

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

ruxolitinib

## OPZELURA 15 mg/g,

crème

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023

- Vitiligo
- Adulte et Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement dans le traitement du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Traitement de 1 <sup>re</sup> intention du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.  La zone traitée par OPZELURA (ruxolitinib) ne doit pas dépasser 10 % de la surface corporelle. Ce traitement n'est pas destiné à une administration ophtalmique, orale ou vaginale.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Un progrès thérapeutique mineur (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.</b> Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'un besoin médical non-couvert dans le traitement du vitiligo non-segmentaire avec une atteinte faciale,</li> <li>- de la démonstration de la supériorité du ruxolitinib 15 mg/g, crème, par rapport au placebo (comparateur cliniquement pertinent en l'absence de traitements validés), chez des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans ayant un vitiligo non-segmentaire ne dépassant pas 10 % de la surface corporelle totale avec une atteinte du visage, dans deux études de phase III de bonne qualité méthodologique et de même protocole (TRuE-V1 et TRuE-V2), randomisées, en double aveugle, sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent évaluant la repigmentation faciale sur au moins 75 % de la surface du visage (F-VASI75, critère de jugement principal),</li> </ul>

- de la démonstration de la supériorité du ruxolitinib sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment un critère plus contraignant évaluant la repigmentation quasi-complète faciale sur plus de 90 % de la surface du visage (F-VASI90) et la repigmentation sur le reste du corps (T-VASI50),
- d'un profil de tolérance marqué principalement par des réactions au site d'application du type acné et prurit,

mais prenant en compte :

- l'absence de démonstration d'amélioration de la qualité de vie des patients, alors qu'il s'agit d'un critère de jugement pertinent dans cette maladie,
- des incertitudes qui persistent sur le risque carcinogène cutané compte tenu des données de tolérance limitées à 104 semaines,

**la Commission considère que OPZELURA 15 mg/g (ruxolitinib) en crème apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.**

<b>Population cible</b>	Entre 70 201 et 108 355 patients.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>7</b>
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Protocole commun aux études TRuE-V1 et TRuE-V2	8
3.2.2 Résultats de l'étude TRuE-V1	9
3.2.3 Résultats de l'étude TRuE-V2	11
3.2.4 Etude TRuE-V LTE	12
3.2.5 Qualité de vie	13
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
<b>4. Discussion</b>	<b>15</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>17</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription</b>
<b>Précisions</b>	Il s'agit d'une demande d'inscription d'OPZELURA (ruxolitinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « <b>traitement du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans</b> ».
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	ruxolitinib (D11AH09) <b>OPZELURA 15 mg/g, crème</b> – Boîte de 1 tube en aluminium de 100 g (CIP : 34009 302 709 8 1) – Boîte de 1 tube laminé de 100 g (CIP : 34009 302 761 2 9)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	INCYTE BIOSCIENCES FRANCE
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « traitement du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans ».
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 19/04/2023
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes (PRS) en dermatologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose recommandée est une fine couche de crème appliquée deux fois par jour sur les zones dépigmentées de la peau, sur un maximum de 10 % de la surface corporelle avec un intervalle minimum de 8 heures entre deux applications de ruxolitinib crème. A titre indicatif, 10 % de la surface corporelle représentent une surface correspondant à 10 fois la paume d'une main avec les 5 doigts. Il convient de ne pas utiliser plus de deux tubes de 100 grammes par mois. Chez les adolescents (12-17 ans), la posologie est la même que chez l'adulte. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit du premier inhibiteur de JAK, sous forme topique, à disposer d'une AMM dans le traitement du vitiligo.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe, une demande de prise en charge est en cours en Espagne et en Italie. Le médicament est pris en charge en Allemagne. Aux Etats-Unis, OPZELURA (ruxolitinib) a obtenu une AMM le 18/07/2022 dans l'indication similaire suivante : « traitement topique du vitiligo non-segmentaire chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus âgés. »

- Calendrier d'évaluation
  - Date d'examen et d'adoption : 18 octobre 2023.
- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie<sup>1,2,3,4</sup>

Le vitiligo est une maladie auto-immune chronique affectant la peau et se manifestant par des zones blanches sur la peau, irrégulières ou ovales et bien délimitées, avec une bordure parfois plus foncée. Elle se caractérise par la destruction progressive des mélanocytes de l'épiderme et des follicules pileux se traduisant par l'apparition de taches dépigmentées sur la peau.

Les zones dépigmentées se retrouvent principalement sur le visage, les pieds, les mains, les articulations et les parties génitales.

Il existe plusieurs types de vitiligo en fonction de la localisation des zones dépigmentées et de leur étendue. La classification comporte 2 formes de vitiligo :

- la forme segmentaire qui affecte une partie du corps de façon unilatérale,
- et la forme non-segmentaire (la plus fréquente), schématiquement symétrique, pouvant atteindre plusieurs zones du corps.

Il existe également une forme mixte chez des patients qui ont eu initialement une atteinte segmentaire suivie de l'apparition de lésions bilatérales de vitiligos non-segmentaires.

Seul le vitiligo non-segmentaire est visé par l'indication de l'AMM d'OPZELURA (ruxolitinib).

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le vitiligo se caractérise par une évolution imprévisible et très variable d'un patient à l'autre. L'affection cutanée n'est pas contagieuse ni douloureuse, néanmoins elle peut entraîner une altération importante de la qualité de vie pouvant avoir de fortes répercussions sur le plan psychologique, dans la relation aux autres et à soi-même.

Le diagnostic de l'affection repose essentiellement sur l'examen clinique du dermatologue constatant l'apparition cutanée de lésions non squameuses, non inflammatoires, à contours nets et complètement dépigmentées.

Les causes du vitiligo peuvent être variées et d'autres maladies peuvent coexister (dans environ 20 % des cas) comme l'atteinte thyroïdienne, l'anémie, le diabète de type 1, la pelade ou encore le psoriasis.

<sup>1</sup> Khaled Ezzedine et al., « Vitiligo », The Lancet 386, no 9988 (juillet 2015): 74-84, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60763-7).

<sup>2</sup> Mauro Picardo et al., « Vitiligo », Nature Reviews Disease Primers 1, no 1 (17 décembre 2015): 15011, <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.11>

<sup>3</sup> Christina Bergqvist et Khaled Ezzedine, « Vitiligo: A Review », Dermatology (Basel, Switzerland) 236, no 6 (2020): 571-92, <https://doi.org/10.1159/000506103>.

<sup>4</sup> Michelle Rodrigues et al., « New Discoveries in the Pathogenesis and Classification of Vitiligo », Journal of the American Academy of Dermatology 77, no 1 (juillet 2017): 1-13, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>.

A contrario, les patients atteints de vitiligo ont moins de risque de développer un cancer cutané et 3 fois moins de risque de développer un mélanome par rapport aux personnes sans vitiligo car les variations alléliques qui favorisent le vitiligo sont les mêmes qui protègent du mélanome<sup>5,6</sup>.

## Épidémiologie

Environ 0,1 à 2 % de la population est atteinte de vitiligo dans le monde<sup>7</sup> et la prévalence du vitiligo chez l'adulte en France est estimée entre 0,46 % et 0,71 %. Environ 80 % du risque de vitiligo est attribuable à des facteurs génétiques et 20 % à l'environnement.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Les objectifs thérapeutiques de la prise en charge du vitiligo sont de bloquer la dépigmentation, d'induire une repigmentation et de prévenir les récives.

A ce jour, à l'exception du ruxolitinib, aucun traitement ne dispose d'une AMM dans le traitement du vitiligo.

La prise en charge du vitiligo repose actuellement sur une pratique empirique basée sur des recommandations consensuelles<sup>8,9,10,11</sup>. Toutefois, il convient de noter que les preuves d'efficacité des traitements médicamenteux, utilisés hors AMM, sont limitées (études ouvertes ou rétrospectives essentiellement).

Tout d'abord, il est indispensable de détecter l'activité de la pathologie car si le vitiligo a une forme active, il est nécessaire de débiter un traitement en urgence afin de bloquer la poussée.

Selon ces recommandations, la photothérapie UVB spectre étroit 2 à 3 fois par semaine pendant 6 mois est la technique de référence (action à la fois sur l'activité mais stimule aussi la re-pigmentation).

Afin de potentialiser la repigmentation, la photothérapie est parfois associée à des traitements immunosuppresseurs non spécifiques. Il s'agit des corticoïdes oraux ou topiques et des inhibiteurs de la calcineurine (tous utilisés hors AMM).

Le recours à ces traitements hors AMM dépend de l'étendue et de la localisation du vitiligo :

- les cures de mini-pulses de cortisones systémiques sont réservées aux formes actives et non-localisées du vitiligo,
- les dermocorticoïdes forts s'envisagent pour des formes localisées sur le corps ; ils sont prescrits sur les zones cutanées les plus sensibles (incluant le visage),
- les inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus pommade) peuvent s'envisager sur les formes localisées du vitiligo avec atteinte du visage et autres parties sensibles,

Dans de très rares cas, une greffe de mélanocytes peut être proposée. Elle est indiquée pour les vitiligos segmentaires et pour les vitiligos non-segmentaires localisés et stables depuis au moins 1 an.

<sup>5</sup> H. E. Teulings et al., « Decreased Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer in Patients with Vitiligo: A Survey among 1307 Patients and Their Partners », *The British Journal of Dermatology* 168, no 1 (janvier 2013): 162-71, <https://doi.org/10.1111/bjd.12111>.

<sup>6</sup> V.S. Long et al., « Risk of Internal Malignancies, Cutaneous Malignant Melanoma and Non-melanoma Skin Cancer among Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis », *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 36, no 10 (octobre 2022), <https://doi.org/10.1111/jdv.18310>.

<sup>7</sup> Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol.* 2021;48(3):252-270. doi:10.1111/1346-8138.15743

<sup>8</sup> Taieb et al., « Guidelines for the Management of Vitiligo ».

<sup>9</sup> D.J. Gawkrödger and others, Guideline for the diagnosis and management of vitiligo, *British Journal of Dermatology*, Volume 159, Issue 5, 1 November 2008, Pages 1051–1076, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08881.x>

<sup>10</sup> Vitiligo Research Foundation | Treatment Guidelines ([vrfoundation.org](http://vrfoundation.org))

<sup>11</sup> <https://www.aad.org/public/diseases/a-z/vitiligo-treatment>

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Il n'existe aucun médicament ayant une AMM dans le traitement du vitiligo comprenant une atteinte de la face.

Selon les recommandations européennes, le tacrolimus topique peut être utilisé (hors AMM, si toléré), uniquement en association à la photothérapie, lorsqu'il y a une atteinte du visage.

Le tacrolimus en monothérapie, sans exposition aux UV, n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement des formes localisées du vitiligo avec atteinte du visage<sup>12</sup>.

Le tacrolimus pommade n'est donc pas un comparateur cliniquement pertinent d'OPZELURA (ruxolitinib).

### → Traitements non-médicamenteux

Selon les recommandations européennes, la photothérapie UVB spectre étroit aux ultraviolets est un traitement du vitiligo.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est partiellement couvert par l'association de la photothérapie et des immunosuppresseurs (tacrolimus et corticoïdes), dont le niveau de preuve est limité et l'utilisation hors AMM.**

**Il persiste, par conséquent, un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés au long cours, permettant de réduire l'étendue de la dépigmentation et d'améliorer la qualité de vie, notamment en cas d'atteinte du visage.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation d'OPZELURA (ruxolitinib) repose sur 2 études cliniques de même protocole, randomisées, en double aveugle, multicentriques ayant évalué son efficacité et sa tolérance versus placebo sur 24 semaines et réalisées chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale :

- l'étude TRuE-V1 (NCT04052425)<sup>13</sup>,
- l'étude TRuE-V2 (NCT04057573).

On dispose également d'une étude clinique d'extension TRuE-V LTE (NCT04530344, en cours de publication) des études TRuE-V1 et TRuE-V2, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant pour objectifs d'évaluer l'effet de l'arrêt du traitement par rapport à son maintien chez des patients ayant obtenu une repigmentation complète ou quasi-complète ainsi que l'efficacité et la tolérance du ruxolitinib à plus long terme jusqu'à 104 semaines.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase II qui ne seront pas détaillés car l'objectif était la sélection de la dose de ruxolitinib à utiliser pour les études de phase III.

<sup>12</sup> Ostovari et al., « Lack of Efficacy of Tacrolimus in the Treatment of Vitiligo in the Absence of UV-B Exposure ».

<sup>13</sup> David Rosmarin et al., « Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo », New England Journal of Medicine 387, no 16 (20 octobre 2022): 1445-55, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118828>.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Protocole commun aux études TRuE-V1 et TRuE-V2

#### Objectif et schéma des études

Il s'agit d'études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du ruxolitinib en crème par rapport à un placebo en crème en termes de repigmentation chez des patients adolescents à partir de 12 ans et des adultes ayant un vitiligo non-segmentaire avec une atteinte au niveau du visage.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle des études a été de 24 semaines suivie d'une phase d'extension de 28 semaines (maintien de l'aveugle du groupe de randomisation initial pour l'investigateur et les patients) où tous les patients pouvaient recevoir le ruxolitinib pendant 28 semaines.

L'étude TRuE-V1 a débuté le 20/09/2019 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 18/03/2021.

L'étude TRuE-V2 a débuté le 03/10/2019 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 18/03/2021.

#### Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ;
- patients avec diagnostic de vitiligo non-segmentaire avec une zone dépigmentée comprenant :
  - $\geq 0,5$  % de la surface corporelle sur le visage, F-VASI  $\geq 0,5$ <sup>14</sup>,
  - $\geq 3$  % de la surface corporelle des zones non faciales, T-VASI  $\geq 3$ <sup>15</sup>,
  - et une surface corporelle totale du vitiligo (facial et non facial) ne dépassant pas 10 % de la surface corporelle ;
- les patients devaient arrêter tous les agents utilisés pour traiter le vitiligo, de la sélection jusqu'à la visite finale de suivi de tolérance. Les préparations en vente libre jugées acceptables par l'investigateur étaient autorisées ainsi que le maquillage.

#### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- **Groupe ruxolitinib** : ruxolitinib 1,5 % en crème par voie cutanée, deux fois par jour, appliqué en couche fine sur les zones dépigmentées du vitiligo,
- **Groupe placebo** : véhicule correspondant à la crème d'OPZELURA sans le principe actif, deux fois par jour, appliqué en couche fine sur les zones dépigmentées du vitiligo,

L'usage d'émollients, de crèmes solaires et de maquillage (camouflage) était autorisé durant l'étude, au moins 2 heures après l'application du médicament à l'étude. Les vitamines orales concomitantes et autres produits pour la peau devaient être approuvés par l'investigateur.

<sup>14</sup> **F-VASI (Face Vitiligo Area Severity Index)** : outil validé, spécifique du vitiligo, dérivé du VASI, pour évaluer la sévérité du vitiligo (dépigmentation) sur le visage. Il est basé sur une estimation de la surface globale des taches de vitiligo à l'inclusion et du degré de repigmentation de ces taches au fil du temps. Le pourcentage d'atteinte du vitiligo est estimé par l'investigateur en utilisant la méthode palmaire (la main correspondant approximativement à 1 % et le pouce à 0,1 % de la surface corporelle). Le degré de dépigmentation est estimé au plus proche des pourcentages suivants : 0 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % ou 100 % (aucun pigment n'est présent). Le F-VASI est calculé en multipliant les valeurs de surface dépigmentée par le degré de dépigmentation pour chaque site du visage et en additionnant les valeurs de tous les sites. Le F-VASI varie de 0 à 3.

<sup>15</sup> **T-VASI (Total Body Vitiligo Area Severity Index)** : outil validé et spécifique basé sur le VASI pour évaluer la sévérité du vitiligo (dépigmentation) sur l'ensemble du corps (y compris le visage). Il est calculé de la même manière que le F-VASI. Le T-VASI varie de 0 à 100.



A noter que le recours à la photothérapie (y compris les cabines de bronzage) était interdit durant l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon la région géographique (Amérique du Nord ou Europe) et le phénotype (type I et II versus III, IV, V et VI sur l'échelle Fitzpatrick<sup>16</sup>).

### Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients répondeurs F-VASI75<sup>17</sup> à la semaine 24. Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon la séquence hiérarchique suivante :

1. pourcentage de patients répondeurs F-VASI50 (pour le visage), défini par l'amélioration d'au moins 50 % du score F-VASI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
2. pourcentage de patients répondeurs F-VASI90 (pour le visage), défini par l'amélioration d'au moins 90 % du score F-VASI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
3. pourcentage de patients répondeurs T-VASI50 (pour le reste du corps), défini par l'amélioration d'au moins 50 % du score T-VASI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
4. pourcentage de patients ayant atteint un score sur l'échelle VNS<sup>18</sup> de niveau 4 (« Beaucoup moins perceptible ») ou 5 (« Plus du tout perceptible ») à la semaine 24
5. variation par rapport à l'inclusion de la surface corporelle dépigmentée au niveau du visage (F-BSA)

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT).

## 3.2.2 Résultats de l'étude TRuE-V1

### Population de l'étude

Un total de 330 patients a été randomisé, dont 221 patients dans le groupe ruxolitinib et 109 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception du pourcentage de femmes qui était plus important dans le groupe ruxolitinib (61,5 %) que dans le groupe placebo (45,9 %). La majorité des patients avaient une peau de phototype II ou III (74,5 %) selon la classification de Fitzpatrick.

Les caractéristiques du vitiligo à l'inclusion étaient :

- un score F-VASI moyen de 0,95,

---

<sup>16</sup> **Phototype de Fitzpatrick :**

Type I : Peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux / ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil

Type II : Peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs / Bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil

Type III : Peau claire, cheveux blonds ou châtain / A parfois des coups de soleil, bronze progressivement

Type IV : Peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés / Attrape peu de coups de soleil, bronze bien.

<sup>17</sup> **F-VASI75** : amélioration de 75 % du score F-VASI qui correspond à l'obtention d'une repigmentation d'au moins 75 % considérée comme cliniquement pertinente selon l'EMA (EMA/CHMP/SAWP/277942/2019 Scientific Advice EMA, mai 2019)

<sup>18</sup> **VNS (Vitiligo Noticeability Scale)** : échelle validée qui mesure le succès d'un traitement du vitiligo, rapporté par les patients. Il s'agit d'un questionnaire composé d'une question portant sur le caractère visible du vitiligo, selon la perspective du patient, associée à un score variant de 1 à 5. Un score de 4 ou 5 signifie le succès du traitement.

- un F-BSA<sup>19</sup> moyen de 1,09,
- un score T-VASI moyen de 6,47,
- une étendue dépigmentée moyenne (T-BSA<sup>20</sup> moyen) de 7,26 % du corps au total,

### Résultats sur le critère de jugement principal (ITT)

Le ruxolitinib a été supérieur au placebo sur la réponse F-VASI75 à la semaine 24 : 29,8 % dans le groupe ruxolitinib vs 7,4 % dans le groupe placebo, soit une différence de 22,3 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [14,21 ; 30,47] ; p < 0,0001).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (ITT)

Le ruxolitinib a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 24 (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'étude TRuE-V1

Critère de jugement	placebo (N = 109)	ruxolitinib (N = 221)
<b>Critère n°1 : pourcentage de patients répondeurs F-VASI50 (pour le visage) à S24</b>		
%	16,9	51,2
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	34,2 [24,1 ; 44,4] ; p < 0,0001
<b>Critère n°2 : pourcentage de patients répondeurs F-VASI90 (pour le visage) à S24</b>		
%	2,2	15,3
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	13,2 [7,50 ; 18,83] ; p = 0,0038
<b>Critère n°3 : pourcentage de patients répondeurs T-VASI50 (pour le reste du corps) à S24</b>		
%	5,1	20,6
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	15,5 [8,34 ; 22,59] ; p = 0,002
<b>Critère n°4 : pourcentage de patients ayant atteint un score sur l'échelle VNS de niveau 4 (« Beaucoup moins perceptible ») ou 5 (« Plus du tout perceptible ») à S24</b>		
%	3,3	24,5
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	21,2 [14,27 ; 28,14] ; p = 0,0002
<b>Critère n°5 : variation à S24 par rapport à l'inclusion de la surface corporelle dépigmentée au niveau du visage (F-BSA)</b>		
%	-9,5	-28,9
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	-19,3 [-27,05 ; -11,64] ; p < 0,0001

### Données exploratoires à plus long terme (semaine 52)

Après 24 semaines de traitement, tous les patients de l'étude ont reçu le ruxolitinib dans une phase de suivi s'étendant jusqu'à la semaine 52 (avec maintien de l'aveugle pour le traitement initial).

A titre indicatif, le pourcentage de patients répondeurs F-VASI75 à la semaine 52 a été de 54,1 %.

<sup>19</sup> F-BSA (*Face-Body Surface area*) : surface corporelle atteinte au niveau du visage.

<sup>20</sup> T-BSA (*Total-Body Surface Area*) : surface corporelle atteinte sur l'ensemble du corps

### 3.2.3 Résultats de l'étude TRuE-V2

#### Population de l'étude

Un total de 331 patients a été randomisé, dont 222 patients dans le groupe ruxolitinib et 109 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. La majorité des patients avaient des peaux de phototype II, III ou IV (89,2 %) selon la classification de Fitzpatrick.

Les caractéristiques du vitiligo à l'inclusion étaient :

- un score F-VASI moyen de 0,87,
- un F-BSA moyen de 0,96,
- un score T-VASI moyen de 6,85,
- une étendue dépigmentée moyenne de 7,47 % du corps total (T-BSA moyen)

#### Résultats sur le critère de jugement principal (ITT)

Le ruxolitinib a été supérieur au placebo sur la réponse F-VASI75 à la semaine 24 : 30,9 % dans le groupe ruxolitinib vs 11,4 % dans le groupe placebo, soit une différence de 19,5 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [10,54 ; 28,42] ; p = 0,0004).

#### Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Le ruxolitinib a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'étude TRuE-V2

Critère de jugement	placebo (N = 109)	ruxolitinib (N = 222)
<b>Critère n°1 : pourcentage de patients répondeurs F-VASI50 (pour le visage) à S24</b>		
%	20,9	51,4
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	30,6 [20,0 ; 41,1] ; p < 0,0001
<b>Critère n°2 : pourcentage de patients répondeurs F-VASI90 (pour le visage) à S24</b>		
%	1,3	16,3
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	15,0 [9,25 ; 20,70] ; p = 0,0065
<b>Critère n°3 : pourcentage de patients répondeurs T-VASI50 (pour le reste du corps) à S24</b>		
%	6,8	23,9
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	17,1 [9,54 ; 24,72] ; p = 0,0006
<b>Critère n°4 : pourcentage de patients ayant atteint un score sur l'échelle VNS de niveau 4 (« Beaucoup moins perceptible ») ou 5 (« Plus du tout perceptible ») à la semaine 24</b>		
%	4,9	20,5
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	15,5 [8,52 ; 22,56] ; p = 0,0013
<b>Critère n°5 : variation à S24 par rapport à l'inclusion de la surface corporelle dépigmentée au niveau du visage (F-BSA)</b>		
%	-7,0	-26,4
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	NA	-19,5 [-28,46 ; -10,45] ; p < 0,0001

## Données exploratoires à plus long terme (Semaines 52)

Après 24 semaines de traitement, tous les patients de l'étude ont reçu le ruxolitinib dans une phase de suivi s'étendant jusqu'à la semaine 52 (avec maintien de l'aveugle pour le traitement initial).

A titre indicatif, à la semaine 52, le pourcentage de patients répondeurs F-VASI75 a été 46,5 %.

### 3.2.4 Etude TRuE-V LTE

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension de 52 semaines des études phase III TRuE-V1 et TRuE-V2, avec un double objectif d'évaluer **1)** la durée du maintien de la réponse selon l'arrêt ou la poursuite du ruxolitinib chez des patients répondeurs F-VASI90 et **2)** l'efficacité et la tolérance du ruxolitinib crème à long terme (jusqu'à 104 semaines) chez les patients atteints de vitiligo.

L'étude était divisée en deux cohortes de patients :

- **Cohorte A (patients répondeurs F-VASI90 à l'issue des études initiales)** : étude de supériorité, randomisée (1 :1), en double aveugle, en groupes parallèles, ayant évalué le ruxolitinib versus placebo chez des patients répondeurs F-VASI90 pendant 52 semaines d'extension. La randomisation était stratifiée sur le traitement initialement reçu à J1 dans les études principales (TRuE-V1 et TRuE-V2). En cas de rechute (définie par une réponse < F-VASI75), les patients poursuivaient le traitement par ruxolitinib en ouvert (avec maintien de l'aveugle quant à la randomisation initiale jusqu'à la semaine 104).
- **Cohorte B (patients non répondeurs F-VASI90 à l'issue des études initiales)** : étude non comparative ayant évalué le ruxolitinib pendant 52 semaines d'extension chez des patients n'ayant pas obtenu une réponse sur le critère F-VASI90.

L'étude a débuté le 25/09/2020 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 14/11/2022.

#### Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à la rechute (définie par une réponse < F-VASI75) au cours de la période d'extension jusqu'à la semaine 104 chez les patients de la cohorte A.

Le critère de jugement secondaire (avec contrôle du risque alpha) était la durée du maintien de la réponse  $\geq$  F-VASI90 au cours de la période d'extension jusqu'à la semaine 104 chez les patients de la cohorte A.

L'analyse a porté sur la population ITT de l'étude d'extension (ITT<sub>ext</sub>).

#### Population de l'étude

Au total, 519 patients ont terminé les études initiales (256 patients dans TRuE-V1 et 263 patients dans TRuE-V2). Parmi eux, 458 patients ont participé à l'étude TRuE-V LTE et ont été répartis dans l'une des deux cohortes (Cohorte A = 116 patients ; Cohorte B = 342 patients).

Dans la cohorte A, 58 patients ont reçu le ruxolitinib et 58 patients le placebo. Pour l'analyse, les données des patients du site 710 (n = 2) ont été retirées de la population ITT pour cause de non-conformité au protocole. De plus, 3 patients ont été inclus par erreur dans la cohorte A et ont donc été exclus. Par conséquent, la population d'analyse (ITT<sub>ext</sub>) comporte 55 patients inclus dans le groupe ruxolitinib et 56 patients dans le groupe placebo.

Dans la cohorte B, parmi les 342 patients inclus, 224 avaient appliqué ruxolitinib pendant 52 semaines et 118 pendant 28 semaines dans l'étude initiale. Cinq patients ont été inclus malgré un score  $\geq$  F-VASI90 (déviation majeure). Ils ont été inclus dans l'analyse d'efficacité de la cohorte B.

### Résultats de la cohorte A (ITText)

Dans la cohorte A, parmi les patients répondeurs F-VASI90 à la semaine 52 dans les études principales, 8/55 patients (14,5 %) du groupe ruxolitinib et 16/56 patients (28,6 %) du groupe placebo ont rechuté (réponse  $<$  F-VASI75), soit un HR = 0,422 (IC<sub>95%</sub> [0,18 ; 0,99] ; p = 0,0414). Compte tenu du faible nombre de patients ayant observé une rechute dans les deux groupes, le temps médian jusqu'à la rechute ( $<$  F VASI75) n'était pas estimable.

Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé, 61,8 % des patients sous ruxolitinib vs 21,4 % des patients sous placebo ont maintenu une réponse  $\geq$  F-VASI90 à la semaine 104.

Le temps médian du maintien de la réponse F-VASI90 n'était pas estimable dans le groupe ruxolitinib et a été de 195 jours (IC<sub>95%</sub> = [113 ; 372]) dans le groupe placebo.

### Résultats de la cohorte B (ITText)

Dans la cohorte B, les patients n'ont pas eu la même durée d'exposition au ruxolitinib selon la randomisation initiale dans les études principales. Ils avaient reçu le ruxolitinib pendant 52 semaines s'ils avaient été randomisés pour recevoir d'emblée le ruxolitinib ; ils avaient reçu le ruxolitinib pendant 28 semaines s'ils avaient été randomisés pour recevoir d'abord le placebo.

Parmi les 216 patients qui avaient reçu pendant 52 semaines du ruxolitinib dans TRuE-V1 et TruE-V2 mais n'ayant pas atteint le F-VASI90, il a été observé que le nombre de patients ayant une repigmentation supérieure à F-VASI75 est passée de 63 (29,1 %) à la semaine 52 (dont aucun en F-VASI90) à 113 (52,3 %) à la semaine 104 (dont 57 soit 26,4 % avec une réponse F-VASI90).

## 3.2.5 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2 dans des analyses exploratoires à l'aide de plusieurs questionnaires dont le DLQI<sup>21</sup>, l'HADS<sup>22</sup>, le WHO-5<sup>23</sup> et le VitiQoL<sup>24</sup>. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

<sup>21</sup> **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** : échelle de qualité de vie en dermatologie. Il permet d'évaluer l'impact d'une maladie de la peau sur la qualité de vie des patients au cours de la semaine écoulée. Le score total est compris entre 0 et 30.

0-1 = aucun effet sur la vie du patient ; 2-5 = faible effet sur la vie du patient ; 6-10 = effet modéré sur la vie du patient ; 11-20 = effet important sur la vie du patient ; 21-30 = effet extrêmement important sur la vie du patient. Une variation de 4 est considérée comme cliniquement significative.

<sup>22</sup> **HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)** : échelles validées allant de 0 à 42 mesurant les symptômes d'anxiété et de dépression rapportés par le patient. Chacune des échelles, HADS-A (mesure les symptômes de l'anxiété) et le HADS-D (mesure les symptômes de la dépression) varie de 0 à 21, les valeurs plus élevées indiquant une plus grande anxiété ou une plus grande dépression. Le seuil recommandé de ce score pour identifier les patients atteints d'anxiété ou de dépression est de 8.

<sup>23</sup> **WHO-5 (World Health Organization-Five Well-Being Index)** : échelle validée de mesure de la qualité de vie rapportée par le patient. L'échelle mesure le bien être mental au cours des deux dernières semaines et varie de 0 à 25, les valeurs élevées indiquant une meilleure qualité de vie. Un score inférieur au seuil de 13 indique un bien-être médiocre.

<sup>24</sup> **VitiQoL (Vitiligo-specific Quality of Life)** : échelle validée spécifique du vitiligo et mesurant l'impact du vitiligo sur la qualité de vie rapporté par le patient. Cette échelle varie de 0 à 90 et les valeurs les plus élevées indiquent un impact important sur la qualité de vie.

### 3.3 Profil de tolérance

#### Etudes cliniques

Au cours des 24 premières semaines de traitement (période en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 45,7 % et de 50,0 % dans les groupes ruxolitinib et de 38,5 % et 33,9 % dans les groupes placebo, respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur pendant la période en double aveugle a été observé chez 17,2 % (38/221) et 12,3 % (28/228) des patients dans les groupes ruxolitinib et 9,2 % (10/109) et 5,2 % (6/115) dans les groupes placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés sous ruxolitinib ont été les réactions au site d'application, avec respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2, 17,2 % et 13,2 % des patients des groupes ruxolitinib versus 6,4 % et 6,1 % des patients dans les groupes placebo.

Les réactions au site d'application les plus fréquemment signalées ( $\geq 5$  %) chez les patients sous ruxolitinib étaient de l'acné au site d'application (TRuE-V1 : 5,9 % versus 0 % ; TRuE-V2 : 5,7 % versus 2,6 %) et un prurit au site d'application (TRuE-V1 : 5,0 % versus 3,7 % ; TRuE-V2 : 5,3 % versus 1,7 %).

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 2,7 % (6/221) et de 0,9 % (2/228) dans les groupes ruxolitinib versus 0,9 % (1/109) et 0 % (0/115) dans les groupes placebo, respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2.

Dans le groupe ruxolitinib, 1 EI (fatigue) dans TRuE-V1 et 1 EI (rash au site d'application) dans TRuE-V2 ont conduit à l'arrêt du traitement à la semaine 24.

Pour les patients ayant reçu du ruxolitinib pendant 52 semaines :

- les EI les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux observés à la semaine 24, à savoir, dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2 respectivement, de l'acné au site d'administration (6,3 % et 6,6 %), la COVID-19 (6,3 % et 8,3 %), un prurit au site d'administration (5,4 % et 5,3 %) et une rhinopharyngite (5,4 % et 6,1 %) ;
- le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été respectivement de 3,2 % (7/221) et 1,8 % (4/228) dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2.

Le profil de tolérance de ruxolitinib a été évalué à plus long terme (104 semaines) dans l'étude d'extension (TRuE-V LTE). Le profil de tolérance de la semaine 52 à la semaine 104 a été cohérent avec celui des études principales (jusqu'à la semaine 52).

#### PSUR

Le laboratoire a fourni le PADER n°6 (*Periodic Adverse Drug Experience Report*) couvrant la période du 21 décembre 2022 – 20 mars 2023. Au cours de cette période, aucun nouveau signal de tolérance a été rapporté.

#### RCP

Selon le RCP, l'effet indésirable le plus fréquent est l'acné au site d'application (5,8 %).

#### PGR

Le résumé des risques du PGR d'OPZELURA (ruxolitinib) (version 0.4, 20/04/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés

Aucun

<b>Risques importants potentiels</b>	Cancer de la peau non-mélanome à long terme Toxicité embryo-fœtale
<b>Informations manquantes</b>	Troubles de la croissance et du développement osseux chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Modification du parcours de soins

OPZERULA (ruxolitinib) est le premier médicament disposant d'une AMM dans le vitiligo (y compris le vitiligo du visage). D'autres médicaments sont actuellement utilisés dans cette indication hors AMM et leur utilisation repose sur un faible niveau de preuve.

La zone traitée par OPZELURA (ruxolitinib) ne doit dépasser 10 % de la surface corporelle. Ce traitement n'est pas destiné à une administration ophtalmique, orale ou vaginale.

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

#### Adultes et adolescents

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TRuE-V MOA (NCT04896385)	Etude de phase II, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, évaluant le mécanisme d'action du ruxolitinib crème chez des patients adultes avec un vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale.	Q4 2024
UVB Add-On (NCT05247489)	Etude de phase II, randomisée, ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance du ruxolitinib crème associée à la photothérapie UVB chez des adolescents ≥ 12 ans et adultes avec un vitiligo non-segmentaire avec atteinte du visage.	Q1 2024
NCT05750823	Etude de phase II, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité du ruxolitinib crème pour les patients ayant un vitiligo génital.	Q4 2025

#### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la dermatite atopique, l'eczéma chronique des mains, la maladie de Verneuil, le *Lichen Sclerosus* et le prurigo nodulaire.

## 4. Discussion

OPZELURA (ruxolitinib), crème à 1,5 %, est un anti-JAK appliqué sur la peau en une fine couche, deux fois par jour, sur les zones dépigmentées et sur un maximum de 10 % de la surface corporelle avec un intervalle minimum de 8 heures entre deux applications de ruxolitinib crème.

Le ruxolitinib, crème à 1,5 %, a été évalué dans deux études de phase III (TRuE-V1 et TRuE-V2) de même protocole, ayant évalué sa supériorité versus placebo (crème véhicule). Il s'agissait d'études

randomisées, en double aveugle, multicentriques, réalisées chez 661 patients, adolescents à partir de 12 ans et adultes, ayant un vitiligo non-segmentaire avec une atteinte au niveau du visage. Les patients inclus avaient une surface corporelle atteinte totale de 7,4 % (T-BSA) avec un score F-VASI de 0,92 (score de 0 à 3) pour le visage.

Dans les deux études, le **ruxolitinib a été supérieur au placebo** sur l'ensemble des critères de jugements hiérarchisés évalués à la semaines 24, notamment sur :

- **le pourcentage de patients répondeurs F-VASI75** (critère de jugement principal), avec respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2 : 29,8 % et 30,9 % de répondeurs dans les groupes ruxolitinib vs 7,4 % et 11,4 % dans les groupes placebo, soit des différences respectives de 22,3 % ( $p < 0,0001$ ) et 19,5 % ( $p = 0,0004$ ) entre les deux groupes,
- **le pourcentage de patients répondeurs F-VASI90**, qui est un critère plus exigeant, avec respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2 : 15,3 % et 16,2 % de répondeurs dans les groupes ruxolitinib vs 2,2 % et 1,3 % dans les groupes placebo, soit des différences respectives de 13,2 % ( $p = 0,0038$ ) et 15,0 % ( $p = 0,0065$ ),
- **le pourcentage de patients répondeurs T-VASI50** (pour le reste du corps), avec respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2 : 20,6 % et 23,9 % de répondeurs dans les groupes ruxolitinib vs 5,1 % et 6,8 % dans les groupes placebo, soit des différences respectives de 15,5 % ( $p = 0,002$ ) et 17,1 % ( $p = 0,0006$ ).

Dans la mesure où il existe actuellement uniquement des traitements de fond utilisés de façon empirique dans le traitement du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale et dont on ne connaît pas les réelles performances cliniques, le choix du placebo comme comparateur était justifié.

On dispose de données à plus long terme, à la semaine 52, dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2 et à la semaine 104 dans l'étude TRuE-V LTE, étude d'extension randomisée versus placebo qui a évalué, en termes de rechute (réponse  $<$  F-VASI75), la poursuite du ruxolitinib jusqu'à la semaine 104 ou son arrêt chez des patients ayant atteint une repigmentation complète ou quasi-complète du visage (F-VASI90) à la semaine 52 dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2.

Les données à la semaine 52 des études TRuE-V1 et TRuE-V2 suggèrent un maintien de l'effet du ruxolitinib observé à la semaine 24 en termes de réponse F-VASI75 (respectivement 54,1 % et 46,5 %).

Les résultats à la semaine 104 de l'étude d'extension TRuE-V LTE ont mis en évidence un plus faible nombre de rechutes chez les patients qui ont poursuivi le ruxolitinib (8/55 patients, soit 14,5 % de l'effectif) comparativement à ceux qui l'ont arrêté et reçu le placebo (16/56 patients, soit 28,6 % de l'effectif) ( $p = 0,0414$ ). La majorité des patients sous placebo ayant rechuté ont retrouvé une réponse  $\geq$  F VASI90 après redémarrage d'un traitement de rattrapage par ruxolitinib (délai médian : 106,0 jours).

La qualité de vie chez les patients des études TRuE-V1 et TRuE-V2 a été appréciée à l'aide d'échelles validées et pertinentes (DLQI, HADS, WHO-5 et VitiQoL), permettant l'appréciation globale de l'impact de la maladie ressentie par le patient et la satisfaction à l'égard du traitement reçu, toutefois il s'agit de données exploratoires, sans contrôle de l'inflation du risque alpha, ce qui ne permet pas de conclure sur l'impact du ruxolitinib en termes de qualité de vie. Ceci est regrettable compte tenu de l'altération importante de la qualité de vie des patients atteints de vitiligo avec notamment un retentissement sur le bien être psychologique, émotionnel et les relations sociales, en particulier chez les patients qui ont une atteinte faciale.

Le profil de tolérance d'OPZELURA (ruxolitinib) est principalement caractérisé par des réactions au site d'application de la crème (rapportées respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2, par 17,2 % et 13,2 % des patients des groupes ruxolitinib versus 6,4 % et 6,1 % dans les groupes placebo), dont les plus fréquentes étaient l'acné (rapporté respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-



V2, par 5,9 % et 5,7 % des patients des groupes ruxolitinib versus 0 % et 2,6 % dans les groupes placebo) et un prurit (rapporté respectivement dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2, par 5,0 % et 5,3 % des patients des groupes ruxolitinib versus 3,7 % et 1,7 % dans les groupes placebo). Les données de tolérance à long terme étant actuellement limitées, le RCP recommande d'utiliser la crème de ruxolitinib sur la plus petite surface de peau nécessaire. Le PGR mention le risque carcinogène cutané comme risque important potentiel. On ne dispose pas de données sur les troubles de la croissance et du développement osseux chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Compte tenu de la formulation topique en crème l'exposition systémique est considérée comme faible à la posologie recommandée (maximum 10 % de la surface corporelle) par le RCP et par conséquent aucune mise en garde spécifique aux effets de classe des anti-JAK ne figure dans le RCP.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de OPZELURA (ruxolitinib) sur la morbidité. L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

OPZELURA est un traitement de 1<sup>re</sup> intention du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.

La zone traitée par OPZELURA (ruxolitinib) ne doit pas dépasser 10 % de la surface corporelle. Ce traitement n'est pas destiné à une administration ophtalmique, orale ou vaginale.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu du fait que OPZELURA (ruxolitinib) est le 1<sup>er</sup> traitement médicamenteux à obtenir une AMM dans le traitement **du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale** et que les performances des traitements cités dans le paragraphe 2.2 utilisés en pratique courante sont non connues ou modestes avec un niveau de preuve faible, la Commission considère qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication évaluée.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le vitiligo non-segmentaire est une maladie auto-immune chronique affectant la peau caractérisée par la destruction progressive des mélanocytes de l'épiderme et des follicules pileux se traduisant par l'apparition de tâches dépigmentées sur la peau. Il peut se traduire par un fort retentissement sur le bien être psychologique et émotionnel des patients, en particulier lorsqu'il y a une atteinte faciale.
- ➔ OPZELURA (ruxolitinib) est un médicament à visée symptomatique suspensif.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>re</sup> intention du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.

La zone traitée par OPZELURA (ruxolitinib) ne doit pas dépasser 10 % de la surface corporelle. Ce traitement n'est pas destiné à une administration ophtalmique, orale ou vaginale.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité relative du vitiligo mais de l'impact important sur la qualité de vie dans ses formes étendues avec atteinte faciale notamment,
- de la forte prévalence de l'affection (environ 1 % de la population),
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
  - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité en cas d'atteinte ne dépassant pas 10 % de la surface corporelle totale avec une atteinte du visage,
  - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
  - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,
  - l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins du patient,

OPZELURA (ruxolitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPZELURA 15 mg/g (ruxolitinib), crème, est important dans l'indication de l'AMM. La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'OPZELURA 15 mg/g (ruxolitinib), crème sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

### → Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'un besoin médical non-couvert dans le traitement du vitiligo non-segmentaire avec une atteinte faciale,
- de la démonstration de la supériorité du ruxolitinib 15 mg/g, crème, par rapport au placebo (comparateur cliniquement pertinent en l'absence de traitements validés), chez des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans ayant un vitiligo non-segmentaire ne dépassant pas 10 % de la surface corporelle totale avec une atteinte du visage, dans deux études de phase III de bonne qualité méthodologique et de même protocole (TRuE-V1 et TRuE-V2), randomisées, en double aveugle, sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent évaluant la repigmentation faciale sur au moins 75 % de la surface du visage (F-VASI75, critère de jugement principal),
- de la démonstration de la supériorité du ruxolitinib sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment un critère plus contraignant évaluant la repigmentation quasi-complète faciale sur plus de 90 % de la surface du visage (F-VASI90) et la repigmentation sur le reste du corps (T-VASI50),

- d'un profil de tolérance marqué principalement par des réactions au site d'application du type acné et prurit,

mais prenant en compte :

- l'absence de démonstration d'amélioration de la qualité de vie des patients, alors qu'il s'agit d'un critère de jugement pertinent dans cette maladie,
- des incertitudes qui persistent sur le risque carcinogène cutané compte tenu des données de tolérance limitées à 104 semaines,

**la Commission considère que OPZELURA 15 mg/g (ruxolitinib) en crème apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.**

## 5.5 Population cible

La population cible de OPZELURA (ruxolitinib) correspond aux adultes et adolescents de plus de 12 ans ayant un vitiligo non-segmentaire avec une atteinte faciale.

Selon les données disponibles dans la littérature à travers deux récentes études épidémiologiques françaises, la prévalence du vitiligo chez l'adulte est estimée entre 0,46 % et 0,71 %.

En l'absence de données disponibles spécifiques à l'adolescent d'au moins 12 ans, la prévalence de celle-ci est approximée par celle observée chez l'adulte, soit entre 0,46 % et 0,71 %.

D'après les données de l'INSEE et la population adulte et adolescente de 12 ans et plus, on peut estimer au total entre 270 764 et 417 919 adolescents  $\geq$  12 ans et adultes atteints de vitiligo en France.

Dans la cohorte Constances (étude VIOLIN), le vitiligo était de forme non-segmentaire chez près de 75 % des patients et une atteinte faciale avec une extension d'au moins 0,5 % (F-BSA), synonyme d'un fort impact sur la qualité de vie des patients, était observée dans 55,4 % des cas.

**La population cible est estimée entre 70 201 et 108 355 patients.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

OPZELURA 15 mg/g, 18 octobre 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)