solicite tratament mai frecvent.

Prevalența vitiligo este de aproximativ 0,5%-2%, ratele raportate variind în funcție de regiunea geografică. Boala poate apărea la orice vârstă, cu o incidență maximă în deceniile al doilea și al treilea de viață; aproximativ 50% dintre cazuri apar înaintea vârstei de 20 de ani, iar 70-80% înaintea vârstei de 30 de ani. Vitiligo nesegmentar (NSV) poate apărea la orice vârstă, dar se manifestă de obicei între 10 și 30 de ani. Vitiligo segmentar (SV) tinde să apară la o vârstă mai tânără comparativ cu NSV; 41,3% dintre cazuri apar înaintea vârstei de 10 ani, vârsta medie de debut fiind de 15,6 ani, iar cel mai tardiv debut raportat fiind la vârsta de 54 de ani. Nu există o predominanță în funcție de rasă, etnie sau clasă socio-economică, însă par să existe diferențe geografice în ceea ce privește prevalența bolii.

Etiologia vitiligo este neclară, însă s-au făcut progrese în înțelegerea patogenezei, care pare să prezinte mecanisme comune atât pentru vitiligo segmentar, cât și pentru cel nesegmentar. Vitiligo este clasificat ca o boală autoimună asociată cu factori genetici și de mediu, împreună cu tulburări metabolice, stres oxidativ și anomalii ale desprinderii celulare. Este un proces complex, în mai multe etape, care implică eliberarea inițială de citokine proinflamatorii și neuropeptide, declanșată de o leziune externă sau internă, cu dilatarea vasculară și activarea răspunsului imun. Atât sistemul imun înnăscut, cât și cel adaptativ sunt implicate, însă se presupune că procesul este mediat predominant de limfocitele Th1 și depinde de producția de IFN-gamma (interferon-gamma), care determină activarea răspunsului imun. Celulele CD8+ sunt identificate în zonele de depigmentare și există dovezi că acestea joacă un rol important în distrugerea melanocitelor. Limfocitele T exprimă molecule de activare la nivelul pielii perilezionale afectate de vitiligo și produc citokine proinflamatorii, precum IFN-γ și TNF-α. Prin aceste mecanisme, limfocitele T infiltrate contribuie la distrugerea melanocitelor și, în consecință, la pierderea pigmentării în vitiligo nesegmentar.

Observațiile care susțin această ipoteză includ faptul că limfocitele T CD8+ lezionale pot induce in vitro apoptoza melanocitelor provenite din pielea neafectată, iar expresia JAK1 (ca efector în aval al IFN-gamma) este mai crescută în pielea afectată de vitiligo comparativ cu pielea sănătoasă. Deoarece semnalizarea prin IFN-gamma implică calea JAK-STAT, inhibarea JAK poate reprezenta o strategie terapeutică utilă în tratamentul vitiligo. Rapoartele de caz privind utilizarea inhibitorilor JAK (JAKi) administrați oral în bolile inflamatorii cutanate au sugerat o anumită eficacitate, însă utilizarea acestora este limitată de efectele adverse, în principal cele hematologice. Ca metodă alternativă de administrare, tratamentul topic poate fi util, deoarece ar permite inhibarea locală a activității bolii și ar putea avea, cel puțin teoretic, mai puține efecte adverse sistemice.

Manifestarea clinică a vitiligo constă, de obicei, în apariția unor pete și macule depigmentate, asimptomatice, fără semne clinice de inflamație. În unele cazuri, apariția bolii este precedată de arsuri solare, sarcină, traumatisme cutanate sau stres emoțional. Boala prezintă predilecție pentru nivelul feței și zonele din jurul orificiilor naturale, la nivelul organelor genitale și al mâinilor. Zonele depigmentate pot prezenta mai multe nuanțe de culoare, situație descrisă ca tricromie, cvadracromie sau pentacromie. Clasificarea se bazează pe Vitiligo Global Issues Consensus Conference (2012), care a definit două categorii principale: vitiligo nesegmentar (NSV), forma cea mai frecventă, și vitiligo segmentar (SV). Celelalte două categorii sunt forma mixtă (SV și NSV) și forma neclasificată.

Vitiligo neegmentar (NSV) este, la rândul său, clasificat în forme generalizată, acrofacială, focală, mucoasă și universală, forma generalizată fiind cea mai frecventă.

Vitiligo segmentar (SV) apare de obicei într-un tipar dermatomal, cel mai frecvent de-a lungul teritoriului nervului trigemen. Este mai puțin frecvent decât NSV și apare cel mai adesea în copilărie.

Evoluția clinică a vitiligo este imprevizibilă și poate include perioade de stabilitate, progresie lentă de-a lungul anilor, pusee de activitate și alte variații. Progresia este mai frecventă la pacienții cu antecedente familiale de NSV, cu o durată mai lungă a bolii, cu fenomen Koebner sau cu afectare mucoasă.

Diagnosticul este, de obicei, relativ simplu și se bazează pe aspectul clinic al unor macule bine delimitate, uniform albe, înconjurate de piele normală, în absența semnelor de inflamație.

Diagnosticul diferențial este extins și include leucodermia indusă chimic, depigmentarea indusă de medicamente topice sau sistemice, hipopigmentarea postinflamatorie, hipomelanozele asociate neoplaziilor, hipomelanoza idiopatică, hipomelanoza congenitală și alte afecțiuni.

Diagnosticul poate fi susținut prin utilizarea lămpii Wood sau a dermatoscopiei. Biopsia cutanată nu este necesară în mod obișnuit, dar poate fi utilă în anumite cazuri.

Examenul histopatologic evidențiază pierderea completă a pigmentului melanic din epiderm și absența melanocitelor. Alte modificări posibile sunt degenerarea vacuolară a keratinocitelor, spongioza și infiltrarea limfocitară la nivelul dermului. Colorația imunohistochimică evidențiază o predominanță a limfocitelor T CD8+.

Până la autorizarea medicamentului Opzelura la data de 19 aprilie 2023, nu existau medicamente aprobate în mod specific pentru repigmentarea pielii în vitiligo, iar dovezile privind eficacitatea terapiilor medicamentoase utilizate off-label sunt limitate. Puține studii clinice randomizate și controlate au evaluat tratamentele potențiale, iar interpretarea acestor studii este îngreunată de dimensiunea redusă a loturilor de pacienți, precum și de heterogenitatea designului, metodologiilor și criteriilor de evaluare utilizate.

Managementul vitiligo era în mare parte empiric și consta în corticosteroizi topici și inhibitori de calcineurină, care sunt utilizați în special pentru tratarea formelor limitate ale bolii (de obicei, atunci când este afectată ≤10% din suprafața corporală). Tratamentele de linia a doua constau în fototerapie (NB-UVB și PUVA) și tratament sistemic cu corticosteroizi, iar ca opțiuni terapeutice ulterioare pot fi utilizate tehnicile chirurgicale de grefare și tratamentele de depigmentare. Răspunsul la tratament este variabil, iar repigmentarea obținută poate fi incompletă și dificil de menținut pe termen lung. În plus, tratamentele disponibile pot necesita perioade îndelungate de administrare și monitorizare, ceea ce poate reprezenta o povară pentru pacient. Unele terapii sunt asociate cu efecte adverse, iar rezultatele cosmetice pot fi uneori nesatisfăcătoare. Eficacitatea tratamentelor topice rămâne, de asemenea, dificil de evaluat în mod uniform din cauza diferențelor dintre studiile existente.

Vitiligo este asociat cu un impact psihologic și social semnificativ, ceea ce evidențiază necesitatea unor terapii care să ofere o repigmentare eficientă, sigură și durabilă. Cercetarea terapeutică este însă limitată de absența unor criterii uniforme de evaluare a rezultatelor, de dimensiunea redusă a loturilor de studiu și de

deficiențele metodologice ale unor cercetări. Prin urmare, există în continuare o nevoie medicală pentru dezvoltarea unor opțiuni terapeutice mai eficiente, sigure și cu rezultate durabile.

Medicamentul Opzelura a fost autorizat prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2023) 2718 (final)/ 19.04.2023 pentru tratamentul vitiligoului nesegmentat cu implicare facială la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

Ruxolitinibul este un inhibitor al kinazei Janus (JAK) cu selectivitate pentru izoformele JAK1 și JAK2. Semnalul JAK intracelular implică recrutarea de STAT (traductori de semnal și activatori de transcripție) pentru receptorii de citokine și modularea ulterioară a expresiei genetice. Se consideră că limfocitele T citotoxice autoimune care produc IFNγ sunt direct responsabile pentru distrugerea melanocitelor în vitiligo la om. Recrutarea limfocitelor citotoxice la nivelul leziunii cutanate este mediată prin intermediul citokinelor chemotactice dependente de IFNγ, de exemplu CXCL10. Semnalizarea IFNγ în aval depinde de JAK1/2, iar tratamentul cu ruxolitinib reduce valorile CXCL10 la pacienții cu vitiligo. Citokinele inflamatorii și pruriginoase multiple implicate în patogeneza dermatitei atopice, de exemplu IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-31 și limfopoietina stromală timică (TSLP), necesită activarea căii JAK/STAT pentru activitate biologică în aval.

Eficacitate și siguranță clinică în vitiligo

Eficacitate

Două studii în regim dublu-orb, randomizate, controlate cu substanță vehicul, cu design identic (TRuE-V1 și TRuE-V2) au înrolat în total 674 pacienți cu vitiligo la nivelul feței, iar suprafața totală a corpului afectată de vitiligo (facială și non-facială) nu depășea 10% BSA, cu o extensie a bolii la inițierea studiilor variind între 3,2% și 10,1% din BSA, cu pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani (10,7% dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și 6,7% aveau 65 ani sau peste). Femeile au reprezentat 53,1% dintre pacienți, 81,9% dintre pacienți erau de rasă caucaziană, 4,7% de rasă neagră și 4,2% origine asiatică. Majoritatea pacienților aveau fototip cutanat de tip III, IV, V sau VI (67,5%) conform clasificării Fitzpatrick.

În ambele studii, pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru tratament cu ruxolitinib cremă sau substanță vehicul de două ori pe zi timp de 24 săptămâni, BSA afectată nedepășind 10%, perioadă urmată de încă 28 săptămâni de tratament cu ruxolitinib cremă de două ori pe zi la toți pacienții. Criteriul final principal de eficacitate l-a constituit proporția de pacienți care au atins un nivel de repigmentare de 75%, evaluat prin Indexul scorului suprafeței cu vitiligo (F-VASI75) în săptămâna 24. Principalele criterii finale secundare au inclus proporția de pacienți care au atins un nivel de repigmentare de 90%, evaluat prin F-VASI (F-VASI90), o îmbunătățire cu 50% a indexului scorului suprafeței cu vitiligo la nivelul întregului corp (T-VASI50) și un scor pe scala nivelului de observare al vitiligoului (VNS) de 4 sau 5 (vitiligo „mult mai puțin observabil” sau „nu mai este observabil”).

Repigmentarea leziunilor de vitiligo tratate și superioritatea ruxolitinibului cremă față de crema cu substanță vehicul au fost observate în ambele studii, după cum s-a demonstrat prin diferențele semnificative statistic dintre ratele de răspuns pentru F-VASI75/90, T-VASI50 și scorul VNS de 4 sau 5 în săptămâna 24 (Tabelul 1).

Diferența dintre efectele tratamentului față de substanța vehicul se observă numeric încă din săptămâna 12. Continuarea repigmentării, evaluată prin scorurile VASI și VNS, s-a observat până în săptămâna 52 la pacienții care au aplicat continuu ruxolitinib cremă de două ori pe zi de la momentul inițial. Proporția de pacienți care au atins F-VASI75 în decursul perioadei de tratament de 52 săptămâni în datele cumulate din studiile TRuE-V1 și TRuE-V2 este prezentată în Figura 1.

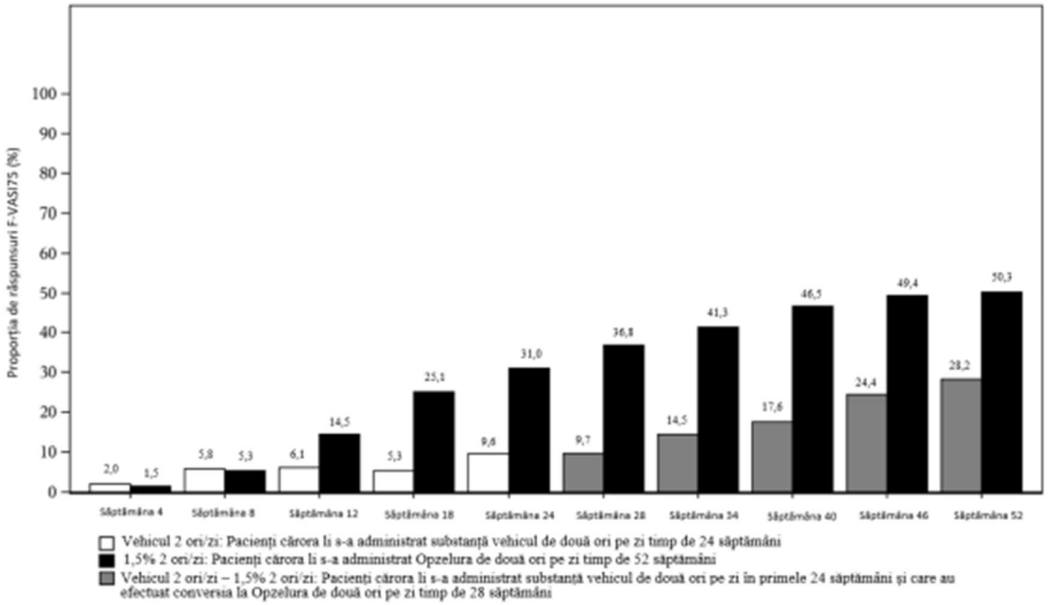
S-au observat răspunsuri similare la tratament în săptămâna 52 pentru persoanele care au efectuat conversia de la substanță vehicul la ruxolitinib (Figura 1).

Tabelul 1: Procent de pacienți cu vitiligo care au îndeplinit criteriile finale principale și secundare importante în săptămâna 24 (intenție de tratament)[a]

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Opzelura	Substanță vehicul	Opzelura	Substanță vehicul
	(N = 221)	(N = 109)	(N = 222)	(N = 109)
F-VASI75 (%)	29,8	7,4	30,9	11,4
Diferența dintre ratele de răspuns (IÎ 95%)	22,3[b] (14,214; 30,471)	-	19,5[c] (10,537; 28,420)	-
F-VASI90 (%)	15,3	2,2	16,3	1,3
Diferența dintre ratele de răspuns (IÎ 95%)	13,2[d] (7,497; 18,839)	-	15,0[e] (9,250; 20,702)	-
T-VASI50 (%)	20,6	5,1	23,9	6,8
Diferența dintre ratele de răspuns (IÎ 95%)	15,5[d] (8,339; 22,592)	-	17,1[c] (9,538; 24,721)	-
VNS 4 sau 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Diferența dintre ratele de răspuns (IÎ 95%)	21,2[c] (14,271; 28,143)	-	15,5[d] (8,515; 22,561)	-

a Rezultatele cheie principale și secundare au fost corectate prin metoda imputării multiple.
b Valoarea p < 0,0001
c Valoarea p < 0,001
d Valoarea p < 0,005 e Valoarea p < 0,01

Figura 1: Proporția de pacienți care au atins F-VASI75 pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni (intenție de tratament) – date cumulate din studiile TRuE-V1 și TRuE-V2



În săptămâna 52, rata de răspuns observată pentru F-VASI90, T-VASI50 și VNS a fost 30,3%, 51,1%, respectiv 36,3% pentru populația ITT cumulată.

Durabilitatea răspunsului

Un studiu de fază 3, în regim dublu-orb, controlat cu substanță vehicul, randomizat, de retragere și de extensie a tratamentului cu ruxolitinib cremă de două ori pe zi a inclus 458 de pacienți eligibili cu vitiligo care au finalizat oricare dintre studiile principale în care se administra ruxolitinib (TruE-V1 și TruE-V2; săptămâna 52); pacienții au fost repartizați fie în cohorta A, fie în cohorta B, cu o urmărire de până la 104 săptămâni.

Cohorta A a cuprins 116 pacienți care au obținut ≥ F-VASI90 în săptămâna 52 a studiului principal. Acești pacienți au fost randomizați din nou fie la ruxolitinib, fie la substanța vehicul (adică retragerea tratamentului) pentru a studia recidiva (< F-VASI75). Recidiva a apărut la 15% dintre pacienții din grupul cu ruxolitinib și la 29% dintre pacienții din grupul cu substanța vehicul. În acest din urmă grup, majoritatea recidivelor (9/16) au apărut în primele 4 luni după oprirea administrării ruxolitinibului cremă. Dintre cei 16 pacienți din grupul cu substanța vehicul care au recidivat și au fost retratați, reluarea tratamentului a dus la reobținerea răspunsului F-VASI75 la 12 (75%) pacienți, cu o durată mediană de 12 săptămâni, iar F-VASI90 a fost reobținut de 11 (69%) pacienți, cu o durată mediană de 15 săptămâni. Cohorta B a cuprins 342 de pacienți care au obținut < F-VASI90 în săptămâna 52 a studiului principal. Acești pacienți au continuat tratamentul cu ruxolitinib în regim deschis; în săptămâna 104, dintre pacienții randomizați inițial la ruxolitinib cremă de două ori pe zi, 66% au obținut F-VASI75 și 34% au obținut F-VASI90.

Siguranță

Siguranța în studiul de extensie pe termen lung, cu durata de până la 104 săptămâni cumulativ, a fost în concordanță cu profilul raportat în cadrul studiilor principale cu durata de până la 52 săptămâni.

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă este acneea la nivelul locului de aplicare (5,8% în vitiligo).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	**Frecvență**	**Reacție adversă**
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Herpes zoster
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Acnee la nivelul locului de aplicare

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cea mai frecventă fiind prima, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100); rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Menționăm că nu a fost identificat un DCI în HG nr. 720/2008, pentru aprobarea Listei *cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate,* un comparator care să corespundă prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat privind definiția acestuia :

comparator *- un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată.*

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Criteriul 4.1 nu se aplică în cazul Opzelura, întrucât indicația evaluată este destinată tratamentului vitiligo nesegmentar cu implicare facială la adulți și adolescenți cu vârsta ≥12 ani. Vitiligo este o afecțiune cronică autoimună, cu evoluție imprevizibilă și impact psihologic și social semnificativ, dar care nu este asociată cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni. De asemenea, indicația nu vizează pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni. Prin urmare, condițiile prevăzute de criteriul 4.1 nu sunt îndeplinite.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

.

Deși vitiligo are o evoluție imprevizibilă și poate avea un caracter progresiv, datele clinice disponibile susțin existența unui beneficiu terapeutic al tratamentului cu ruxolitinib care se menține pe o perioadă mai mare de 3 luni. În studiile TRuE-V1 și TRuE-V2, repigmentarea a continuat să se îmbunătățească pe parcursul tratamentului, inclusiv după săptămâna 24, cu evaluări până la săptămâna 52.

Datele privind durabilitatea răspunsului susțin suplimentar menținerea efectului terapeutic. În studiul de fază 3 de retragere și extensie, la pacienții care au obținut cel puțin F-VASI90 în săptămâna 52, recidiva a apărut la 15% dintre pacienții care au continuat tratamentul cu ruxolitinib și la 29% dintre cei la care tratamentul a fost retras. În grupul la care tratamentul a fost întrerupt, majoritatea recidivelor (9/16) au apărut în primele 4 luni după oprirea tratamentului, ceea ce demonstrează pierderea beneficiului terapeutic în absența continuării tratamentului.

Totodată, datele privind retratarea susțin posibilitatea restabilirii răspunsului terapeutic după apariția unei recidive. Dintre cei 16 pacienți care au prezentat recidivă după retragerea tratamentului și au fost ulterior retratați, 12 (75%) au reobținut răspunsul F-VASI75, iar 11 (69%) au reobținut răspunsul F-VASI90.

Prin urmare, datele disponibile susțin menținerea răspunsului terapeutic și a repigmentării pe o perioadă mai mare de 3 luni, precum și posibilitatea menținerii sau restabilirii beneficiului terapeutic prin continuarea ori reluarea tratamentului. Astfel, ruxolitinib îndeplinește condiția prevăzută la criteriul 4.2 lit. b), respectiv menținerea răspunsului terapeutic și a repigmentării pentru o perioadă mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Criteriul 4.3 nu se aplică, deoarece vitiligo nu este încadrat ca boală rară în Europa, prevalența estimată fiind de aproximativ 0,5–2%, peste pragul de 5 cazuri la 10.000 de persoane prevăzut de criteriu.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	*15*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	*7*
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, ***sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP***	*15*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE şi Marea Britanie	*20*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la	

pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	*0*
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni*	*10*
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	*0*
Total	***67***

Costul terapiei prezentat în scop informativ

Conform RCP, nu trebuie să se utilizeze mai mult de două tuburi de 100 grame pe lună, respectiv maxim 24 de tuburi pe an, ceea ce generează un cost maxim anual/pacient de 24 x 3.886,38 lei= 93.273,12 lei (cost lunar: 7.772,76 lei).

Statutul de compensare:

Anexa Nr. 1, Art. 1, lit. k) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare prevede:

k) ***statut de compensare*** *- totalitatea informaţiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele şi secţiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**) sau (**)[1]; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicaţii nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secţiunile C1 şi C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabileşte costul minim lunar, se stabileşte nivelul contribuţiei personale lunare a pacientului pe «procent» de compensare aferente sublistelor A, B şi D din costul minim lunar; se stabileşte cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la indemnizaţia socială minimă pentru pensionari în vigoare la data evaluării; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuţia personală pe nivelul*

de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secţiune a sublistei C; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A;

DC medicament	***Cost tratament lunar***	***Coplata pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)***	***Coplata pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)***	***Coplata pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)***	***Indemnizaţia socială minimă pentru pensionari în vigoare la data evaluării***	***Grad de îndatorare maxim: 20% din indemnizaţia socială minimă pentru pensionari în vigoare la data evaluării***	***50% din grad maxim de îndatorare***
Opzelura 15 mg/g cremă	7.772,76 lei	6.218,20 lei	3.886,43 lei	777,27 lei	1.281 de lei	256,2 lei	128,1 lei

Având în vedere cele specificate anterior, medicamentul cu DCI RUXOLITINIBUM și DC Opzelura 15 mg/g cremă întrunește condițiile de includere în Sublista C.

6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI RUXOLITINIBUM și DC Opzelura 15 mg/g cremă, pentru indicația *Opzelura este indicat pentru tratamentul vitiligoului nesegmentat cu implicare facială la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani*, **întrunește punctajul de includere condiționată în *Lista*** *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate,* sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%.

7.RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI RUXOLITINIBUM și DC Opzelura 15 mg/g cremă, pentru indicația *Opzelura este indicat pentru tratamentul vitiligoului nesegmentat cu implicare facială la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.*

Referinţe bibliografice:

1. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20353_OPZELURA_PIC_INS_AvisDef_CT20353.pdf
2. Nice https://scottishmedicines.org.uk/media/8317/ruxolitinib-topical-opzelura-final-april-2024-amended-080524-for-website.pdf
3. SMC https://scottishmedicines.org.uk/media/8317/ruxolitinib-topical-opzelura-final-april-2024-amended-080524-for-website.pdf
4. Ghid https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-093l_S2k_Diagnostik-Therapie-Vitiligo_2026-08.pdf
5. Decizia https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230419158769/dec_158769_ro.pdf
6. RCP https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260724170414/anx_170414_ro.pdf
7. Epar https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opzelura-epar-public-assessment-report_en.pdf

Raport finalizat în data de: 09.09.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei