

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-244/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ruxolitinib (Opzelura®) para el tratamiento del vitíligo no segmentario con afectación facial en adultos y adolescentes a partir de 12 años

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Ruxolitinib (Opzelura®) ²²	3
Farmacología ²²	3
Eficacia ^{21,22,26,27,28,29}	3
Estudios TRuE-V1 (n=330) y TRuE-V2 (n=344) ^{26,27,28}	3
Estudio de apoyo INCB 18424-308 (n=458) ²⁹	9
Seguridad ^{21,22,26,27,28,29,30}	10
Discusión.....	12
Conclusión.....	17
Grupo de expertos.....	19
Anexo.....	20
Referencias.....	23

Introducción

El vitíligo es un trastorno cutáneo que provoca la pérdida selectiva de melanocitos, lo que resulta en la reducción del pigmento en las áreas afectadas de la piel. Una lesión característica de esta condición se presenta como una mácula completamente desprovista de pigmento, de color blanco-calcáreo y con bordes bien definidos, que no presenta descamación.

Se considera que el vitíligo es una enfermedad autoinmune que está relacionada con factores genéticos y ambientales, así como con anomalías metabólicas, estrés oxidativo y problemas en el proceso de desprendimiento celular^{1,2}.

En 2011, se llegó a un consenso internacional que dividió el vitíligo en dos categorías principales: el vitíligo no segmentario (VNS) y el vitíligo segmentario (VS). El término vitíligo se utilizó para englobar todas las formas de VNS, lo que incluye variantes como acrofacial, mucosa, generalizada, universal, mixta y rara. La distinción entre el VS y otros tipos de vitíligo fue una de las decisiones más significativas de este consenso, principalmente debido a sus implicaciones pronósticas².

El VNS es el tipo más común de vitíligo¹.

Tanto hombres como mujeres pueden verse afectados por igual, pero es más común que las mujeres y las niñas acudan a consulta con mayor frecuencia, posiblemente debido al mayor impacto social negativo que experimentan en comparación con los hombres y los niños^{3,4}.

El VNS se puede desarrollar a todas las edades, pero suele afectar a jóvenes de entre 10 y 30 años^{5,6,7}. El 25% de los pacientes con vitíligo desarrollan la enfermedad antes de los 10 años, casi la mitad de los pacientes con vitíligo desarrollan la enfermedad antes de los 20 años y casi el 70-80% antes de los 30 años⁵. El VS suele desarrollarse a una edad más temprana que el VNS⁷.

En relación a la patogénesis del vitíligo, se han propuesto diversos mecanismos para explicar la destrucción de los melanocitos. Estos incluyen factores genéticos, respuestas autoinmunes, estrés oxidativo, la liberación de mediadores inflamatorios y procesos de desprendimiento de melanocitos. Tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo desempeñan un papel en este proceso. Ninguna de estos mecanismos por sí solo es suficiente para explicar los diferentes fenotipos del vitíligo. La contribución global de cada uno de estos procesos es incierta y sigue siendo objeto de debate. Sin embargo, en la actualidad existe consenso en torno a la naturaleza autoinmune del vitíligo. Se sugiere que varios mecanismos pueden estar involucrados en la pérdida progresiva de melanocitos, ya sea a través de un ataque inmunológico o la degeneración y desprendimiento de estas células.

La teoría de la convergencia o teoría integrada plantea la idea de que en el vitíligo pueden coexistir múltiples mecanismos que contribuyen a la destrucción de los melanocitos y que, en última instancia, conducen al mismo resultado clínico.^{1,8,9,10,11}.

El diagnóstico del vitíligo suele ser sencillo, se basa en el hallazgo de máculas adquiridas, amelanóticas, no escamosas, de color blanco calcáreo con márgenes definidos en una distribución típica: periorificial, labios y extremidades distales, zona genital, zonas segmentarias y zonas de fricción^{3,8,12}.

El diagnóstico del vitíligo generalmente no requiere pruebas de laboratorio confirmatorias. Se pueden realizar biopsias cutáneas u otras pruebas solo para descartar otros trastornos. La falta de melanocitos en una lesión se puede evaluar de manera no invasiva mediante la microscopía confocal in vivo o mediante una biopsia cutánea^{3,13,14}.

El VS progresa durante un periodo de 6 meses a 2 años, y tiende a estabilizarse sin intervención. Sin embargo, se han observado raras recidivas incluso después de años de estabilidad, que se presentan como nuevas lesiones en el mismo segmento o en diferentes zonas del cuerpo, dando lugar a un vitíligo mixto. Por otro lado, el VNS es generalmente imprevisible, pero suele ser progresivo^{1,15}.

El vitíligo no es solo una condición cosmética, es una enfermedad autoinmune que en algunos casos puede tener un impacto psicológico grave, como la depresión o ansiedad, especialmente importantes en la edad infantil y adolescencia. Los estudios han demostrado que el efecto del vitíligo sobre calidad de vida, en particular el deterioro psicológico, es similar al de otras enfermedades cutáneas, como la psoriasis y la dermatitis atópica^{4,10,11,12,13}.

El vitíligo es el trastorno cutáneo despigmentante más común, con una prevalencia estimada del 0,5-2% de la población mundial, tanto en adultos como en niños, en todo el mundo^{16,17,18,19}.

La prevalencia es mayor en Europa (1,6%), seguida de EE.UU. (1,4%) y Japón (0,5%). La prevalencia es mayor entre los participantes con fototipos cutáneos de tipo III (marrón claro; 0,5%) y tipo IV (marrón moderado; 0,4%) según la escala de Fitzpatrick²⁰.

Ruxolitinib es el primer medicamento autorizado en la Unión Europea (UE) para tratar el VNS^{21,22}.

En términos generales, los tratamientos de primera línea incluyen el uso de esteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), que son más adecuados en el tratamiento de casos de la enfermedad limitada, por lo general cuando afecta hasta un 10% de la superficie corporal (SC). Los tratamientos de segunda línea implican

terapia (con NB-UVB y PUVA) y el uso de esteroides sistémicos. En etapas más avanzadas, se consideran opciones de tratamiento de última línea como las técnicas quirúrgicas de injerto y los tratamientos despigmentantes^{23,24,25}.

En la tabla 1 del anexo se muestra las características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Ruxolitinib (Opzelura®)²²

Ruxolitinib está indicado para el tratamiento del vitíligo no segmentario con afectación facial en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

La forma farmacéutica es crema. La dosis recomendada es una capa fina de crema aplicada dos veces al día sobre las zonas despigmentadas de la piel hasta un máximo del 10% de la SC, con un mínimo de 8 horas entre aplicaciones de ruxolitinib crema. El 10% de la SC representa una zona que equivale a 10 veces la palma de una mano incluyendo los 5 dedos.

Farmacología²²

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. La señalización intracelular de JAK implica la fosforilación y activación de transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Se cree que los linfocitos T citotóxicos productores de IFN γ autoinmunes son los responsables directos de la destrucción de melanocitos en el vitíligo humano. El reclutamiento de linfocitos citotóxicos en la piel lesionada está mediada a través de quimiocinas dependientes del IFN γ , como la CXCL10. La señalización descendente de IFN γ depende de JAK1/2 y el tratamiento con ruxolitinib reduce los niveles de CXCL10 en pacientes con vitíligo.

Eficacia^{21,22,26,27,28,29}

La eficacia y seguridad de ruxolitinib en el tratamiento del VNS con afectación facial se evaluó en dos estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con vehículo y diseñados de manera idéntica (TRuE-V1 y TRuE-V2), en los que participaron un total de 674 pacientes con vitíligo facial y corporal total (facial y no facial) que no superaban el 10% de la SC.

Se dispone también de un estudio de fase III, doble ciego controlado con vehículo, aleatorizado de retirada y extensión del tratamiento para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de ruxolitinib crema en participantes con vitíligo.

Estudios TRuE-V1 (n=330) y TRuE-V2 (n=344)^{26,27,28}

El objetivo principal de los estudios fue evaluar la eficacia de ruxolitinib crema 1,5% dos veces al día (BID) en participantes con vitíligo frente a vehículo crema BID tras 24 semanas de tratamiento. Los objetivos secundarios fueron evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad tras 24 y 52 semanas de tratamiento de ruxolitinib crema 1,5% BID frente a vehículo crema BID, así como el estudio de biomarcadores en sangre.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Adolescentes y adultos ≥ 12 años de edad, con IMC 17-40 kg/m²;
- Diagnóstico clínico de VNS con área despigmentada que incluya $\geq 0,5\%$ SC en la cara, $\geq 0,5$ F-VASI, $\geq 3\%$ SC en áreas no faciales, ≥ 3 T-VASI, y área total de vitíligo corporal (facial y no facial) que no supere el 10% SC.
- Voluntad de suspender todos los medicamentos utilizados para tratar el vitíligo desde el cribado hasta la última visita de seguimiento de seguridad.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Ausencia de pelo pigmentado en cualquiera de las zonas de vitíligo de la cara;
- Otras formas de vitíligo u otros trastornos de despigmentación de la piel;
- El uso de tratamientos despigmentantes (por ejemplo, monobenzona) para el tratamiento anterior del vitíligo u otras áreas pigmentadas;
- Afecciones concurrentes y antecedentes de enfermedad cardiovascular (enfermedad cardíaca o hipertensión no controladas; antecedentes de trombosis), enfermedad maligna, enfermedad maligna (metastásica), enfermedad hepática, alcoholismo o drogadicción.
- El uso de los siguientes tratamientos dentro del periodo de lavado indicado antes del inicio:
 - 1 semana: fármacos tópicos cuando se utilicen en las zonas con vitíligo.
 - 4 semanas: agentes estimulantes de melanocitos, medicamentos sistémicos inmunomoduladores, cualquier otra terapia sistémica que pudiera aumentar la sensibilidad de la piel a la luz UV/visible o afectar a la pigmentación de la piel; o aquellos que recibieron vacunas vivas.
 - 8 semanas: láser o cualquier tipo de fototerapia.
 - 5 semividas o 12 semanas: terapias o procedimientos biológicos, de investigación o experimentales para el vitíligo.
- Tratamiento previo con inhibidores de JAK (sistémicos o tópicos).
- Valores de laboratorio anormales clínicamente significativos para hemoglobina, enzimas hepáticas, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, TSH / FT4 anormales significativos en el cribado, y/o prueba de anticuerpos del VIH positiva.
- Participantes embarazadas o en periodo de lactancia, o que estén pensando en quedarse embarazadas.

En lo que respecta a los tratamientos concomitantes, se permitió el uso de emolientes suaves, maquillaje y protectores solares al menos 2 horas después de la aplicación del fármaco del estudio. Además, se permitió el uso de productos de venta libre hasta siete días antes de la visita inicial, así como el tratamiento con medicamentos no sujetos a venta libre en ese mismo período. También se permitió el tratamiento de enfermedades dermatológicas distintas del vitíligo en áreas no tratadas simultáneamente por vitíligo, siempre y cuando afectaran a menos del 10% de la SC fuera de las zonas tratadas por vitíligo, incluyendo el uso de esteroides tópicos por un máximo de siete días y los inhibidores de la calcineurina. En el caso de corticoides orales utilizados para tratar otras afecciones, como las exacerbaciones del asma, se aceptaron por un período máximo de siete días.

En cuanto a las características basales de los pacientes en ambos estudios, se observó un equilibrio entre los estudios y en todos los grupos. En total, participaron 674 pacientes con vitíligo, tanto facial como corporal (facial y no facial), que no superaban el 10% de la SC afectada. La extensión inicial de la enfermedad oscilaba entre el 3,2% y el 10,1% de la SC. Los pacientes tenían 12 años o más (el 10,7% de los pacientes tenían entre 12 y 17 años y el 6,7%, 65 años o más). El 53,1% de los pacientes eran mujeres, el 81,9% eran de raza blanca, el 4,7% de raza negra y el 4,2%, asiáticos. La mayoría de los pacientes presentaban el conjunto de los tipos de piel II, III o IV (89%), según la escala Fitzpatrick. La media (DE) del IMC fue de 27 (5,2) kg/m².

Las características de la enfermedad, así como el historial médico de los participantes, también se mantuvieron equilibrados en ambos estudios y en los diferentes brazos de cada uno. La media (DE) de años desde el diagnóstico fue de 15 (12) años, con un rango que abarcó de 0 a 60,5 años. En el 63% de los casos (n=419), el diagnóstico se estableció durante la edad adulta, y en el 74% (n=486) de los participantes la enfermedad se encontraba en una fase estable. El porcentaje total de SC afectada fue de media (DE) 7,4% (2,0). La mediana (intervalo) del F-VASI al inicio del estudio fue de 0,70 (0,4 - 3,0) en ambos grupos de tratamiento de los dos estudios. La media (intervalo) de SC facial fue del 1% (0,5%

-3,0%). La mediana del T-VASI al inicio del estudio fue de aproximadamente 6,7 en los dos estudios, y la media (intervalo) del SC total afectada por el vitíligo fue del 7% (3% - 10%). En cuanto a los tratamientos previos, el 38% de los participantes no había recibido ningún tratamiento; los más comunes entre los tratamientos previos fueron la fototerapia y los inhibidores tópicos de la calcineurina (32% de los participantes), seguidos de los corticosteroides tópicos (28%).

Ambos estudios tuvieron un periodo de cribado de hasta 32 días, seguido de una fase aleatorizada y controlada con vehículo que duró 24 semanas. Posteriormente, se llevó a cabo una fase de extensión del tratamiento que abarcó 28 semanas, durante la cual todos los participantes recibieron ruxolitinib al 1,5% BID.

Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a ruxolitinib 1,5% BID o vehículo BID, estratificados por tipo de piel inicial (escala de Fitzpatrick Tipo I y II frente a Tipo III, IV, V y VI) y región (Norteamérica o Europa).

La variable principal de eficacia fue la proporción de participantes que alcanzaron al menos un 75% de repigmentación en el índice de puntuación del área de vitíligo facial desde el inicio haciendo uso del Vitiligo Area Scoring Index Facial (F-VASI, por sus siglas en inglés) en la semana 24.

El Vitiligo Area Scoring Index (VASI) es una herramienta médica validada utilizada para medir cuantitativamente la despigmentación en el vitíligo, de manera similar al Índice de Área y Severidad del Psoriasis (PASI) que se emplea en la psoriasis. El VASI se basa en una evaluación combinada de la SC total cubierta por las áreas de vitíligo y el grado de repigmentación en esas áreas a lo largo del tiempo. Se determina el grado de despigmentación en distintas zonas de vitíligo, como las manos, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores y pies, y se expresa como el porcentaje más cercano (por ejemplo, 0%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 100%) para cada zona evaluada.

El F-VASI fue desarrollado por el solicitante para los estudios pivotaes. Este índice se utiliza para calcular el porcentaje de afectación por vitíligo en la cara (% SC) y se enfoca en tres áreas específicas: la zona de la frente hasta la línea de implantación del cabello, la zona de la mejilla hasta la línea de la mandíbula (verticalmente hasta la línea de la mandíbula), y lateralmente desde la comisura de la boca hasta el tragus. Cabe destacar que la cara no incluye los labios, el cuero cabelludo, las orejas ni el cuello, pero sí considera la nariz y los párpados. Para cada una de las tres zonas mencionadas, se determinó el grado de despigmentación (expresado en %). El F-VASI se calcula multiplicando los valores de despigmentación para cada área en la cara por el porcentaje de piel afectada y sumando los valores de estas localizaciones. Los resultados del F-VASI pueden variar en un rango de 0 a 3. No se llevaron a cabo estudios adicionales para evaluar las propiedades psicométricas del F-VASI.

Las variables secundarias clave se evaluaron secuencialmente únicamente en caso de que la hipótesis nula del criterio de valoración primario fuera rechazada. Estas variables incluyeron:

- F-VASI50 en la semana 24: La proporción de participantes que alcanzaron al menos un 50% de repigmentación facial desde el inicio en el VASI facial.
- F-VASI90 en la semana 24: La proporción de participantes que alcanzaron al menos un 90% de repigmentación facial desde el inicio en el VASI facial.
- T-VASI50 en la semana 24: la proporción de participantes que alcanzaron al menos una mejora del 50% en la despigmentación facial desde el inicio, según el VASI de todo el cuerpo. El T-VASI, definido por el solicitante, consiste en el VASI tradicional con una zona corporal adicional, que es la cara/cuello. En el T-VASI, el porcentaje de afectación por vitíligo se estimó en % SC, como se describió previamente. Se evaluaron seis regiones corporales (la cabeza/cuello, las manos, las extremidades superiores excluyendo las manos, el tronco, las extremidades inferiores excluyendo los pies y los pies). Es importante señalar que el VASI original comprende las mismas regiones corporales, excepto la cabeza/cuello. Se determinó el grado de despigmentación en cada zona de vitíligo y se estimó al porcentaje más cercano (por ejemplo, 0%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 100%).

- La respuesta de la Escala de Notoriedad del Vitíligo (VNS, por sus siglas en inglés) en la semana 24 se refiere a la proporción de pacientes que obtuvieron una puntuación de 4 (indicando que la despigmentación es mucho menos perceptible) o 5 (indicando que la despigmentación ya no es perceptible) en la VNS. La VNS es un resultado informado por el paciente (PROM) que evalúa la eficacia del tratamiento del vitíligo y se basa en una escala de 5 puntos. Las opciones de respuesta en la escala VNS son las siguientes: (1) Más perceptible, (2) Igual de perceptible, (3) Ligeramente menos perceptible, (4) Mucho menos perceptible y (5) Ya no perceptible. En este contexto, las puntuaciones VNS de 4 o 5 se consideran como indicativas de la eficacia del tratamiento.
- Porcentaje de cambio respecto al valor inicial en el porcentaje de superficie corporal afectada por vitíligo en la cara (F-BSA, por sus siglas en inglés).

Otras variables secundarias relacionadas con la calidad de vida (CdV) fueron: el Índice de calidad de vida en dermatología infantil ((C)DLQI), la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS), Índice de Bienestar de la Organización Mundial de la Salud WHO-5, el Cuestionario de satisfacción con el tratamiento farmacológico (TSQM) y el instrumento de calidad de vida específico para el vitíligo (VitiQoL).

Resultados

Los datos de la población por intención de tratar (ITT) se utilizaron en el análisis principal. En el estudio TRuE-V1, esto incluyó un total de 109 (100%) participantes en el grupo control y 221 (100%) en el grupo de ruxolitinib. En el estudio TRuE-V2, 109 en el grupo control y 222 en el grupo de ruxolitinib.

La población por protocolo consta de los participantes aleatorizados que se consideraron suficientemente conformes con el protocolo. Para el estudio TRuE-V1, esta población incluyó los mismos números que la población ITT para ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, en el estudio TRuE-V2, estas cifras fueron un poco más bajas debido a la exclusión de los datos de un centro, con 99/109 (91%) en el grupo control y 203/222 (91%) en el grupo de ruxolitinib.

En el estudio TRuE-V1, un total de 90 participantes del grupo control ingresaron en la fase de extensión de tratamiento, y de ellos, 82 (91%) completaron las 52 semanas de tratamiento. En el grupo que recibió ruxolitinib, 193 participantes pasaron a la fase de extensión de tratamiento, y 174 (90%) de ellos completaron el tratamiento.

En el estudio TRuE-V2, 102 participantes del grupo control accedieron a la fase de extensión de tratamiento, y de ellos, 81 (83%) finalizaron las 52 semanas de tratamiento. Para el grupo que recibió ruxolitinib, un total de 206 participantes entraron en la fase de extensión de tratamiento, y 182 (92%) completaron el tratamiento.

En ambos estudios, se logró el objetivo principal de eficacia. La proporción de participantes que alcanzaron el F-VAS75 a las 24 semanas fue significativamente mayor en el grupo que recibió ruxolitinib al 1,5% BID en comparación con el grupo control. Al combinar los datos de ambos estudios, se observó que la proporción media de respondedores en el grupo de ruxolitinib fue del 30,7%, vs. 9,6% en el grupo control, lo que representa una diferencia en la tasa de respuesta del 21,1% ($p < 0,0001$). (Véase la tabla 1)

Además, los análisis de sensibilidad que se habían planificado previamente, arrojaron resultados comparables a los obtenidos en el análisis principal.

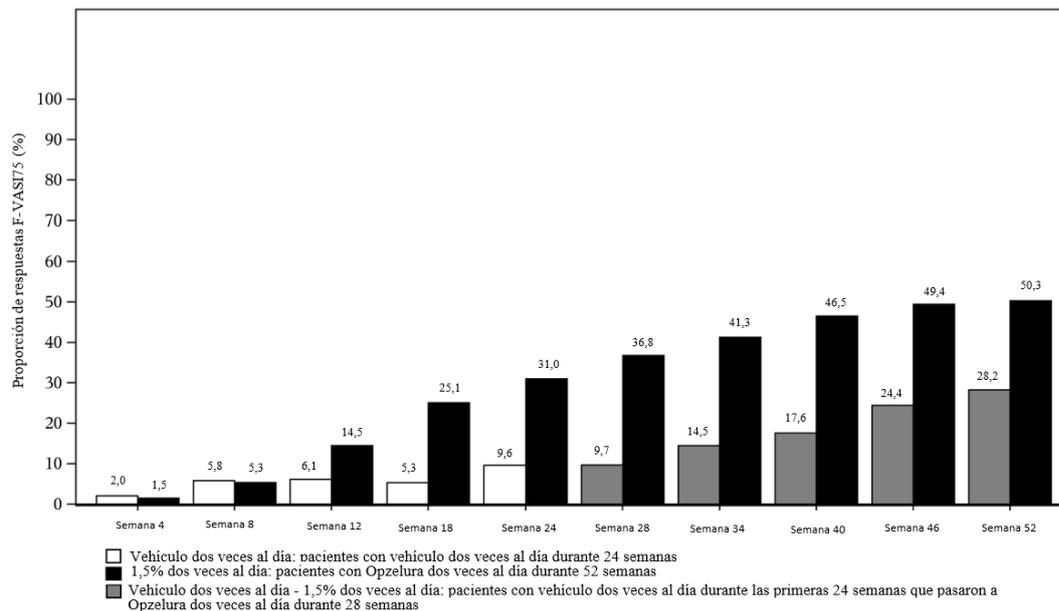
Tabla 1. Resultados de la variable principal F-VASI75 en la semana 24, en los estudios TRuE-V1 y TRuE-V2.

Variable evaluada en el estudio	TRuE-V1		TRuE-V2		Datos agrupados	
	Vehículo (n=109)	Ruxolitinib (n=221)	Vehículo (n=109)	Ruxolitinib (n=222)	Vehículo (n=218)	Ruxolitinib (n=443)
Imputación múltiple						
Tasa de respuesta estimada F-VASI %(DE)	7,4 (2,65)	29,8 (3,21)	11,4 (3,20)	30,9 (3,27)	9,6 (2,17)	30,7 (2,29)
Diferencia en la tasa de respuesta (DE)	-	22,3 (4,15)	-	19,5 (4,56)	-	21,1 (3,18)
IC95%	-	(14,214 a 30,471)	—	(10,537 a 28,420)	—	(14,853 a 27,342)
Tratamiento vs. vehículo OR (IC95%)	—	5,28 (2,341 a 11,903)	—	3,45 (1,737 a 6,835)	—	4,17 (2,434 a 7,142)
p-valor	—	< 0,0001	—	0,0004	—	< 0,0001
Imputación de no respondedores						
Tasa de respuesta estimada F-VASI %(DE)	6,4 (2,35)	27,1 (2,99)	10,1 (2,89)	27,9 (3,01)	8,3 (1,86)	27,5 (2,12)
Diferencia en la tasa de respuesta (DE)	—	20,7 (3,80)	—	17,8 (4,17)	—	19,3 (2,82)
tratamiento vs. vehículo OR (IC95%)	—	5,43 (2,353 a 14,655)	—	3,42 (1,683 a 7,546)	—	4,21 (2,461 a 7,570)
p-valor	—	< 0,0001	—	0,0002	—	< 0,0001

La diferencia en el efecto del tratamiento en comparación con el vehículo se evidenció numéricamente ya en la semana 12. Se observó una continua repigmentación, según lo evaluado por las puntuaciones de VASI y VNS, en la semana 52 en aquellos pacientes que habían aplicado ruxolitinib BID de manera continua desde el inicio del tratamiento.

La Figura 1 muestra la proporción de pacientes que lograron el F-VASI75 durante el período de tratamiento de 52 semanas en los datos combinados de los estudios TRuE-V1 y TRuE-V2. Además, se observaron respuestas de tratamiento similares en la semana 52 en aquellos pacientes que inicialmente habían recibido el vehículo y luego cambiaron a ruxolitinib (Figura 1).

Figura 1. Porción de pacientes que lograron F-VASI75 durante el periodo de tratamiento de 52 semanas (ITT): datos agrupados de los estudios TRuE-V1 y TRuE-V2



Respecto a las variables secundarias clave, se observó que los resultados coincidieron con el resultado de la variable principal: todas alcanzaron significación estadística en ambos estudios, favoreciendo a ruxolitinib 1,5% BID frente al grupo control a las 24 semanas de tratamiento. Los resultados del tratamiento (ruxolitinib frente a vehículo) fueron numéricamente muy similares en los dos estudios pivotaes (Véase la tabla 2 del anexo).

En los resultados agrupados, el 51,7% de los participantes del grupo de ruxolitinib y el 19,6% del grupo control lograron al menos un 50% de repigmentación tras 24 semanas de tratamiento (F-VASI50), con una diferencia en la tasa de respuesta del 32,2% ($p < 0,0001$).

La repigmentación casi completa (F-VASI90) se alcanzó en un 16,0% en el grupo de ruxolitinib frente a un 1,9% en el grupo control, después de 24 semanas de tratamiento, con una diferencia en la tasa de respuesta del 14,2% ($p < 0,0001$).

Las proporciones de participantes que alcanzaron al menos un 50% de repigmentación en todo el cuerpo después de 24 semanas (T-VASI50) fueron del 21,9% en el grupo de ruxolitinib frente al 5,8% del grupo control, con una diferencia en la tasa de respuesta del 16,1% ($p < 0,0001$).

La proporción de pacientes que calificaron su vitíligo (VNS) como "mucho menos perceptible" o "ya no perceptible" después de 24 semanas fue mayor en el grupo de participantes tratados con ruxolitinib (22,5%) en comparación con los tratados con vehículo (4,2%), con un efecto del tratamiento del 18,3% ($p < 0,0001$).

El cambio porcentual en F-BSA en la semana 24 fue significativamente mayor en el grupo de ruxolitinib en comparación al grupo control. La diferencia en el valor medio estimado (LSM) fue de -20,0 (DE 3,17), con un IC del 95% que varió desde -26,22 hasta -13,77 ($p < 0,0001$).

El análisis de sensibilidad proporcionó resultados que fueron comparables a los obtenidos en los análisis primarios de las principales variables secundarias.

En general, se observa una diferenciación entre las respuestas al tratamiento en ambos grupos a partir de las 12 semanas, estas respuestas continuaron mejorando hasta la semana 52. Se observó una tendencia hacia un estancamiento de la respuesta después de la semana 40/46, especialmente en lo que respecta a los criterios de

valoración facial (F-VASI). Sin embargo, los pacientes que inicialmente recibieron el vehículo y luego cambiaron a ruxolitinib mostraron recuperación de las respuestas al tratamiento.

Respecto a lo observado entre las semanas 24 y 52, en el caso del F-VASI, menos del 15% de los participantes empeoraron en una o más categorías en la semana 52 en comparación con la semana 24. Entre el 50% y el 68% de los participantes mejoraron al menos una categoría durante ese período. En cuanto al T-VASI, menos del 26% de los participantes empeoraron en una o más categorías en la semana 52 en comparación con la semana 24, mientras que entre el 35% y el 56% de los participantes mejoraron al menos una categoría entre la semana 24 y la 52.

En lo que respecta a los resultados relacionados con la CdV, no se observaron cambios en el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) ni en el Índice de Calidad de Vida Dermatológica Infantil (CDLQI) a lo largo del tiempo. Sin embargo, se registró una mayor satisfacción con el tratamiento en el grupo que recibió ruxolitinib en comparación con el grupo control, según las subescalas del TSQM. No se detectaron otras diferencias significativas entre los dos grupos a lo largo del período de estudio.

La eficacia observada en el análisis de subgrupos, en la tasa de respuesta para el F-VASI75 en la semana 24 fueron a favor de ruxolitinib en comparación con el vehículo en todos los subgrupos preespecificados. Los subgrupos por raza, excepto la raza blanca, fueron demasiado pequeños para extraer conclusiones.

Estudio de apoyo INCB 18424-308 (n=458)²⁹

Es un estudio de fase III, doble ciego, multicéntrico, controlado con vehículo, aleatorizado de retirada y extensión del tratamiento para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de ruxolitinib crema en participantes con vitíligo.

El objetivo de este estudio fue evaluar la duración de la respuesta tras la retirada de ruxolitinib crema, así como evaluar la seguridad y la capacidad de mantener la respuesta con el uso continuado de ruxolitinib crema en participantes que hayan completado el estudio TRuE-V1 o TRuE-V2 (estudios pivotaes) en los que los participantes habrán estado utilizando ruxolitinib crema durante las 28 a 52 semanas previas, dependiendo de su aleatorización inicial en el estudio principal.

El estudio incluye las siguientes cohortes y grupos:

- La "Cohorte A - vehículo crema" está compuesta por participantes que completaron el tratamiento y lograron una mejora del 90% o más desde el inicio en la puntuación del Índice de Puntuación del Área de Vitíligo Facial (F-VASI90) en la semana 52 en cualquiera de los dos estudios principales. En este estudio, estos participantes fueron aleatorizados para recibir crema vehículo BID durante 52 semanas. Aquellos participantes que experimentaron una recaída (es decir, una mejora de menos del 75% con respecto al valor inicial en la puntuación F-VASI) recibieron ruxolitinib al 1,5% BID durante la duración completa del estudio.
- La "Cohorte A - ruxolitinib 1,5%": participantes que completaron el tratamiento y una mejora del 90% o más desde el inicio en la puntuación F-VASI90 en la semana 52 en cualquiera de los 2 estudios principales. En este estudio, estos participantes fueron aleatorizados para recibir ruxolitinib 1,5% durante 52 semanas. Los participantes que experimentaron una recaída (<F-VASI75) recibieron ruxolitinib 1,5% crema en régimen de tratamiento abierto durante todo el estudio.
- La "Cohorte B - vehículo crema a ruxolitinib 1,5%": está formada por participantes que completaron el tratamiento (vehículo crema BID durante 24 semanas seguido de ruxolitinib 1,5% BID durante 28 semanas) y no alcanzaron F-VASI90 en la semana 52 en ninguno de los 2 estudios principales. En este estudio, estos participantes aplicaron ruxolitinib 1,5% BID durante 52 semanas.

- La "Cohorte B – ruxolitinib 1,5%": participantes que completaron el tratamiento (ruxolitinib 1,5% BID durante 52 semanas) y no alcanzaron F-VASI90 en la semana 52 en ninguno de los 2 estudios principales. En este estudio, estos participantes se aplicaron ruxolitinib 1,5% BID durante 52 semanas.

Los pacientes tuvieron un seguimiento hasta la semana 104, incluyendo las semanas que formaron parte de los estudios TRuE-V1 o TRuE-V2.

La variable principal de eficacia en este estudio es el tiempo hasta la recaída, que se definió como una pérdida del 75% de mejora desde el inicio en la puntuación del índice F-VASI75. Se evaluó como el porcentaje de mejora en la puntuación F-VASI en el día 1 del estudio principal a menos del 75%.

Resultados

La cohorte A estaba compuesta por 116 pacientes que alcanzaron \geq F-VASI90 en la semana 52 del estudio principal. A estos pacientes se les volvió a aleatorizar a ruxolitinib o al vehículo (es decir, se les retiró el tratamiento) para estudiar la recaída ($<$ F-VASI75). La recaída se observó en el 15 % de los pacientes del grupo con ruxolitinib y en el 29 % de los pacientes del grupo con vehículo. En este último, la mayoría de las recaídas (9/16) se produjeron en los primeros 4 meses tras la interrupción del tratamiento con ruxolitinib crema. De los 16 pacientes del grupo con vehículo que recayeron y a los que se les reinició el tratamiento, 12 (75 %) lograron recuperar F-VASI75 en una mediana de 12 semanas, mientras que 11 pacientes (69 %) recuperaron F-VASI90 en una mediana de 15 semanas.

La cohorte B estaba compuesta por 342 pacientes que alcanzaron $<$ F-VASI90 en la semana 52 del estudio principal. Estos pacientes continuaron con el tratamiento con ruxolitinib en abierto. En la semana 104, de los pacientes a los que se les aleatorizó originalmente a ruxolitinib crema dos veces al día, el 66 % alcanzó F-VASI75 y el 34 %, F-VASI90.

Seguridad ^{21,22,26,27,28,29,30}

Los principales estudios clínicos que proporcionan datos de seguridad de ruxolitinib para el tratamiento del vitíligo son el estudio de fase II de búsqueda de dosis (INCB18424-211), y los dos estudios confirmatorios de fase III de diseño idéntico (TRuE-V1 y TRuE-V2) en adolescentes (10%) y adultos.

La población controlada con vehículo en los estudios de fase 3 de vitíligo consta de 674 participantes, distribuidos en una proporción de 2:1 entre los grupos de tratamiento con ruxolitinib al 1,5% en crema BID y el grupo de tratamiento con vehículo en crema BID. Un 88% de los participantes completaron el tratamiento durante el período de doble ciego de 24 semanas. En relación con los participantes que interrumpieron el tratamiento antes de llegar a la semana 24, se observó que el 13% y el 11% pertenecían a los grupos del vehículo en crema y ruxolitinib, respectivamente. Con la inclusión de los datos de la fase de extensión del tratamiento, los datos de exposición se dividieron en dos grupos: los pacientes que inicialmente estaban expuestos a la crema vehículo y luego cambiaron a la crema de ruxolitinib en la semana 24, y los pacientes que fueron aleatorizados inicialmente para usar la crema de ruxolitinib y continuaron con su uso. Un 83% de los participantes completaron las 52 semanas de exposición a ruxolitinib o vehículo seguido de ruxolitinib.

En los datos agrupados del estudio sobre vitíligo controlado con vehículo, se observó que las frecuencias globales de eventos adversos (EA) y eventos adversos emergentes durante el tratamiento (TEAE) fueron mayores en el grupo tratado con la crema de ruxolitinib al 1,5% aplicada dos veces al día (48% y 15%, respectivamente) en comparación con el grupo control (35% y 7,6%, respectivamente).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de ruxolitinib y control respecto a los TEAE de grado 3 o superior, TEAE graves o TEAE que requirieron la suspensión o interrupción del medicamento del estudio. Ningún participante sufrió un TEAE con desenlace fatal.

En los adolescentes, la incidencia global de EA y de TEAE también fue mayor en el grupo de tratamiento con ruxolitinib (56% y 16%, respectivamente) frente al grupo control (35% y 0%, respectivamente).

En la fase de extensión del tratamiento, la proporción de pacientes que experimentaron al menos un TEAE fue del 37% en aquellos que cambiaron de vehículo a ruxolitinib, cifra similar al 36% del período de control con vehículo. En contraste, fue del 59% en el grupo de pacientes que continuaron con ruxolitinib. La proporción de pacientes que experimentaron un EA grave o un TEAE de Grado >3, o TEAE que condujeron a la interrupción o suspensión del tratamiento fue similar en los grupos de vehículo y cambio de vehículo a ruxolitinib, pero aproximadamente el doble en el grupo que continuó con ruxolitinib. Además, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción en el lugar de aplicación fue más alta en el grupo que continuó con ruxolitinib.

En los datos agrupados del período controlado con vehículo, los TEAE agrupados en SOC que se observaron con una mayor frecuencia fueron: infecciones e infestaciones, con un 21,8% en el grupo ruxolitinib en comparación con el 16,5% en el grupo control; trastornos generales y afecciones en el lugar de administración en un 16,5% frente al 6,7%, respectivamente; trastornos gastrointestinales 5,3% en el grupo ruxolitinib frente a 2,7% en el grupo control; y los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo afectaron al 4,2% en el grupo de ruxolitinib frente al 5,4% en el grupo control. En su mayoría, los TEAE fueron de grado 1 o 2 y no se consideraron graves.

Los TEAE más frecuentes (notificados en $\geq 1\%$ de los participantes) y que se observaron con una diferencia de $\geq 1\%$ al comparar ambos grupos, fueron: acné en el lugar de aplicación (5,8% vs. 0,9%), picazón en el lugar de aplicación (5,1% vs. 2,7%), nasofaringitis (4,2% vs. 2,2%) y dolor de cabeza (3,8% vs. 2,7%), para los grupos de ruxolitinib y control, respectivamente.

La frecuencia de los TEAE más frecuentes en la fase de extensión del tratamiento y en los estudios de vitiligo de fase II/III agrupados fue bastante similar entre sí.

La frecuencia de reacciones en el lugar de aplicación en los datos agrupados de los estudios de fase III de vitiligo fue del 14,9% en el grupo de ruxolitinib, en comparación con el 5,8% en el grupo control. Todos los eventos no revistieron gravedad, estuvieron calificados como de grado 1 o 2, y, a excepción de un caso de erupción en el lugar de aplicación, ninguno llevó a la interrupción del medicamento en estudio. La mayoría de las reacciones en el lugar de aplicación se resolvieron sin necesidad de interrumpir el medicamento en estudio y no volvieron a aparecer, con la excepción del acné.

El acné en el lugar de aplicación se observó en un 4,9% en el grupo tratado con ruxolitinib en comparación con el 0,9% en el grupo de control. Asimismo, la picazón en el lugar de aplicación se observó en un 4,7% en el grupo de ruxolitinib, frente a 2,7% en el grupo de control. Además, el eritema, la erupción cutánea y la dermatitis en el lugar de aplicación fueron más frecuentes en el grupo de ruxolitinib. El acné en el lugar de aplicación no se resolvió, pero no llevó a la interrupción del tratamiento, a excepción de un único caso.

En cuanto a los datos de seguridad a largo plazo observados hasta la semana 52, las frecuencias de reacciones en el lugar de aplicación, distintas al acné en el lugar de aplicación, fueron numéricamente similares en el grupo que recibió el vehículo y el grupo que cambió del vehículo a ruxolitinib durante los periodos de observación, así como en el grupo que continuó con ruxolitinib.

En lo que respecta a la edad de los participantes, en la población de los estudios de fase III controlada con vehículo, se observó una incidencia global de TEAE algo mayor en los adolescentes (56,4%) en comparación con los participantes de los subgrupos de 18 a < 65 años y ≥ 65 años (47,0% y 39,3%, respectivamente).

La seguridad del uso de la crema de ruxolitinib al 1,5% en áreas de la piel que abarcan más del 10% de la SC se evaluó en el estudio 211. Los datos de seguridad procedentes de dicho estudio, que comparó el uso de ruxolitinib 1,5% BID vs. vehículo BID durante una fase controlada de 24 semanas y que incluyó la estratificación según el uso de ruxolitinib en

≤10% o >10% de la SC, demostraron que el tratamiento con ruxolitinib fue bien tolerado, incluso en pacientes que aplicaron la crema en un rango del 10% al 20% de la SC.

En este estudio, no se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad entre los pacientes que utilizaron la crema de ruxolitinib al 1,5% en menos o más del 10% de la SC en lo que respecta a la aparición de TEAE (72% vs. 66%), EA graves (0% vs. 4%), EA de grado >3 (2,6% vs. 4%), ni en las proporciones de pacientes que experimentaron TEAE que condujeron a la interrupción del tratamiento (10% vs. 12%) o a la suspensión del mismo (2,6% vs. 3,3%).

En los estudios pivotaes se evaluó principalmente la seguridad durante un año. En el estudio de extensión a largo plazo, la seguridad evaluada hasta los 2 años fue acorde al perfil notificado en los estudios pivotaes.

Se han notificado casos de cáncer de piel no melanoma predominantemente carcinomas basocelulares, en pacientes tratados con ruxolitinib tópico. La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo, como fototerapia previa o cáncer de piel no melanoma previo. No se ha establecido una relación causal con ruxolitinib tópico. Se recomienda realizar análisis de la piel de manera periódica en todos los pacientes, en particular en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Las interacciones potenciales con ruxolitinib se consideran bajas debido a la limitada exposición sistémica tras la administración por vía tópica. No se han realizado estudios de interacciones con ruxolitinib administrado por vía tópica, tampoco se ha evaluado el uso concomitante de ruxolitinib crema con otros medicamentos tópicos usados para tratar el vitíligo, y no se recomienda la aplicación conjunta en las mismas zonas de la piel.

Discusión

El vitíligo es un trastorno cutáneo causado por la pérdida selectiva de melanocitos, lo que disminuye el pigmento en la piel afectada. El vitíligo no es simplemente un problema estético; es una enfermedad autoinmune que puede tener un fuerte impacto psicológico en la calidad de vida de quienes la padecen, similar a otras afecciones cutáneas como la psoriasis y la dermatitis atópica.

Hasta la fecha, todas las terapias no invasivas evaluadas para el vitíligo comparten la característica de no haber demostrado de manera sistemática efectos a largo plazo en forma de repigmentación duradera^{31,32}.

El tratamiento con corticosteroides tópicos se considera la terapia de elección para todos los tipos de vitíligo con una SC afectada menor al 3%, especialmente eficaz en la región de la cara y el cuello, así como en lesiones recientes y en personas con tipos de piel oscura. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios, su aplicación en la cara puede ser problemática. En un metaanálisis, se encontró que los corticosteroides tópicos de las clases III y IV tuvieron un efecto terapéutico similar, logrando una repigmentación del 75%, que disminuyó al 56% y 55%, respectivamente, en pacientes con vitíligo y una SC afectada menor al 20%. Estudios comparativos también sugieren que la eficacia de los corticosteroides tópicos de clase IV, como el propionato de clobetasol, o de clase III, como el furoato de mometasona, en la región de la cara y el cuello es similar a la de los inhibidores tópicos de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimus³³.

Es importante destacar que el uso de corticosteroides tópicos conlleva el riesgo de atrofia cutánea, que es una reducción en el grosor de la piel. Además, los efectos secundarios menos comunes incluyen telangiectasias (dilatación de pequeños vasos sanguíneos), hipertriosis (crecimiento excesivo de vello), estrías, reacciones acneiformes y dermatitis perioral. Se debe tener en cuenta la absorción sistémica de estos corticosteroides, especialmente cuando se aplican en áreas extensas del cuerpo, en pliegues de la piel (zonas intertriginosas) y, sobre todo, en niños, ya que esto puede aumentar el riesgo de efectos secundarios sistémicos. En general, se observa que la cara y el cuello responden mejor al tratamiento con corticosteroides tópicos. Los corticosteroides tópicos son medicamentos de primera línea para el vitíligo limitado y la afectación extrafacial.

Desde hace casi dos décadas, se ha observado un efecto positivo de los inhibidores tópicos de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimus, en el tratamiento del vitíligo, según informes de casos y series de casos. Se han realizado algunos ensayos controlados aleatorizados de pequeño tamaño que respaldan el efecto terapéutico del tacrolimus al 0,1% y el pimecrolimus al 1% en adultos y niños, respectivamente. En un estudio con niños, se encontró que el 58% de los pacientes tratados con pomada de tacrolimus al 0,1% lograron una repigmentación de más del 50% de las lesiones faciales después de seis meses de aplicación, sin diferencias significativas en comparación con un grupo de control tratado con propionato de clobetasol^{34,35,36,37}.

Es importante destacar que, aunque la cara y el cuello suelen responder muy bien al tratamiento con inhibidores tópicos de la calcineurina, en otras partes del cuerpo, el efecto terapéutico puede ser menor o incluso nulo. No está claro si el tacrolimus es más potente que el pimecrolimus en este sentido. También se ha observado que el tacrolimus tópico es efectivo en el VNS³⁸.

Los inhibidores tópicos de la calcineurina no solo son adecuados para el tratamiento inicial del vitíligo, sino también para mantener la repigmentación lograda previamente, incluso después de tratamientos como la fototerapia. En un ensayo controlado con placebo que involucró a 78 pacientes con vitíligo, la aplicación de una pomada de tacrolimus al 0,1% dos veces por semana resultó en una reducción significativa del riesgo de recurrencia, disminuyendo del 48,4% al 26,4% en el primer año. Esto resalta su eficacia no solo como terapia inicial, sino también como una opción para prevenir recurrencias³⁹.

Sin embargo, es importante destacar que los inhibidores tópicos de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimus, solo están autorizados para el tratamiento de la dermatitis atópica. Por lo tanto, en el caso del vitíligo, se prescriben fuera de su indicación aprobada como una alternativa a los corticosteroides tópicos. Una de sus ventajas principales es su seguridad en la aplicación a largo plazo, ya que no causan atrofia cutánea en comparación con los corticosteroides tópicos. Además, en la región de la cara y el cuello, su eficacia es comparable a la de los corticosteroides de alta potencia.

La terapia de banda estrecha de rayos ultravioleta B (NB-UVB), administrada dos o tres veces por semana, es el enfoque mejor estudiado y documentado para pacientes con VNC. Se recomienda su uso en casos de vitíligo generalizado cuando la terapia tópica no es viable debido a la extensión de la enfermedad, y en casos de vitíligo activo y progresivo para detener la actividad de la enfermedad. En comparación con la terapia PUVA (psoraleno + luz ultravioleta) sistémica, que en su mayoría se considera obsoleta en el tratamiento del vitíligo, la NB-UVB tiene un perfil de riesgo-beneficio más favorable.

La respuesta a la terapia con NB-UVB debe evaluarse después de tres meses. Si no se observa repigmentación en ese período, se recomienda interrumpir la irradiación en un plazo de hasta seis meses. En general, la terapia no debe extenderse por más de 12-24 meses. La combinación de NB-UVB con corticosteroides tópicos o inhibidores de la calcineurina puede mejorar su eficacia, aunque esto es más notorio en la región de la cara y el cuello que en otras partes del cuerpo, como el tronco y las extremidades.

Para casos de VNS de progresión rápida, la NB-UVB también se puede combinar con corticosteroides sistémicos. Es importante destacar que la NB-UVB es un tratamiento seguro con pocos efectos secundarios, y el riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes con vitíligo sometidos a terapia UV parece ser muy bajo, incluso en tratamientos a largo plazo.

Recientemente, se han divulgado los resultados de una encuesta enmarcada dentro del estudio VALIANT, el cual se centra en la exploración de la historia natural y el abordaje del vitíligo, teniendo en cuenta las perspectivas tanto de los pacientes como de los profesionales sanitarios. Los hallazgos de esta encuesta revelan que tanto los pacientes con vitíligo como los profesionales de la salud comparten objetivos de tratamiento similares y expresan su frustración ante la carencia de terapias efectivas. Los participantes reportaron elevadas tasas de diagnósticos erróneos en las etapas

iniciales, y muchos de ellos interrumpieron la búsqueda de atención médica al percibir que el vitíligo no era tratable. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de un diagnóstico más temprano y de una mejora en las opciones de tratamiento para el vitíligo ⁴⁰. Ruxolitinib es el primer medicamento autorizado para tratar el VNS. Su eficacia ha sido demostrada en los estudios pivotaes TRuE-V1 y TRuE-V2, con diseño idéntico, de fase 3 que compararon ruxolitinib 1,5% BID con vehículo crema BID en participantes con VNS. Además, se dispone de los resultados de un estudio de apoyo, INCB18424-308, que se trata de un estudio de mantenimiento y retirada del tratamiento. El comparador elegido en los estudios pivotaes fue la crema vehículo, esto se considera aceptable ya que otras terapias disponibles no están bien establecidas.

El diseño de los dos estudios pivotaes fue considerado adecuado y se alineó con los objetivos del estudio en el tratamiento del vitíligo. Aunque no existen guías específicas para el desarrollo clínico de medicamentos para tratar el vitíligo, se obtuvo el asesoramiento científico del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP, por sus siglas en inglés). El CHMP recomendó un periodo de doble ciego de más de 24 semanas, ya que se consideró que 24 semanas podrían ser insuficientes para lograr la repigmentación completa de la piel. Como respuesta a esta recomendación, el solicitante proporcionó datos completos hasta la semana 52 para la variable principal y para las secundarias clave en ambos estudios pivotaes. Además, se disponen de los resultados del estudio INCB18424-308 hasta la semana 104.

Los criterios de inclusión y exclusión se ajustaron a la población objetivo establecida en la indicación propuesta, que es el tratamiento del VNS con afectación facial en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Los criterios de inclusión definieron una población elegible con un grado limitado de VNS; en particular, la SC afectada por vitíligo, ya sea en la cara o en otras partes del cuerpo, no debía exceder el 10%. Este 10% corresponde al porcentaje máximo de SC que se trató en los estudios pivotaes TRuE-V1 y TRuE-V2.

Las características demográficas estuvieron equilibradas entre los grupos de ruxolitinib y control, así como entre los dos estudios pivotaes. Los adolescentes constituían aproximadamente el 10% de la muestra del estudio. El grupo de participantes de 65 años o más comprendía el 6,8% en total. Las mujeres estaban ligeramente sobrerrepresentadas. Los pacientes con afecciones concurrentes y antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad maligna o hepática fueron excluidos.

En los estudios pivotaes, se incluyeron tanto participantes que no habían recibido tratamiento previamente como aquellos que habían recibido tratamientos previos para el vitíligo. Esto se hizo a pesar de que la indicación propuesta no establecía una línea de tratamiento específica, siguiendo el asesoramiento científico CHMP. La razón para esta inclusión fue que los resultados no mostraron una heterogeneidad relevante en los resultados entre las diferentes líneas de tratamiento. Además, es importante destacar que no existen tratamientos autorizados disponibles para el vitíligo, y no se ha establecido definitivamente la eficacia de ninguna de las alternativas de tratamiento en ensayos aleatorizados. Por lo tanto, se permitió la inclusión de pacientes con diversas experiencias de tratamiento para evaluar la eficacia del tratamiento propuesto.

El TAC argumentó que el límite del 10% de la SC afectada era un umbral comúnmente mencionado en diversas directrices relacionadas con la terapia tópica para el vitíligo. Además, dado que las manos y la cara, que generalmente son las áreas corporales más visibles en Europa, en conjunto representan aproximadamente el 10% del BSA, el CHMP consideró que el tratamiento hasta el 10% del BSA era clínicamente relevante y apropiado para el tratamiento del vitíligo. Esto respalda la elección de este umbral para definir la población objetivo en los estudios y la indicación propuesta.

En los estudios pivotaes, la variable principal evaluada fue la proporción de participantes que lograron al menos un 75% de repigmentación en la cara (F-VASI75) a las 24 semanas. Las variables secundarias clave incluyeron la proporción de participantes que alcanzaron el 50% de repigmentación facial (F-VASI50), el 90% de repigmentación facial (F-VASI90), el 50% de repigmentación total del cuerpo (T-VASI50) y una puntuación de 4 o 5 en la escala de gravedad del vitíligo (VNS). Además, se evaluó el porcentaje de cambio en la superficie corporal afectada en la cara (F-BSA) en la semana 24.

El F- y el T-VASI se basaron en el VASI original validado y se ajustaron para los fines de los estudios pivotaes.

Se consideraron el F-VASI75, el T-VASI50 y el VNS como los resultados más relevantes para esta indicación, ya que representan la eficacia del tratamiento en términos de repigmentación facial y global, así como la mejora en la gravedad del vitíligo. Estos resultados clave proporcionan una visión completa de la efectividad del tratamiento en pacientes con VNS con afectación facial.

Los criterios de valoración de las variables secundarias clave se analizaron utilizando métodos similares a los aplicados para la variable principal. Para controlar la tasa global de error de tipo I, se implementó una estrategia de pruebas secuenciales para abordar la multiplicidad entre la variable principal y secundarias clave. Esta estrategia se considera aceptable y permite una evaluación rigurosa y confiable de los resultados de los estudios.

En ambos estudios pivotaes, se alcanzó la variable principal. La proporción de participantes que alcanzaron al menos un 75% de repigmentación en la cara (F-VASI75) en la semana 24 fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con ruxolitinib al 1,5% BID en comparación con el grupo de vehículo BID. En los estudios TRuE-V1 y TRuE-V2, las tasas de F-VASI75 para el grupo de ruxolitinib fueron del 30% frente al 7,4% y del 31% frente al 11,4%, respectivamente.

Además, al agrupar los datos de ambos estudios, se observó que una proporción significativamente mayor de participantes tratados con ruxolitinib al 1,5% BID en comparación con el grupo control alcanzaron el resultado primario de F-VASI75 en la semana 24, con un 30,7% frente a un 9,6%, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en ambos estudios, y la robustez de los resultados se respaldó mediante análisis de sensibilidad.

Los datos de los principales resultados secundarios, que incluyen la repigmentación facial del 50% (F-VASI50), la repigmentación facial del 90% (F-VASI90), la repigmentación total del cuerpo al 50% (T-VASI50), la puntuación de 4 o 5 en la Escala de Notabilidad del Vitíligo y el porcentaje de cambio en la superficie corporal afectada en la cara (F-BSA) en la semana 24, mostraron resultados consistentes con el resultado de la variable principal.

En los resultados agrupados, se observó que el 52% de los participantes del grupo tratado con ruxolitinib y el 21% del grupo control alcanzaron al menos un 50% de repigmentación facial (F-VASI50) después de 24 semanas de tratamiento, con una diferencia en la tasa de respuesta del 31% ($p < 0,0001$). La repigmentación casi completa del 90% (F-VASI90) se logró en el 16% del grupo de ruxolitinib frente al 1,9% del grupo control después de 24 semanas de tratamiento, con una diferencia en la tasa de respuesta del 14% ($p = 0,0001$). Las proporciones de participantes que alcanzaron al menos un 50% de repigmentación en la superficie corporal total (T-VASI50) fueron del 22% en el grupo de ruxolitinib y del 6% en el grupo control, con una diferencia en la tasa de respuesta del 16% ($p < 0,0001$). La puntuación en la Escala de Notabilidad del Vitíligo (VNS) también mostró mejoras significativas, con un 23% de los participantes tratados con ruxolitinib calificando su vitíligo como "mucho menos perceptible" o "ya no perceptible" después de 24 semanas, en comparación con el 4,2% en el grupo de vehículo, con un efecto de tratamiento del 18% ($p < 0,0001$). Estos resultados son modestos en términos absolutos y relativos, pero son suficientes para respaldar la eficacia del tratamiento con ruxolitinib en el VNS con afectación facial.

El análisis de subgrupos para el F-VASI75 estratificado por tipo de piel I-II frente a III - VI no reveló diferencias en el resultado, lo que sugiere que tanto para pieles blancas como no blancas las tasas de respuesta eran comparables, aunque la heterogeneidad dentro de los subgrupos era grande. Asimismo, cuando se estratificó por raza no se observaron diferencias claras en los resultados, pero las cifras en los subgrupos no blancos fueron pequeñas. Los adolescentes, en el rango de edad de 12 a 18 años, representaron aproximadamente el 10% de la población total del estudio ($n=72$). Los análisis de subgrupos para el criterio de valoración principal (F-VASI75) y los variables secundarias clave mostraron porcentajes de respondedores comparables en el grupo de tratamiento con ruxolitinib en comparación con el grupo de vehículo en la semana 24. Esto se basa en la suposición de un mecanismo fisiopatológico similar para el vitíligo en adolescentes de 12 a 18 años en comparación con los adultos, así como en una exposición sistémica

comparable a ruxolitinib entre adolescentes y adultos. En conjunto, estos hallazgos respaldan la eficacia de ruxolitinib en el tratamiento del VNS en adolescentes.

En conjunto, los análisis de subgrupos no sugirieron una tendencia hacia las diferencias entre grupos.

Los datos a largo plazo, recopilados hasta la semana 52 en los ensayos pivotaes TRuE-V1 y TRuE-V2, y más allá en la cohorte B del estudio 308 (donde los participantes tenían menos del 90% de repigmentación facial [F-VASI90] en la semana 52 de los estudios de fase 3 y continuaron utilizando ruxolitinib al 1,5% BID en un período de tratamiento abierto hasta la semana 104), mostraron que la repigmentación continuaba después de la semana 24.

Se observaron nuevas mejoras en las distintas variables hasta la semana 52 y 104., y alrededor del 50% de los pacientes mostraron mejoras hasta la semana 104.

Los datos también indicaron que los pacientes que no habían respondido en la semana 24 tenían la posibilidad de hacerlo antes de la semana 52, pero los pacientes que no habían respondido en la semana 52 tenían pocas probabilidades de experimentar mejoras significativas posteriormente.

Se ha observado que es poco probable que los pacientes que no alcanzan al menos un 25% de repigmentación en la semana 52 muestren una mejoría clínicamente significativa con un tratamiento prolongado. Por esta razón, se ha agregado en la ficha técnica un límite de 52 semanas para la falta de respuesta. Esto significa que, si un paciente no experimenta una mejora significativa en su VNS después de 52 semanas de tratamiento con ruxolitinib, es poco probable que un tratamiento continuado tenga un efecto positivo.

Los resultados de los estudios parecen aplicables a la práctica clínica, los pacientes reclutados en los estudios son representativos de la población diana del tratamiento en cuanto a las características de la enfermedad. La variable principal de eficacia F-VASI, es una variante del Vitiligo Area Scoring Index (VASI) que es una herramienta médica validada utilizada para medir cuantitativamente la despigmentación en el vitiligo.

Entre las limitaciones que presentan los estudios se puede destacar: la baja representación de los pacientes adolescentes (12 a 17 años) y de los mayores de 65 años; la falta de evaluación con tratamientos tópicos concomitantes utilizados para tratar el vitiligo y el uso de variables secundarias informadas por el paciente como el VNS.

Hubiera sido deseable contar con suficiente número de participantes como para poder evaluar la eficacia del tratamiento en una fase de la enfermedad estable y no estable.

En el momento de redacción de este informe de posicionamiento terapéutico no se han localizado comparaciones directas ni indirectas con las otras alternativas fuera de indicación utilizadas en el tratamiento del VNS.

La EMA ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ruxolitinib en uno o más subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento del vitiligo.

Respecto a la seguridad, el perfil de seguridad de ruxolitinib crema es aceptable. Los resultados, incluyendo el período de mantenimiento de 52 semanas, coincidieron con los resultados de seguridad de la fase controlada con vehículo. No se observaron TEAE sistémicos. El único EA local identificado fue el acné en el lugar de aplicación. Durante la fase de extensión del tratamiento, se observó que el 37% de los pacientes que hicieron la transición de vehículo a ruxolitinib experimentaron al menos un TEAE. Este porcentaje fue similar al 36% registrado durante el período de control con el vehículo. En contraposición, en el grupo de pacientes que continuaron con ruxolitinib, la proporción de pacientes que experimentaron al menos un TEAE fue del 59%. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de una acumulación de la probabilidad de experimentar un EA con una mayor exposición a ruxolitinib con el transcurso del tiempo.

A pesar de que ruxolitinib actúa sobre JAK1/2, se considera que la exposición sistémica es lo suficientemente baja como para no provocar EA sistémicos, incluyendo eventos tromboembólicos venosos (TEV), eventos cardiovasculares mayores (MACE), neoplasias distintas de los cánceres de piel no melanoma (CPNM) e infecciones graves.

La aparición de TEAE graves y las interrupciones temporales o permanentes del tratamiento debidas a EA fueron infrecuentes, tanto en adultos como en adolescentes. El perfil de seguridad de la crema de ruxolitinib en adolescentes se basa en datos de adultos y en datos de adolescentes de otros estudios, como en dermatitis atópica.

El CHMP estuvo de acuerdo en aceptar un límite del 10% de la superficie corporal a tratar. Esto implica que la superficie cutánea que se pretenda tratar debe ser lo más limitada posible y no debe exceder la posología recomendada para el vitíligo.

Conclusión

Ruxolitinib es el primer medicamento autorizado para el tratamiento del VNS con afectación facial en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

La eficacia de ruxolitinib ha sido evaluada en dos ensayos clínicos pivotaes. En comparación con crema vehículo, y con los datos agrupados de ambos estudios, ruxolitinib ha demostrado un aumento del 21,1% en la proporción media de respondedores que alcanzaron que alcanzaron el F-VASI75 en la semana 24. Ruxolitinib también ha demostrado eficacia de acuerdo a los índices de repigmentación facial F-VASI90, F-VASI, la repigmentación total del cuerpo T-VASI50, la Escala de Notabilidad del Vitíligo y el porcentaje de cambio en la F-BSA.

En la mayoría de los participantes de los dos estudios pivotaes la enfermedad se encontraba en una fase estable.

Estas mejoras continuaron mas allá de la semana 24. Aquellos pacientes que no mostraron mejoría en la semana 24 tenían la oportunidad de hacerlo antes de llegar a la semana 52. Sin embargo, aquellos que no evidenciaron mejoras en la semana 52 tenían escasas probabilidades de experimentar mejoras significativas en un período posterior.

El análisis de subgrupos no muestra tendencias o mayor eficacia en alguno de los subgrupos pre-especificados analizados.

No se disponen de datos de seguridad o eficacia en pacientes con afecciones concurrentes y antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad maligna o hepática.

En los estudios pivotaes se evaluó principalmente la seguridad durante un año. En el estudio de extensión a largo plazo (ver sección 5.1), la seguridad evaluada hasta los 2 años fue acorde al perfil notificado en los estudios pivotaes. La reacción adversa más frecuente es acné en el sitio de aplicación (5,8%). Ruxolitinib crema debe usarse en la zona de la piel mínima necesaria sin excederse las recomendaciones posológicas.

Hasta la fecha, en la Unión Europea, no se han autorizado medicamentos destinados a la repigmentación del vitíligo, y la evidencia de eficacia de los tratamientos farmacológicos empleados fuera de indicación autorizada es escasa. Existen pocos estudios clínicos aleatorizados y controlados que han investigado posibles tratamientos, y la interpretación de estos estudios se ve complicada debido al reducido tamaño de las muestras, así como a la variabilidad en los diseños, métodos y parámetros de evaluación utilizados en dichos estudios.

El tratamiento actual del vitíligo se basa en enfoques empíricos y se apoya en pautas consensuadas. Hasta la fecha, los tratamientos de primera elección incluyen el uso de esteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina, que son especialmente adecuados en casos de enfermedad localizada, normalmente cuando afecta menos del 10% de la superficie corporal.

Los tratamientos de segunda línea involucran terapias fototerapéuticas, como la NB-UVB y la PUVA, así como el uso sistémico de esteroides. Los tratamientos de tercera línea, con escasa utilización en la práctica clínica, consistirían en procedimientos quirúrgicos como injertos cutáneos y la aplicación de agentes despigmentantes en áreas de piel sana cercana a las lesiones.

Es importante destacar que las respuestas a estas opciones de tratamiento actuales varían y su duración es limitada. Además, estos tratamientos pueden ser intensivos en términos de tiempo y costosos para los pacientes, y en ocasiones pueden producir resultados estéticos no satisfactorios. Esto subraya la existencia de una necesidad no satisfecha de alternativas de tratamiento seguras y eficaces para el vitíligo.

En este contexto, la falta de alternativas terapéuticas específicas autorizadas, justifica que ruxolitinib sea la opción de tratamiento preferente en el tratamiento del vitíligo no segmentario con afectación facial en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Liga Reumatológica Española (LIRE), la Asociación de Pacientes de Vitíligo (ASPAVIT), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Ruxolitinib	Pimecrólimus	Tacrólimus
Presentación	Crema 15mg/g	Crema 10mg/g	Pomada 0,03%
Posología	Capa fina de crema aplicada dos veces al día sobre las zonas despigmentadas de la piel hasta un máximo del 10% de la superficie corporal (SC),	-	-
Indicación aprobada en FT o no	Sí	No	No
Efectos adversos	Frecuentes: Acné en el lugar de la aplicación.	Muy Frecuentes: Quemazón en zona de aplicación. Frecuentes: Infecciones cutáneas (foliculitis), Reacciones en la zona de aplicación (irritación, prurito y eritema)	Muy frecuentes: Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación. Frecuentes: Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kapos, Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón), Prurito, Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación
Utilización de recursos	-	-	-
Conveniencia	-	-	-
Otras características diferenciales	Con indicación específica para vitiligo	Sin indicación específica para vitiligo	Sin indicación específica para vitiligo

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs. tratamiento oral o subcutáneo, etc.

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias clave en los estudios TRuE-V1 y TRuE-V2 en la semana 24.

Variable evaluada en el estudio	TRuE-V1		TRuE-V2		Datos agrupados	
	Vehículo (n=109)	Ruxolitinib (n=221)	Vehículo (n=109)	Ruxolitinib (n=222)	Vehículo (n=218)	Ruxolitinib (n=443)
F-VAS150						
Tasa de respuesta estimada %(DE)	16,9 (3,89)	51,2 (3,46)	20,9 (4,06)	51,4 (3,50)	19,6 (2,89)	51,7 (2,46)
Diferencia en la tasa de respuesta (DE)	—	34,2 (5,18)	—	30,6 (5,36)	—	32,2 (3,83)
IC95%	—	(24,092 a 44,408)	—	(20,048 a 41,061)	—	(24,646 a 39,672)
Tratamiento vs. vehículo OR (IC95%)	-	5,18 (2,831 a 9,482)	—	3,99 (2,296 a 6,949)	—	4,40 (2,918 a 6,647)
p-valor	-	< 0,0001	-	< 0,0001	-	< 0,0001
F-VAS190						
Tasa de respuesta estimada %(DE)	2,2 (1,51)	15,3 (2,50)	1,3 (1,25)	16,3 (2,62)	1,9 (1,01)	16,0 (1,83)
Diferencia en la tasa de respuesta (DE)	-	13,2 (2,89)	-	15,0 (2,92)	-	14,2 (2,09)
IC95%	-	(7,497 a 18,839)	-	(9,250 a 20,702)	-	(10,080 a 18,274)
tratamiento vs. vehículo OR (IC95%)	-	8,49 (1,997 a 36,048)	-	15,29 (2,150 a 108,739)	-	10,33 (3,310 a 32,210)
p-valor	-	0,0038	-	0,0065	-	0,0001
T-VAS150						
Tasa de respuesta estimada %(DE)	5,1 (2,34)	20,6 (2,76)	6,8 (2,50)	23,9 (2,97)	5,8 (1,64)	21,9 (2,04)
Diferencia en la tasa de respuesta (DE)	—	15,5 (3,63)	—	17,1 (3,87)	—	16,1 (2,62)
IC95%	—	(8,339, 22,592)	—	(9,538, 24,721)	—	(10,910, 21,200)
tratamiento vs. vehículo OR (IC95%)	—	4,93 (1,795 a 13,566)	—	4,29 (1,865 a 9,853)	—	4,55 (2,419 a 8,577)

p-valor	—	0,002	—	0,0006	—	< 0,0001
VNS						
Tasa de respuesta estimada %(DE)	3,3 (1,85)	24,5 (3,03)	4,9 (2,17)	20,5 (2,85)	4,2 (1,45)	22,5 (2,09)
Diferencia en la tasa de respuesta (DE)	—	21,2 (3,54)	—	15,5 (3,58)	—	18,3 (2,53)
IC95%	—	(14,271, 28,143)	—	(8,515, 22,561)	—	(13,317, 23,246)
tratamiento vs. vehículo	—	9,53 (2,900 a 31,290)	—	4,86 (1,851 a 12,755)	—	6,52 (3,114 a 13,667)
OR (IC95%)	—		—		—	
p-valor	—	0,0002	—	0,0013	—	< 0,0001

Referencias

1. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jun; 1(1): 15011.
2. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al.; Vitiligo Global Is-sue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and re-lated issues: the Vitiligo Global Issues Con-sensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 May; 25(3):E1-13.
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, PetronicRosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):473-91.
4. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, et al. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. *Am J Clin Dermatol* 22, 757-774 (2021)
5. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 MayJun;73(3):149-56.
6. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Boniface K, Cario-André M, et al. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012 Sep;167(3):490-5.
7. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, et al. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jun;66(6):954-8.
8. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015 Jul;386(9988):74-84.
9. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol*. 1993 Aug;2(4):145-53
10. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, JiménezHernández M, Munguía-Realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev*. 2011 Oct;10(12):762-5.
11. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol*. 2013 Dec;25(6):676-82.
12. Ezzedine K, Silverberg N. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. *Pediatrics*. 2016 Jul; 138(1):138
13. Oiso N, Fukai K, Kawada A, Suzuki T. Piebaldism. *J Dermatol*. 2013 May;40(5):330-5.
14. Ardigo M, Malizewsky I, Dell'anna ML, Berardesca E, Picardo M. Preliminary evaluation of vitiligo using in vivo reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1344-50.
15. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):1-13
16. Kruger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51:1206-1212.
17. Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, Majumdar TK, Haldar B. Studies on vitiligo. I. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol*. 1985;2:71-78.
18. Mehta NR, Shah KC, Theodore C, Vyas VP, Patel AB. Epidemiological study of vitiligo in Surat area, South Gujarat. *Indian J Med Res*. 1973;61:145-154.
19. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16:208-214.
20. Bibeau K, Pandya AG, Ezzedine K, Jones H, Gao J, Lindley A, Harris JE. Vitiligo prevalence and quality of life among adults in Europe, Japan and the USA. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Oct;36(10):1831-1844
21. EPAR – Public Assessment Report Ruxolitinib (Opzelura). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opzelura-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso octubre 2023]
22. Ficha técnica Ruxolitinib (Opzelura). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opzelura-epar-product-information_es.pdf [Acceso octubre 2023]
23. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al; Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europe ´enne des Me ´decins Spe ´cialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):5-19.
24. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol*. 2022 Jan;186(1):18-29.
25. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, Eleftheriadou V, Ezzedine K. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 24;(2)



26. Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 1 (TRuE-V1): A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled, Efficacy and Safety Study of Ruxolitinib Cream Followed by an Extension Period in Participants With Vitiligo. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04052425> [Acceso octubre 2023]
27. Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 2 (TRuE-V2): A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled, Efficacy and Safety Study of Ruxolitinib Cream Followed by an Extension Period in Participants With Vitiligo. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04057573> [Acceso octubre 2023]
28. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, Lebwohl M, Ruer-Mulard M, Seneschal J, Wolkerstorfer A, Kornacki D, Sun K, Butler K, Ezzedine K; TRuE-V Study Group. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med.* 2022 Oct 20;387(16):1445-1455.
29. A Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized Withdrawal and Treatment Extension Study to Assess the Long-Term Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream in Participants With Vitiligo. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530344> [Acceso octubre 2023]
30. A Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of INCB018424 Phosphate Cream in Subjects With Vitiligo Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03099304> [Acceso octubre 2023]
31. Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD003263. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1)
32. Whitton M, Pinart M, Batchelor JM, Leonardi-Bee J, Gonzalez U, Jiyad Z, Eleftheriadou V, Ezzedine K. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol.* 2016 May;174(5):962-9.
33. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al; Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013 Jan;168(1):5-19
34. Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003 May;139(5):581-5
35. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2005 Mar-Apr;15(2):88-91.
36. Dawid M, Veensalu M, Grassberger M, Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 Nov;4(11):942-6
37. Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165(3):626-32.
38. Udompataikul M, Boonsupthip P, Siriwananagat R. Effectiveness of 0.1% topical tacrolimus in adult and children patients with vitiligo. *J Dermatol.* 2011 Jun;38(6):536-40.
39. Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Bahadoran P, Taieb A, Lacour JP, Passeron T. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015 Apr;135(4):970-974
40. Hamzavi IH, Bibeau K, Grimes P, Harris JE, van Geel N, Parsad D, et al. Exploring the natural and treatment history of vitiligo: perceptions of patients and healthcare professionals from the global VALIANT study. *Br J Dermatol.* 2023 Oct 25;189(5):569-577.