

Ritlecitinib: Nuevo tratamiento para alopecia areata grave en pacientes ≥ 12 años

Autores: Sergio Vañó-Galván^a, Ignasi Figueras-Nart^b, Cristina Serrano^c, María del Pilar Fortes^d, Valeria Herrera-Lasso^d, Rafael Botella-Estrada^{e,f}

Afiliación:

^a Director de la Unidad de Tricología del Hospital Ramón y Cajal y de la clínica Grupo Pedro Jaén. IRYCIS, TricoHRC, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

^b Servicio de Dermatología del Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

^c Servicio de Dermatología del Hospital Virgen de las Nieves Granada (Guadix) y responsable médico de la clínica dermatológica Serrano. Granada, España.

^d Departamento Médico de Pfizer, Madrid, España.

^e Jefe de Servicio de Dermatología Hospital Universitario la Fe de Valencia, España

^f Universidad de Valencia, España.

Autor de correspondencia:

María del Pilar Fortes, PFIZER S.L.U., Avda. Europa, 20, B, 28108 Alcobendas (Madrid), España; maria.fortes@pfizer.com

Declaración de Autoría

Dr. Sergio Vañó-Galván ha recibido honorarios como asesor de Lilly y Pfizer. Dr. Ignasi Figueras Nart ha recibido honorarios como asesor y/o speaker de: AbbVie, Celgene, La Roche-Posay, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pierre Fabre, Sobi, Vifor Pharma, Amgen, Pfizer, Galderma, Zuellig pharma, Bayer. Dr. Rafael Botella ha sido asesor y/o ponente y/o participado en ensayos clínicos de: Pfizer, Abbvie, Almirall, Novartis, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Celgene, Roche, SunPharma. María del Pilar Fortes y Valeria Herrera-Lasso son empleadas de Pfizer.

El resto de los autores declaran que no tienen conflictos de intereses ni relaciones personales que pudieran influir en el trabajo presentado en este artículo.

Ritlecitinib: Nuevo tratamiento para alopecia areata grave en pacientes ≥ 12 años**Resumen**

La alopecia areata (AA) es una enfermedad dermatológica de origen inmunitario caracterizada por la pérdida de pelo parcial o total del cuero cabelludo (*alopecia totalis*) o de todo el cuerpo (*alopecia universalis*). Las opciones terapéuticas actuales, tanto tópicas como sistémicas, emplean enfoques inmunosupresores o inmunomoduladores inespecíficos. El papel crucial de las Janus quinasas (JAK) en la patogénesis de la enfermedad ha supuesto un cambio en el paradigma terapéutico, abriendo nuevas vías en el abordaje de esta enfermedad. Recientemente ha sido aprobado ritlecitinib, (inhibidor selectivo de JAK 3 y de la familia TEC quinasas) para el tratamiento de la AA grave en pacientes a partir de 12 años. Esta revisión analiza el mecanismo de acción de ritlecitinib, así como la eficacia y seguridad en los pacientes con AA grave.

Palabras clave: alopecia areata, Janus quinasa, TEC quinasa, ritlecitinib, adolescentes.

Introducción

La alopecia areata (AA) es una enfermedad dermatológica autoinmune caracterizada por la pérdida de pelo parcial o total del cuero cabelludo (*alopecia totalis*) o de todo el cuerpo (*alopecia universalis*), con una evolución variable e impredecible. Aunque su etiología no es del todo conocida, factores inmunológicos, genéticos y ambientales parecen estar implicados en su origen¹. Afecta hasta al 2% de la población mundial² y puede ocurrir a cualquier edad, aunque en la mayoría de casos (~83-88%) se desarrolla antes de los 40 años³. No se conoce ninguna predisposición racial que favorezca su aparición⁴ y parece afectar igual a ambos sexos^{1,4}, si bien algunas publicaciones apuntan a una mayor incidencia en mujeres^{1,2}.

El síntoma más común de la AA es la pérdida del pelo no cicatricial en zonas irregulares del cuero cabelludo. Los casos más graves pueden desembocar en *alopecia totalis* (AT) o *alopecia universalis* (AU)⁵.

La AA puede tener un impacto sustancial en la calidad de vida, incluida una carga psicosocial relacionada con enfermedades como la ansiedad o la depresión². Adicionalmente, la AA se asocia con múltiples comorbilidades como enfermedades tiroideas, psoriasis, déficit de vitamina D o enfermedades autoinmunes⁶.

La patogénesis de la AA implica la pérdida del privilegio inmunológico en el folículo piloso (FP) y el posterior reconocimiento de los autoantígenos expuestos por parte de los receptores de células T (TCR) en las células T CD8 + autorreactivas. El interferón-γ y la interleucina (IL)-15, a través de una respuesta mediada por la vía JAK/STAT promueven la activación y proliferación de células T autorreactivas⁷. Por otra parte, el reconocimiento por el TCR del autoantígeno presentado por la molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) Clase I de la célula epitelial del FP desencadena una cascada de señalización en la célula T en donde están involucradas las quinasas de la familia TEC que es crucial para la diferenciación y función de estas células⁸.

Desde el punto de vista terapéutico, existe una clara necesidad no cubierta de un tratamiento capaz de inducir una remisión permanente o, al menos, duradera. Dado que la vía JAK/STAT desempeña un papel crucial en la patogénesis de la AA, constituye una diana terapéutica que abre nuevos frentes en su comprensión y tratamiento⁵. Actualmente hay dos terapias aprobadas para la AA grave: baricitinib, un inhibidor oral de JAK1/2, aprobado para el tratamiento de adultos (≥ 18 años)⁹; y ritlecitinib, un inhibidor dual oral selectivo de la familia de las quinasas JAK3/TEC, aprobado para el tratamiento de pacientes de ≥ 12 años.

Ritlecitinib

1 Ritlecitinib en dosis de 50 mg una vez/día (cápsulas vía oral) es el primer miembro de inhibidores
2 covalentes de la familia de quinasas JAK3/TEC altamente selectivo¹⁰, constituyendo el único con
3 indicación aprobada en pacientes ≥ 12 años.
4

5 *Mecanismo de Acción (MoA)*
6

7 Ritlecitinib inhibe de manera selectiva la quinasa JAK3, así como las quinasas de la familia TEC
8 (BTK, BMX, ITK, TXK y TEC). Se une a un residuo de cisteína en la posición 909 (Cys909) en
9 el bolsillo de unión a ATP de JAK3. Este Cys909 diferencia JAK3 de JAK1, JAK2 y TYK2,
10 ofreciendo un MoA distinto¹¹, cuyo carácter selectivo y dual puede ser beneficioso en la
11 fisiopatología de los mecanismos involucrados en la AA (figura 1)¹².
12

13 Al inhibir JAK3, ritlecitinib inhibe citoquinas clave implicadas en la activación y proliferación
14 de células T, como la IL-15¹⁴. Asimismo, los datos in vitro han demostrado que inhibe la función
15 citotóxica de las células T CD8+ y las células NK, incluida la producción de INF-γ, afectando la
16 señalización del TCR. La disminución de IFN-γ, provoca una menor expresión de la molécula del
17 CMH clase I¹⁵ en la célula epitelial del FP, disminuyendo el reconocimiento del autoantígeno por
18 el linfocito T autorreactivo. Además, las TEC quinasas están involucradas en la cascada de
19 señalización por la activación del TCR de las células T identificadas en los pacientes con AA, lo
20 que hace de su inhibición una diana en esta patología⁸.
21

22 Recientemente se ha revisado el mecanismo de acción de ritlecitinib y baricitinib en el contexto
23 de la fisiopatología de la AA. Si bien ambos fármacos se dirigen a la señalización de JAK-STAT,
24 ritlecitinib conduce a la inhibición de un espectro más estrecho de citoquinas debido a su
25 selectividad hacia JAK3, mientras que baricitinib inhibe tanto JAK1 como JAK2. Además,
26 ritlecitinib se diferencia de los inhibidores de JAK por dirigirse a otra familia de quinasas (TEC
27 quinasa). Se necesitan más investigaciones para dilucidar cómo estas diferencias se traducen en
28 eficacia clínica y seguridad¹⁶.
29

30 *Farmacocinética y farmacodinamia*
31

32 El área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática-tiempo y la concentración plasmática
33 máxima (Cmáx) de ritlecitinib aumentan de forma prácticamente proporcional a la dosis hasta los
34 200 mg con una vida media terminal entre 1,3 y 2,3 horas. Las concentraciones plasmáticas
35 máximas se alcanzan 1 hora después de varias dosis por vía oral¹⁷.
36

37 La biodisponibilidad oral absoluta de ritlecitinib se sitúa en torno al 64% y sólo el 14% circulante
38 se une a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza por múltiples vías, incluyendo glutatión S-
39 transferasa (GST) y enzimas del citocromo P450. Tras una dosis radiomarcada de ritlecitinib,
40

aproximadamente el 66% y 20% de la radiactividad se recupera en orina (alrededor del 4% como fármaco inalterado) y heces, respectivamente.¹⁷

La farmacocinética de ritlecitinib no se ve afectada de manera clínicamente significativa por la edad (12-73 años), el sexo, la masa corporal, el peso o la raza. Además, la ingestión de alimentos no supone ningún efecto clínicamente significativo¹⁷.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Ritlecitinib no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o con trasplante renal, por lo que no se recomienda su uso en ellos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), aunque la administración está contraindicada en pacientes con variante grave (clase C de Child-Pugh). Además, está contraindicado en embarazo y lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 1 mes tras finalizarlo¹⁷.

Evidencia clínica de ritlecitinib

Eficacia de ritlecitinib. Estudio ALLEGRO fase 2b/3.

ALLEGRO de fase 2b/3 (NCT03732807) fue un estudio aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo que examinó ritlecitinib en 718 pacientes ≥ 12 años con al menos un 50% de pérdida de pelo en el cuero cabelludo medida por la Herramienta de Gravedad de la Alopecia (SALT; evaluación del investigador de la cantidad de pérdida de pelo en el cuero cabelludo que oscila entre 0 [sin pérdida de pelo en el cuero cabelludo] y 100 [pérdida total de pelo en el cuero cabelludo]⁸.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 50 o 30 mg de ritlecitinib una vez/día (con o sin una dosis de carga de 200 mg durante 4 semanas), 10 mg o placebo durante 24 semanas (figura 2). Durante un período de extensión posterior de 24 semanas, los grupos de ritlecitinib continuaron con sus dosis de mantenimiento de 50, 30 o 10 mg una vez/día, y los pacientes inicialmente asignados a placebo fueron cambiados a ritlecitinib 50 mg una vez/día con o sin dosis de carga de 200 mg por 4 semanas. El grupo de 10 mg se incluyó únicamente en las evaluaciones de dosis-respuesta⁸.

El objetivo primario fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron un SALT ≤ 20 en la semana 24 para la FDA. El objetivo primario para la EMA fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron un SALT ≤ 10 en la semana 24 y el objetivo secundario clave fue la mejora de *Impresión global del cambio del paciente* (PGI-C), definida como una puntuación de “moderadamente mejorado” o

1 “muy mejorado” en la semana 24. (PGI-C: escala de 7 puntos para el paciente que va desde “muy
2 mejorado” hasta “muy empeorado”)⁸.

3 Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron equilibradas entre
4 los grupos de tratamiento: 15% de los pacientes eran adolescentes, 62% eran mujeres, 68% eran
5 blancos y 46% tenían AT o AU. La puntuación SALT media al inicio del estudio osciló entre 88,3
6 y 93,0; y en los pacientes sin AT o AU fue de 78,3 a 87,0⁸.

7 En la figura 3, se muestran los pacientes que alcanzaron un SALT \leq 20, haciendo especial mención
8 el grupo de 50 mg, en el cual el 23% lograron esta respuesta. La diferencia en la tasa de respuesta
9 SALT \leq 20 entre el grupo de placebo y el de ritlecitinib fue 21,9% (14,7–30,2; p<0,0001) para
10 este grupo de pacientes⁸.

11 Se observó una proporción significativamente mayor de pacientes con una puntuación SALT \leq
12 10 en la semana 24 en los grupos de ritlecitinib de 30 mg y superiores, en comparación con
13 placebo. La proporción de pacientes con puntuación SALT \leq 20 o \leq 10 continuó aumentando hasta
14 la semana 48 en los distintos grupos (figura 4)⁸.

15 En la semana 24, entre el 42% y el 52% de los pacientes en los grupos de tratamiento con 50 o 30
16 mg de ritlecitinib una vez/día con o sin una dosis de carga de 200 mg durante 4 semanas tuvieron
17 una respuesta de PGI-C de “moderadamente mejorado” o “muy mejorado” en comparación con
18 el 9% en el grupo placebo. En el grupo con 50 mg la respuesta de PGI-C fue de 49 %. Las tasas
19 de respuesta de PGI-C continuaron aumentando más allá de la semana 24 para los cuatro grupos
20 (figura 4) (8).

21 Los cuatro regímenes de dosis probados cumplieron con el objetivo primario (FDA y EMA) y
22 secundario clave (EMA) a nivel general del estudio y en la jerarquía de pruebas estadísticas
23 acordada con estos organismos reguladores⁸.

24 Además, como en otros ensayos controlados con placebo en AA con pérdida extensa de cabello
25 (grave)^{12, 14, 18, 19} la respuesta al placebo fue muy baja, lo que confirma la baja tasa de remisión
26 espontánea en pacientes con pérdida de cabello de \geq 50%⁸.

27 **Eficacia de ritlecitinib a largo plazo**

28 Un reciente análisis post hoc evaluó las evoluciones individuales de la puntuación SALT en
29 pacientes que recibieron ritlecitinib 50 mg y pasaron de la fase 2b/3 al estudio de fase 3
30 ALLEGRO-LT para describir los patrones de respuesta a largo plazo y las características basales
31 de la enfermedad asociadas. En ambos estudios, los pacientes de \geq 12 años con una pérdida de
32 cabello del cuero cabelludo \geq 50% recibieron ritlecitinib 50 mg una vez al día. Las trayectorias de
33 la puntuación SALT desde el inicio hasta el mes 24 se utilizaron para clasificar a los pacientes
34

1 como respondedores rápidos (puntuación SALT ≤ 20 en la semana 24 y en los meses 12 y 24),
2 medios (≤ 20 en los meses 12 y 24) o tardíos (≤ 20 en el mes 24) o como respondedores parciales
3 (mantuvieron una mejoría del 30%), recidivantes (alcanzaron pero no mantuvieron una mejoría
4 del 30%) o no respondedores (no alcanzaron una mejoría del 30%)²⁰.
5

6 Se evaluaron las proporciones de pacientes que lograron una respuesta sostenida (alcanzaron y
7 mantuvieron una puntuación SALT ≤ 20 en todos los puntos temporales posteriores disponibles
8 hasta el mes 24) y una respuesta completa (puntuación SALT 0 en ≥ 1 punto temporal hasta el
9 mes 24). De los 191 pacientes tratados con ritlecitinib 50 mg, 87 (45,5%) respondieron
10 (puntuación SALT ≤ 20), 24 (12,6%) respondieron parcialmente, 24 (12,6%) recayeron y 56
11 (29,3%) no respondieron. De los 87 pacientes clasificados como respondedores, 81 (93,1%)
12 mantuvieron su respuesta clínica y 47 (46,0%) alcanzaron la respuesta completa. Los factores
13 asociados a la respuesta al tratamiento fueron el sexo femenino y la menor extensión y duración
14 de la caída del cabello. Cabe destacar que hasta un 11% necesitó más de un año de tratamiento
15 con ritlecitinib para lograr la respuesta (respondedor tardío), lo que pone de relieve la importancia
16 de prolongar la duración del tratamiento²⁰.
17
18
19
20
21
22
23
24

25 26 27 *Análisis de Sub-Grupos de Pacientes* 28

29 Este estudio no tuvo el poder para probar hipótesis en subgrupos, como adolescentes y pacientes
30 con AT o AU; sin embargo, los efectos del tratamiento en ellos fueron consistentes con las
31 respuestas en toda la población, en todos los grupos de dosis⁸.
32
33

34 *Pacientes con Alopecia Total o Alopecia Universal* 35

36 Entre los pacientes con AT o AU – casi la mitad de la población del estudio – el 7% en el grupo
37 de 50 mg alcanzó un SALT ≤ 20 en la semana 24, aumentando a 30,9% en la semana 48 (Tabla
38 1)^{8,21}.
39
40
41

42 Este grupo de pacientes, a menudo refractario al tratamiento, tuvo tasas de respuesta más altas
43 con ritlecitinib que con placebo, aunque las tasas de respuesta fueron más bajas que en los
44 pacientes sin AT o AU⁸.
45
46

47 *Pacientes sin puntuaciones normales en cejas y pestañas* 48

49 Entre los pacientes sin puntuaciones normales en la evaluación de las cejas o de las pestañas al
50 inicio del estudio, la mejoría ≥ 2 grados desde el inicio en la puntuación de la evaluación de las
51 cejas o la puntuación normal en la puntuación de la evaluación de las pestañas aumentaron con el
52 tiempo en los 4 grupos de ritlecitinib (figura 4)⁸.
53
54

55 *Pacientes adolescentes* 56

57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 En el estudio ALLEGRO-2b/3, el 15% de la población estaba constituida por adolescentes
2 difíciles de tratar, con un SALT $\geq 50\%$ (AA grave), una duración media de la enfermedad de 6,5
3 años y un 40% con AT o AU⁸. Aunque este análisis estuvo limitado por el pequeño número de
4 adolescentes, los resultados son consistentes con los de la población total del estudio.
5

6 En la semana 24 se observaron proporciones más altas de adolescentes en los grupos de
7 tratamiento con ritlecitinib (dosis de 30 mg y superiores) que tenían una puntuación de SALT ≤ 20
8 (17 %–28 %) y SALT ≤ 10 (6 %–28 %) en comparación a los grupos de placebo y ritlecitinib 10
9 mg (0%). Las proporciones de pacientes con puntuación SALT ≤ 20 o ≤ 10 en la semana 48 fueron
10 del 20% al 50% en los grupos de tratamiento de la dosis de 30 mg y más de ritlecitinib (Tabla 1)⁸.
11

12 Entre los adolescentes con AT o AU, el 13 % (1/8), el 25 % (2/8), el 50 % (4/8) y el 0 % (0/8)
13 tuvieron una puntuación SALT ≤ 20 en la semana 48 en los grupos de ritlecitinib 200/50 mg,
14 200/30 mg, 50 mg y 30 mg, respectivamente. Además, el cambio medio desde el inicio en la
15 puntuación SALT fue mayor en los grupos de 30 mg o más de ritlecitinib versus placebo hasta la
16 semana 24²².
17

18 Respecto a la satisfacción y mejoría informada por los pacientes, también se registraron tasas más
19 altas con ritlecitinib frente a placebo en la semana 24. Las proporciones de adolescentes con una
20 respuesta de PGI-C de “moderadamente mejorado” o “muy mejorado” fueron de 45% a 61% en
21 los grupos de ≥ 30 mg de ritlecitinib en la semana 24 versus 10% a 22% en los grupos de placebo
22.
23

33 *Pacientes pediátricos*

34 En cuanto a los pacientes pediátricos, un estudio reciente fase 1 caracterizó los parámetros
35 farmacocinéticos y de seguridad de ritlecitinib en pacientes con AA de edades comprendidas entre
36 6 y < 12 años que recibieron ritlecitinib 20 mg una vez al día durante 7 días.
37

38 Se inscribieron 15 participantes y 14 (93,3%) completaron el estudio. La mediana del tiempo
39 hasta la concentración máxima (Tmáx) para las concentraciones plasmáticas de ritlecitinib el día
40 7 fue de $\sim 0,5$ h. La vida media de ritlecitinib fue de $\sim 1,19$ h. Las medias geométricas (% de
41 coeficiente de variación) para el área bajo la curva de 0 a 24 h (AUC24) y la concentración
42 máxima (Cmáx) fueron de 437,5 ng·h/mL (30%) y 208,7 ng/mL (38%), respectivamente. Tres
43 participantes experimentaron cuatro EA, de los cuales uno fue urticaria, que provocó la
44 interrupción definitiva del tratamiento. No se notificaron EA graves, EA serios ni anomalías de
45 laboratorio clínicamente significativas, lo que concluye que Ritlecitinib 20 mg una vez al día fue
46 generalmente bien tolerado en pacientes pediátricos con AA²³.
47

1
2 ***Impacto de terapias previas en la eficacia de ritlecitinib***
3

4 Dado que los pacientes con alopecia areata suelen haber recibido varias terapias para el
5 tratamiento de la AA a lo largo de su vida, un análisis post hoc investigó las asociaciones entre el
6 uso previo de terapias de AA tópicas, corticosteroides intralesionales (CIL), inmunoterapia tópica
7 e inmunosupresores sistémicos o cualquier tratamiento previo de AA) y las respuestas SALT en
8 estos pacientes. De los 522 pacientes, 360 (69,0%) tenían exposición previa a cualquier
9 tratamiento AA. En la semana 24, la respuesta SALT ≤ 20 se asoció positivamente con el uso
10 previo de CIL (OR, 2,12; IC 95%, 1,23-3,65; $p < 0,05$) y negativamente con el uso previo de
11 inmunosupresores sistémicos (OR 0,50; IC d 95%, 0,28-0,88; $p < 0,05$). El uso previo de tópicos
12 o inmunoterapia tópica no se asoció con la respuesta SALT ≤ 20 en la Semana 24. En la Semana
13 48, no se identificó ninguna asociación entre la respuesta SALT ≤ 20 y el uso previo de tópicos,
14 CIL, inmunosupresores tópicos o inmunosupresores sistémicos (todas $P > 0,05$). La exposición
15 previa a cualquier tratamiento con AA no se asoció con la respuesta SALT ≤ 20 en las semanas
16 24 o 48 (todas $P > 0,05$). En conclusión, los antecedentes de tratamiento con AA no influyeron
17 en la respuesta a largo plazo al ritlecitinib²⁴.
18
19

20 ***Seguridad de ritlecitinib***
21

22 ***Allegro Fase 2b/3***
23

24 Durante el periodo de placebo-control los Eventos Adversos (EA) que ocurrieron en al menos el
25 10 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento fueron: infección del tracto respiratorio
26 superior, nasofaringitis y cefalea (Tabla 2)⁸.
27

28 En la tabla 2 se muestran los EA comunes en todo el estudio (hasta la semana 48 e incluyendo el
29 periodo de seguimiento)⁸.
30

31 ***Análisis integrado de seguridad***
32

33 Según un análisis integrado de seguridad²⁵ de los datos de los ensayos ALLEGRO-2a,
34 ALLEGRO-2b/3 y ALLEGRO-LT, ritlecitinib fue bien tolerado en pacientes con AA. Se
35 analizaron dos cohortes: una controlada con placebo de tres ensayos ($n = 881$) y otra en un
36 conjunto de pacientes con exposición total que recibieron al menos una dosis de ritlecitinib en
37 cualquiera de los ensayos. Los datos agrupados de cuatro ensayos del programa de ensayos
38 clínicos Allegro, que consistieron en 1294 pacientes con AA (que representan 2092 PY de
39 exposición), fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de ritlecitinib.
40

Ritlecitinib fue bien tolerado en pacientes con AA, según un análisis integrado de seguridad que incluye 4 estudios: tres controlados con placebo (ALLEGRO fase 2a, estudio pivotal ALLEGRO fase 2b/3, estudio de seguridad ALLEGRO fase 2a) y uno de fase 3 abierto, a largo plazo que está en curso (ALLEGRO LT)²⁶.

La mayoría de los EA fueron de gravedad leve, autolimitados y no requirieron la interrupción o discontinuación del tratamiento. En el grupo controlado con placebo, los EA que se produjeron en $\geq 5\%$ fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y cefalea. Los EA más frecuentes ($\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento) que ocurrieron con mayor frecuencia en los grupos de ritlecitinib que en el placebo, y relacionados con la dosis, fueron diarrea, acné, urticaria, erupción cutánea y mareos²¹. En la tabla 2 se muestran los EA que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento en el grupo de todas las exposiciones²⁵.

Eventos adversos de especial interés

Infecciones

La tasa de incidencia (TI) de infecciones graves fue baja en todo el programa ALLEGRO; en este análisis, la TI fue de 0,66/100 PY en el grupo de 50 mg de ritlecitinib (21). En un estudio en vida real (EE. UU.), la TI para infecciones graves fue de 1,85/100 PY (IC del 95 %: 1,65; 2,08) en pacientes con AA²⁶.

Se observó un aumento dosis-dependiente en las infecciones por Herpes Zóster (HZ) con ritlecitinib, coincidiendo con informes anteriores para otros inmunomoduladores, incluidos los inhibidores de JAK (iJAK)^{27, 28}. En el grupo de 50 mg de ritlecitinib del conjunto de exposición total de este análisis, la TI para HZ fue de 0,99/100 PY (IC del 95 %: 0,60 a 1,55); en el estudio de cohorte realizado en EE. UU. en pacientes con AA, la TI fue de 0,78/100 PY (IC del 95 %: 0,65; 0,93). Las tasas fueron más bajas en el grupo de exposición total que en el controlado con placebo, lo que sugiere que no hay mayor riesgo con un tratamiento más prolongado. Además, se observó un aumento de la incidencia en edades más avanzadas y mayoría de los eventos se resolvieron en 6 semanas (mediana 15 días)²⁶. Además, la TI fue más baja que las notificadas para HZ en pacientes con AA tratados con iJAK baricitinib (JAK1/2) (TI: 1,8/100 PY) y en pacientes con dermatitis atópica (DA) tratados con upadacitinib (JAK1/2) [TI: 3,8/100 PY (15 mg), 6,7/100 PY (30 mg)] o abrocitinib (JAK1) [IR: 2,0/100 PY (100 mg), 4,3/100 PY (200 mg)]. Sin embargo, se justifican investigaciones futuras para dilucidar las contribuciones específicas de la enfermedad subyacente frente a la terapia con inhibidores de JAK en la influencia de la HZ²⁵.

Eventos Dermatológicos

Los eventos dermatológicos notificados más frecuentemente en el grupo de 50 mg y en cualquier grupo de ritlecitinib incluyeron acné (9,0 % y 10,4 %, respectivamente), urticaria (6,0 % y 6,8 %)

1 y foliculitis (5,1 % y 6,3 %). Todos ellos fueron de gravedad leve a moderada, y pocos condujeron
2 a la interrupción o discontinuación del tratamiento²⁵.

3 *Malignidad*

4 Siete acontecimientos se clasificaron como neoplasias malignas (excluidos el cáncer de piel no
5 melanoma) en el conjunto de todas las respuestas [0,32/100 PY (IC del 95%: 0,14; 0,64)]; todos
6 ellos notificados en el grupo de ritlecitinib 50 mg. Las neoplasias malignas notificadas [cáncer de
7 mama (4), cáncer testicular (1), cáncer papilar de tiroides (1), melanoma (1)] se encuentran entre
8 las más comúnmente notificados en la población general, y cinco de los pacientes tenían factores
9 de riesgo adicionales²⁵.

10 En todo el programa de ritlecitinib, hubo cuatro casos de cáncer de mama; la TI en pacientes
11 femeninas que recibieron cualquier dosis de ritlecitinib fue de 0,29/100 PY (IC del 95 %: 0,09;
12 0,70), mientras que la TI de fondo de la cohorte AA en un estudio de cohorte realizado en EE.
13 UU. fue de 0,46/100 PY (IC del 95 % 0,33, 0,63)²⁵.

14 *Eventos Cardiovasculares (CV)*

15 Tras los resultados del ensayo *ORAL Surveillance* posterior a la autorización de tofacitinib en
16 artritis reumatoide²⁹, se reconoció que los iJAK pueden aumentar el riesgo de trombosis, MACE,
17 malignidad y mortalidad en poblaciones de pacientes de alto riesgo^{30, 31}. Sin embargo, no está
18 claro que deban asumirse los mismos riesgos con respecto a ritlecitinib en AA. Ritlecitinib es un
19 inhibidor dual selectivo de las quinasas de la familia JAK3 y TEC y ofrece un MoA distinto.
20 Además, los pacientes con AA generalmente tienen menos comorbilidades (en comparación con
21 los pacientes con artritis reumatoide), y los eventos de infecciones graves, HZ, MACE, VTE y
22 neoplasias malignas ocurren con menos frecuencia en pacientes con trastornos dermatológicos
23 que con enfermedades reumatólogicas²⁵.

24 En general, las TI para MACE y TEV en el programa clínico ALLEGRO fueron 0,14/100 PY y
25 0,06/100 PY, respectivamente; las TI (IC del 95 %) en el estudio de cohorte realizado en EE. UU.
26 fueron 1,6/100 PY (1,41, 1,82) y 0,43/100 PY (0,33, 0,54), respectivamente²⁶. En particular, los
27 pacientes con factores de riesgo CV no fueron excluidos de los estudios ALLEGRO, y todos los
28 pacientes con eventos CV tenían al menos un factor de riesgo CV. **Más recientemente, Lo Sicco**
29 **et al realizaron un análisis integrado de seguridad CV solo en el grupo de 50 mg ± 200 mg de**
30 **ritlecitinib descrito anteriormente. Al inicio del estudio, el 45% de los pacientes no presentaba**
31 **factores de riesgo CV, el 36% tenía 1 factor de riesgo y el 19% tenía dos o más factores de riesgo.**
32 **Hubo 5 eventos de MACE (5/1228 [0,4%] TI: 0.21 (IC 95% 0,07-0,48), 1 TEV (1/1228 [<0,1%]**
33 **TI 0,05 (IC 95% 0,00-0,23) y 3 TEA (tromboembolismo arterial) (3/1228 [0,2%] TI 0,11 (IC 95%**

1 0,02-0,33). Por lo que se concluye, que las tasas generales de eventos CV y trombóticos fueron
2 bajas en el programa clínico de ritlecitinib³².

3 No se observaron cambios clínicamente significativos en los niveles de lípidos durante el
4 tratamiento con ritlecitinib. Otros análisis integrado de seguridad ha reportado TI similares para
5 TEV en AA y DA, incluyendo baricitinib en DA (IR: 0.09/100 PY) [32] y AA (IR: 0.1/100 PY)
6 [24], abrocitinib en DA (IR: 0.3/100 PY) [33] y upadacitinib en DA (IRs: 0.3/100 PY [15 mg],
7 0.2/100 PY [30 mg])²⁵. Las recomendaciones de seguridad de la EMA para los iJAK (tofacitinib,
8 baricitinib, upadacitinib, abrocitinib, filgotinib) no incluyen a ritlecitinib³³. Se necesitan datos
9 adicionales a largo plazo para evaluar el riesgo de TEV con la inhibición selectiva de JAK3/TEC
10 en AA²⁵.

11
12
13
14
15
16
17 *Eventos Neuroaudiológicos*

18 En estudios preclínicos de toxicología crónica en perros, se observó distrofia axonal reversible en
19 el cerebelo con ritlecitinib en exposiciones \geq 7,4 veces la dosis humana aprobada (50 mg)²⁵. A 33
20 veces esta dosis, la distrofia axonal causó pérdida auditiva reversible y alteraciones en las ondas
21 de los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico (BAEP). Estos hallazgos revirtieron
22 tras suspender la administración de ritlecitinib. Dados estos resultados preclínicos, en todo el
23 programa ALLEGRO se llevaron a cabo evaluaciones adicionales de seguridad neurológica y
24 audiológica estándar y especializadas y adjudicación de eventos²⁵.

25 Los datos clínicos del análisis integrado de seguridad, incluida la evaluación de eventos
26 adjudicados como posibles eventos neurológicos o audiológicos de interés, no demostraron
27 evidencia de neurotoxicidad con el tratamiento con ritlecitinib²⁵.

28 La mayoría de los EA asociados con eventos neurológicos de interés, como disestesia,
29 hiperestesia, hipoestesia y parestesia fueron de gravedad leve y el investigador los consideró no
30 relacionados con el tratamiento y se resolvieron espontáneamente²⁵.

31 En un estudio de seguridad clínica de fase 2a, controlado con placebo, para evaluar
32 específicamente los posibles efectos neurológicos/neuraudiológicos de ritlecitinib en adultos con
33 AA mediante evaluaciones de BAEP y la histología del axón intraepidérmico, no se observaron
34 efectos notables sobre el recuento de fibras nerviosas, la inflamación de los axones
35 intraepidérmicos o la integridad de la vía auditiva en el tronco del encéfalo humano, según lo
36 evaluado por BAEP²⁵.

37 Estos datos sustentan que el hallazgo de distrofia axonal en perros no es clínicamente relevante
38 en humanos²⁵.

39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58 *Evaluaciones de Laboratorio*

59
60
61
62
63
64
65

1 Ritlecitinib se asoció con disminuciones tempranas dosis-dependientes en los recuentos de
2 linfocitos; los niveles se recuperaron hacia el valor inicial y permanecieron estables durante todo
3 el tratamiento. También se observaron disminuciones tempranas en los recuentos de plaquetas
4 que permanecieron estables y por encima del límite inferior normal todo el tratamiento²⁵.
5
6
7

8 **Conclusiones**

9

10 Ritlecitinib 50 mg una vez/día es el primer miembro de inhibidores covalentes de la familia de
11 las quinasas JAK3/TEC altamente selectivo de administración oral, constituyendo el único con
12 indicación aprobada para AA grave en pacientes ≥ 12 años. Su desarrollo clínico ha demostrado
13 superioridad frente al placebo en cuanto a mejoras en el índice SALT y en otras medidas de
14 eficacia secundarias. Se ha observado en todos los estudios hasta la fecha un perfil de tolerabilidad
15 y seguridad favorable y apropiado para uso clínico crónico.
16
17
18
19

20
21
22 **Agradecimientos:** Los autores agradecen el apoyo a la redacción médica proporcionado por
23 Jorge Fernández-Ortega Martín y Virginia Requena Torres de Meisys.
24
25

26
27
28 **Financiación:** Este trabajo fue financiado por Pfizer. Los autores han recibido honorarios de
29 consultoría de Pfizer S.L.U. por la elaboración de este manuscrito. El apoyo a la redacción médica
30 fue proporcionado por Meisys y fue financiado por Pfizer.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Bibliografía

1. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-
2. García V, Guardiola-Avila I, et al. Alopecia Areata. Current situation and perspectives.
3. Arch Argent Pediatr. 2017;115(6):e404-e411. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e404>
4. Sibbald C. Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. J Cutan Med Surg.
5. 2023;27(3):241-259. <https://doi.org/10.1177/12034754231168839>
6. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a
7. systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:397–403.
8. <https://doi.org/10.2147/ccid.s53985>
9. Malhotra K, Madke B. An Updated Review on Current Treatment of Alopecia Areata
10. and Newer Therapeutic Options. Int J Trichology. 2023;15(1):3-12.
11. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_28_21
12. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U.
13. Alopecia areata - Current understanding and management. J Dtsch Dermatol Ges.
14. 2022;20(1):59-90. <https://doi.org/10.1111/ddg.14689>
15. Conic RZ, Tamashunas NL, Damiani G, Fabbrocini G, Cantelli M, Bergfeld WF et al.
16. Comorbidities in pediatric alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol.
17. 2020;34(12):2898-2901. <https://doi.org/10.1111/jdv.16727>
18. Triyangkulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of
19. alopecia areata. Drug Des Devel Ther. 2018; 12:2323–35.
20. <https://doi.org/10.2147/dddt.s172638>
21. King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and
22. safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-
23. blind, multicentre, phase 2b–3 trial. Lancet. 2023;401(10387):1518–29.
24. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00222-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00222-2)
25. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two phase
26. 3 trials of baricitinib for alopecia areata. N Engl J Med. 2022;386(18):1687–99.
27. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2110343>
28. Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the
29. Treatment of Alopecia Areata. Drug Des Devel Ther. 2022; 16:363-374.
30. <https://doi.org/10.2147/dddt.s334727>
31. Martin DA, Telliez JB, Pleasic-Williams S, Zhang Y, Tierney B, Blatnik M, et al. Target
32. Occupancy and Functional Inhibition of JAK3 and TEC Family Kinases by Ritlecitinib
33. in Healthy Adults: An Open-Label, Phase 1 Study. J Clin Pharmacol. 2024;64(1):67-79.
34. <https://doi.org/10.1002/jcph.2347>

12. Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, Lin TH, Sharif MN, Xue L, et al. PF-06651600, a Dual
1 JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. ACS Chem Biol. 2019;14(6):1235-1242.
2 <https://doi.org/10.1021/acschembio.9b00188>
- 3 13. Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. Nat Med.
4 2014;20(9):989-990. <https://doi.org/10.1038/nm.3685>
- 5 14. Telliez JB, Dowty ME, Wang L, Jussif J, Lin T, Li L, et al. Discovery of a JAK3-Selective
6 Inhibitor: Functional Differentiation of JAK3-Selective Inhibition over pan-JAK or
7 JAK1-Selective Inhibition. ACS Chem Biol. 2016;11(12):3442-3451.
8 <https://doi.org/10.1021/acschembio.6b00677>
- 9 15. Dai Z, Chen J, Chang Y, Christiano AM. Selective inhibition of JAK3 signaling is
10 sufficient to reverse alopecia areata. JCI Insight. 2021;6(7).
11 <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142205>
- 12 16. Aceituno D, Fawsitt CG, Power GM, Law E, Vaghela S, Thom H. Systematic review and
13 indirect treatment comparisons of ritlecitinib against baricitinib in alopecia areata. J Eur
14 Acad Dermatol Venereol. 2024 Oct 24. doi: 10.1111/jdv.20372.
- 15 17. European Medicines Agency [Internet]. Summary of product characteristics: Lifulo.
16 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lifulo-epar-product-information_en.pdf. Último acceso: 02/2024
- 17 18. King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, et al. Efficacy and safety of
18 the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata:
19 phase 2 results from a randomized controlled study. J Am Acad Dermatol 2021; 85: 847–
20 53. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.05.050>
- 21 19. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase
22 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral
23 Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. J
24 Am Acad Dermatol 2021; 85: 379–87. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.050>
- 25 20. King B, Mirmirani P, Lo Sicco K, Ramot Y, Sinclair R, Asfour L, et al. Patterns of clinical
26 response in patients with alopecia areata treated with ritlecitinib in the ALLEGRO
27 clinical development programme. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025. doi:
28 10.1111/jdv.20547.
- 29 21. Zhang X, Magnolo N, Mizuashi M, Mesinkovska N, Shapiro J, Zhang F et al. Efficacy
30 of Ritlecitinib (PF-06651600) in Patients with Alopecia Totalis and Alopecia Universalis:
31 Post Hoc Analysis of the ALLEGRO Phase 2b/3 Study. SKIN The Journal of Cutaneous
32 Medicine, 6(6), s102. <https://doi.org/10.25251/skin.6.supp.102>
- 33 22. Hordincky M, Hebert AA, Gooderham M, Kwon O, Murashkin N, Fang H, et al. Efficacy
34 and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
- 61
- 62
- 63
- 64
- 65

- phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(6):1003-1009. <https://doi.org/10.1111/pde.15378>
23. Gonzalez ME, Browning J, Smith S, Plotka A, Zhu JD, Parvatini S, Huh Y, Wolk R. A Phase 1, Open-Label Study of the Pharmacokinetics of Ritlecitinib in Children Aged 6-12 Years With Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol.* 2025. doi: 10.1111/pde.15895.
24. Fu J, Egeberg A, Holmes S, Vano-Galvan S, Steinhoff M, Edwards R, et al. Impact of Previous Alopecia Areata Treatment on Efficacy Responses up to Week 48 Following Ritlecitinib Treatment: A Post Hoc Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024;14(10):2759-2769. doi: 10.1007/s13555-024-01260-7.
25. King B, Soung J, Tziotzios C, Rudnicka L, Joly P, Gooderham M, et al. Integrated Safety Analysis of Ritlecitinib, an Oral JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor, for the Treatment of Alopecia Areata from the ALLEGRO Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(2):299-314. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00846-3>
26. George P, Jagun O, Liu Q, Wentworth C, Napatalung L, Wolk R, et al. Incidence rates of infections, malignancies, thromboembolism, and cardiovascular events in an alopecia areata cohort from a US claims database. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(8):1733-46. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00937-9>
27. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(s1):i34-42. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key287>
28. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(5):320. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.23>
29. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-26. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2109927>
30. Verden A, Dimbil M, Kyle R, Overstreet B, Hoffman KB. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors. *Drug Saf.* 2018;41(4):357-61. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0622-2>
31. US Food and Drug Administration [Internet]. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021. <https://www.fda.gov/media/151936/download>. Último acceso: 02/2024
32. Lo Sicco K, Soung J, Stober B et al. Integrated cardiovascular safety analysis of ritlecitinib in patients with alopecia areata (AA) in the phase 2 and phase 3 ALLEGRO

1 clinical trials, and contextualization with a US cohort of patients with AA. Presented at
2 American Academy of Dermatology. March 8-12, 2024 San Diego, CA

- 3 33. Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, Ioannides D, Katoulis AC, Lazaridou E, et al.
4 European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. J Eur
5 Acad Dermatol Venereol. 2024 Apr;38(4):687-694. <https://doi.org/10.1111/jdv.19768>

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figuras

Figura 1. Ritlecitinib: mecanismo de acción dual de inhibición de JAK3 y de la familia TEC quinasas en un modelo de AA. Creado a partir de Divito et al., 2014¹³.

Figura 2. Diseño del estudio ALLEGRO fase 2b/3. Extraído de King B et al., 2023⁸. *Los criterios de valoración primarios y secundarios clave se analizaron a las 24 semanas.

Figura 3. Respuesta de los pacientes basada en una puntuación SALT de 20 o menos. La diferencia en la tasa de respuesta SALT ≤ 20 entre el grupo de placebo y el de ritlecitinib 200 mg+50 mg fue del 29,1% (IC del 95%: 21,2–37,9; $p<0,0001$), 20, 8% (13,7–29,2; $p<0,0001$) para el grupo de 200 mg+30 mg, 21,9% (14,7–30,2; $p<0,0001$) para el grupo de 50 mg y 12,8% (6,7–20,4; $p=0,0002$) para el grupo de 30 mg. Adaptado a partir de King et al., 2023⁸.

Figura 4. Respuesta de los pacientes por grupo de tratamiento. (A) Respuesta basada en una puntuación SALT ≤ 20 . (B) Respuesta basada en una puntuación SALT ≤ 10 . (C) Respuesta PGI-C (puntuación moderadamente mejorada o muy mejorada). (D) Respuesta de las cejas (mejora de grado ≥ 2 o puntuación de evaluación de cejas normales de 3 en pacientes sin cejas normales al inicio del estudio). (E) Respuesta de las pestañas (≥ 2 grado de mejora o puntuación de evaluación de pestañas normales de 3 en pacientes sin pestañas normales al inicio). (F) Fotos representativas de un paciente respondedor en la semana 24. Extraído de King B et al., 2023⁸. SALT=Herramienta de Severidad de la Alopecia. PGI-C = Impresión global del cambio del paciente. *Estadísticamente significativo frente a placebo para el estudio general con un nivel de significancia (α) de 0,05.

Tablas

Tabla 1. Proporciones de pacientes adolescentes con respuesta basada en una puntuación SALT ≤ 20 , SALT ≤ 10 y PGI-C. Creado a partir de Hordinsky M et al., 2023²⁰.

SALT ≤ 20		Semana 24	Semana 48
Ritlecitinib (1 v/día)			
200/50 mg		28%	25%
200/30 mg		18%	39%
50 mg		25%	50%
30 mg		17%	26%
10 mg		0	13%
PBO \rightarrow 200/50 mg		0	40%
PBO \rightarrow 50 mg		0	33%
SALT ≤ 10		Semana 24	Semana 48
Ritlecitinib (1 v/día)			
200/50 mg		28%	20%
200/30 mg		6%	28%
50 mg		13%	33%
30 mg		17%	26%
10 mg		0	13%
PBO \rightarrow 200/50 mg		0	20%
PBO \rightarrow 50 mg		0	33%
PGI-C		Semana 24	Semana 48
Ritlecitinib (1 v/día)			
200/50 mg		61%	55%
200/30 mg		53%	47%
50 mg		59%	72%
30 mg		45%	47%
10 mg		22%	25%
PBO \rightarrow 200/50 mg		10	80%
PBO \rightarrow 50 mg		22	44%

A las 24 semanas, los pacientes asignados inicialmente a placebo fueron cambiados a ritlecitinib 50 mg una vez al día con o sin una dosis de carga de 200 mg durante 4 semanas. PBO: placebo; 1v/día: una vez al día; SALT: Herramienta de Severidad de la Alopecia. PGI-C: Impresión Global del Cambio del Paciente. Respuesta PGI-C de "moderadamente mejorado" o "muy mejorado".

Tabla 2. Eventos adversos en todo el período de estudio. Adaptado de King et al., 2023⁸.

	Placebo a 50 mg (n=66)	Placebo a 200 mg seguido de 50 mg (n=65)	Ritlecitinib 10 mg (n=62)	Ritlecitinib 30 mg (n=132)	Ritlecitinib 50 mg (n=130)	Ritlecitinib 200/30 mg (n=129)	Ritlecitinib 200/50 mg (n=131)
Discontinuación permanente debido a EA	4 (6%)	0	2 (3%)	6 (5%)	4 (3%)	2 (2%)	4 (3%)
Interrupciones temporales debidas a EA	8 (12%)	13 (20%)	5 (8%)	16 (12%)	20 (15%)	16 (12%)	17 (13%)
Pacientes con EA	57 (86%)	54 (83%)	47 (76%)	106 (80%)	110 (85%)	105 (81%)	108 (82%)
EA que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes*							
Dolor de cabeza	8 (12%)	8 (12%)	12 (19%)	24 (18%)	16 (12%)	14 (11%)	17 (13%)
Nasofaringitis	4 (6%)	7 (11%)	7 (11%)	21 (16%)	18 (14%)	21 (16%)	19 (15%)
Infección tracto respiratorio superior	6 (9%)	7 (11%)	2 (3%)	16 (12%)	11 (8%)	12 (9%)	18 (14%)
Náuseas	1 (2%)	8 (12%)	3 (5%)	12 (9%)	3 (2%)	3 (2%)	11 (8%)
Acné	8 (12%)	5 (8%)	3 (5%)	12 (9%)	12 (9%)	10 (8%)	6 (5%)
Pacientes con EAG	3 (5%)	0	2 (3%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	4 (3%)

EA de especial interés, n								
1	Herpes zoster	0	0	0	0	5	2	1
2	Infecções serias	0	0	0	1‡	0	1§	2¶
3	Embolismo pulmonar	0	0	0	0	1	0	0
4	Neoplasias malignas	0	0	0	0	1 	0	1**

6 Los datos son n (%). Resumen de EA, EAG, abandonos y EA de especial interés con ritlecitinib o placebo (conjunto de análisis de
7 seguridad). EA=evento adverso. EAG = evento adverso grave. *EA individuales notificados en al menos el 10% de los pacientes de
8 un grupo de tratamiento determinado durante el periodo indicado. ‡Diverticulitis. §Apendicitis. ¶Empiema y sepsis (dos casos en un
9 paciente), apendicitis. ||Cáncer de mama. **Carcinoma lobulillar invasivo de mama.

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

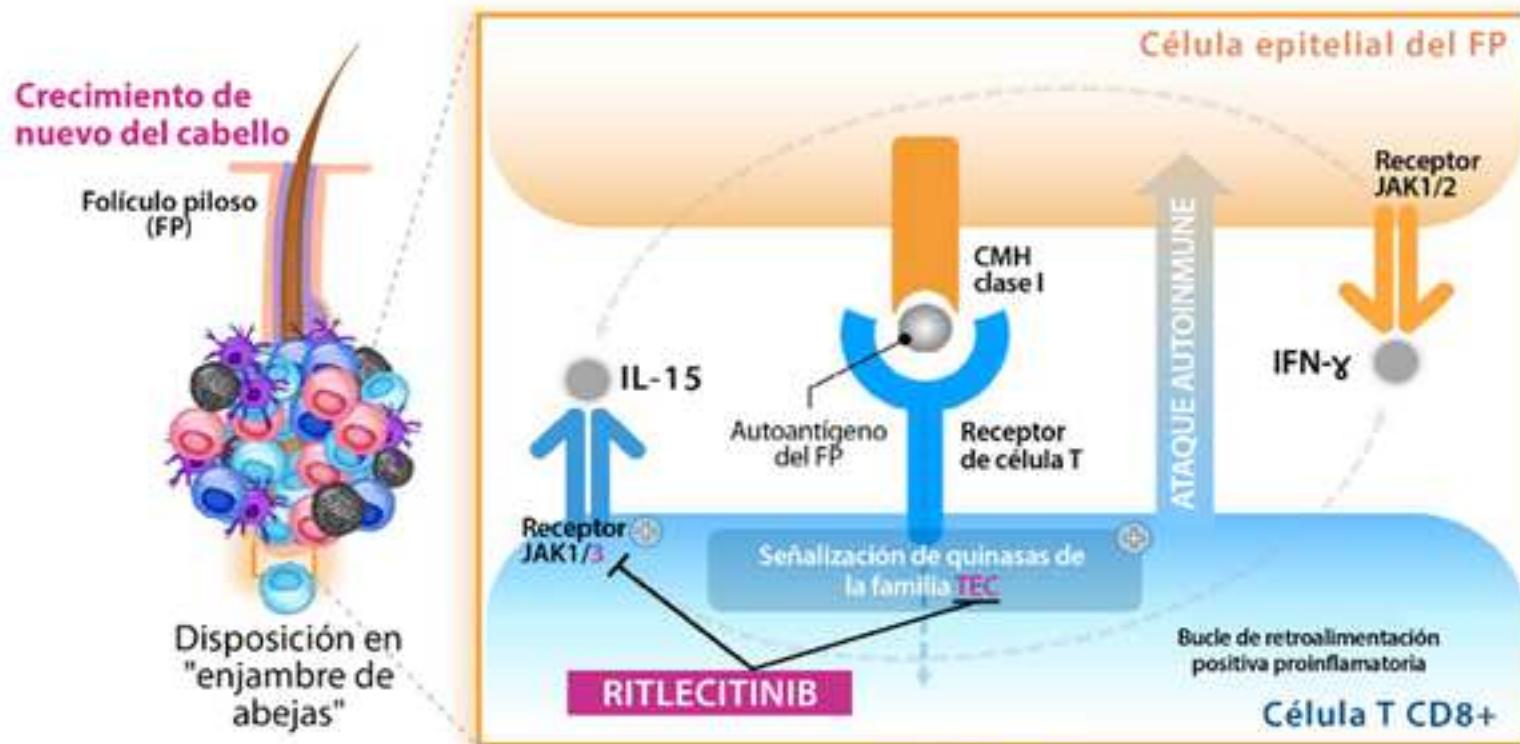
60

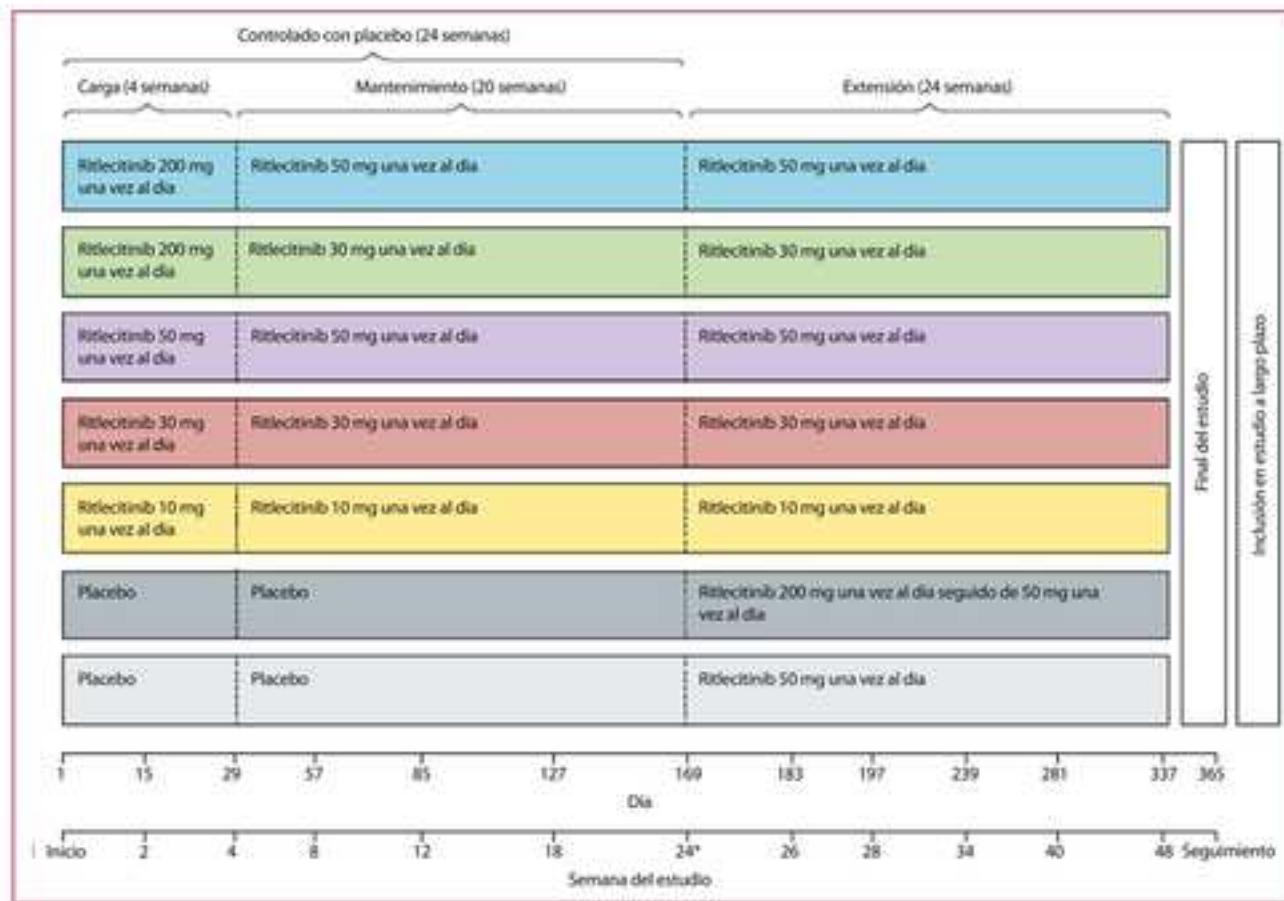
61

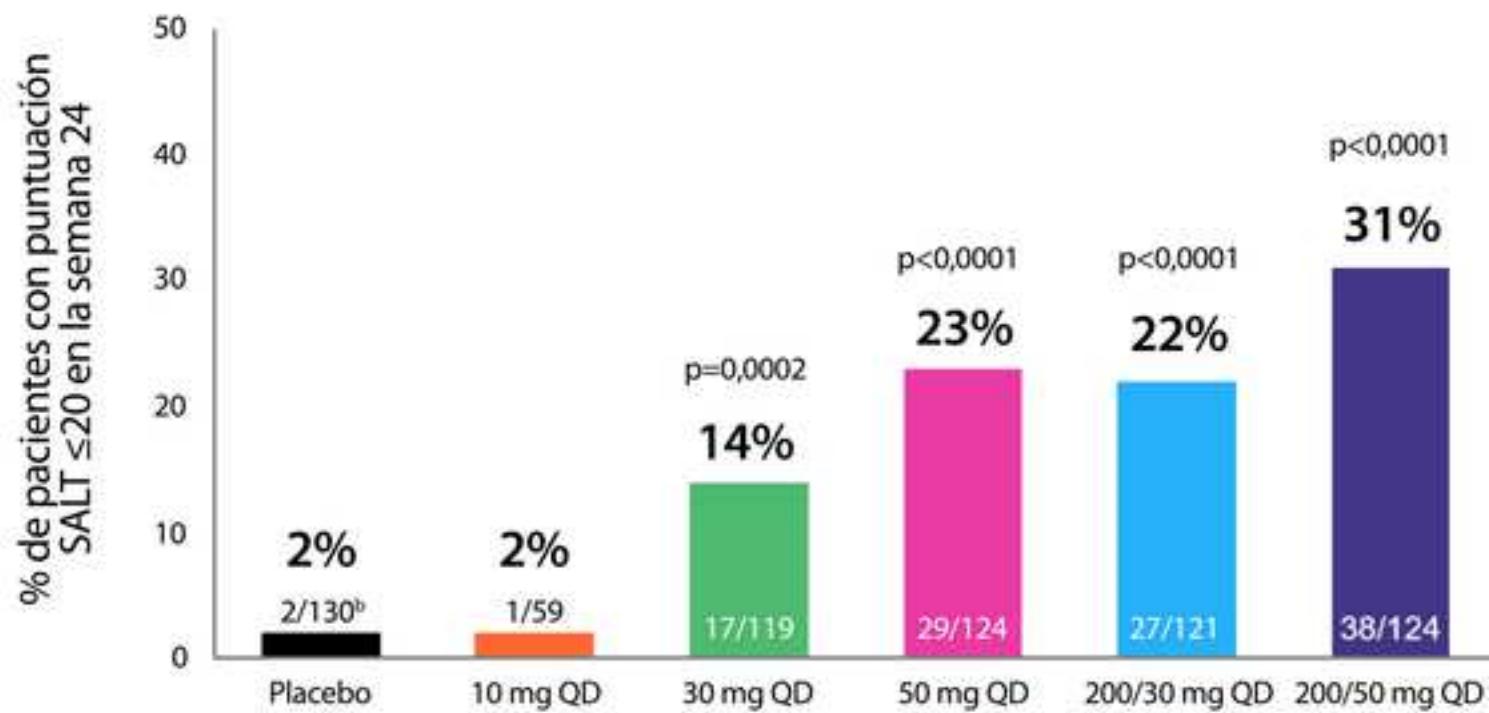
62

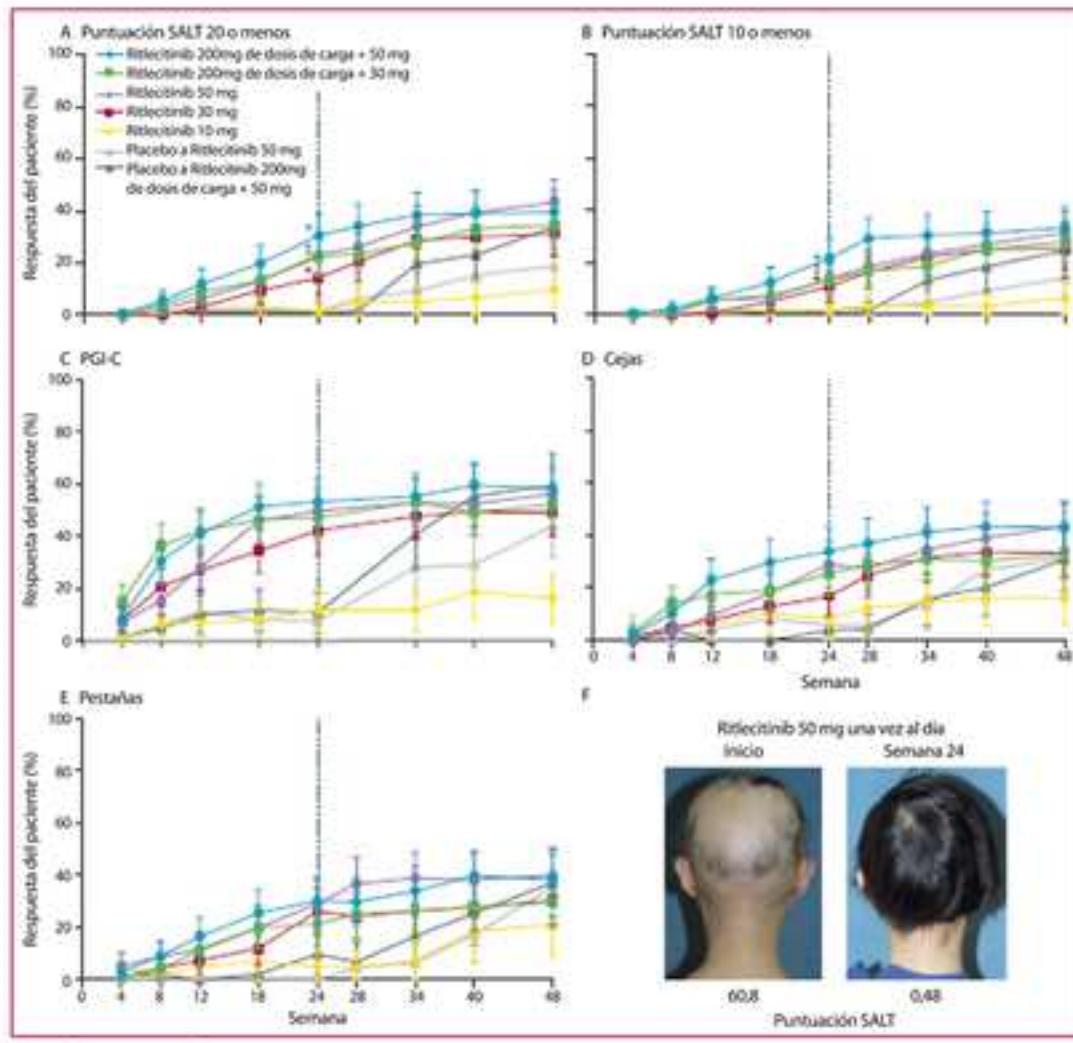
63

64









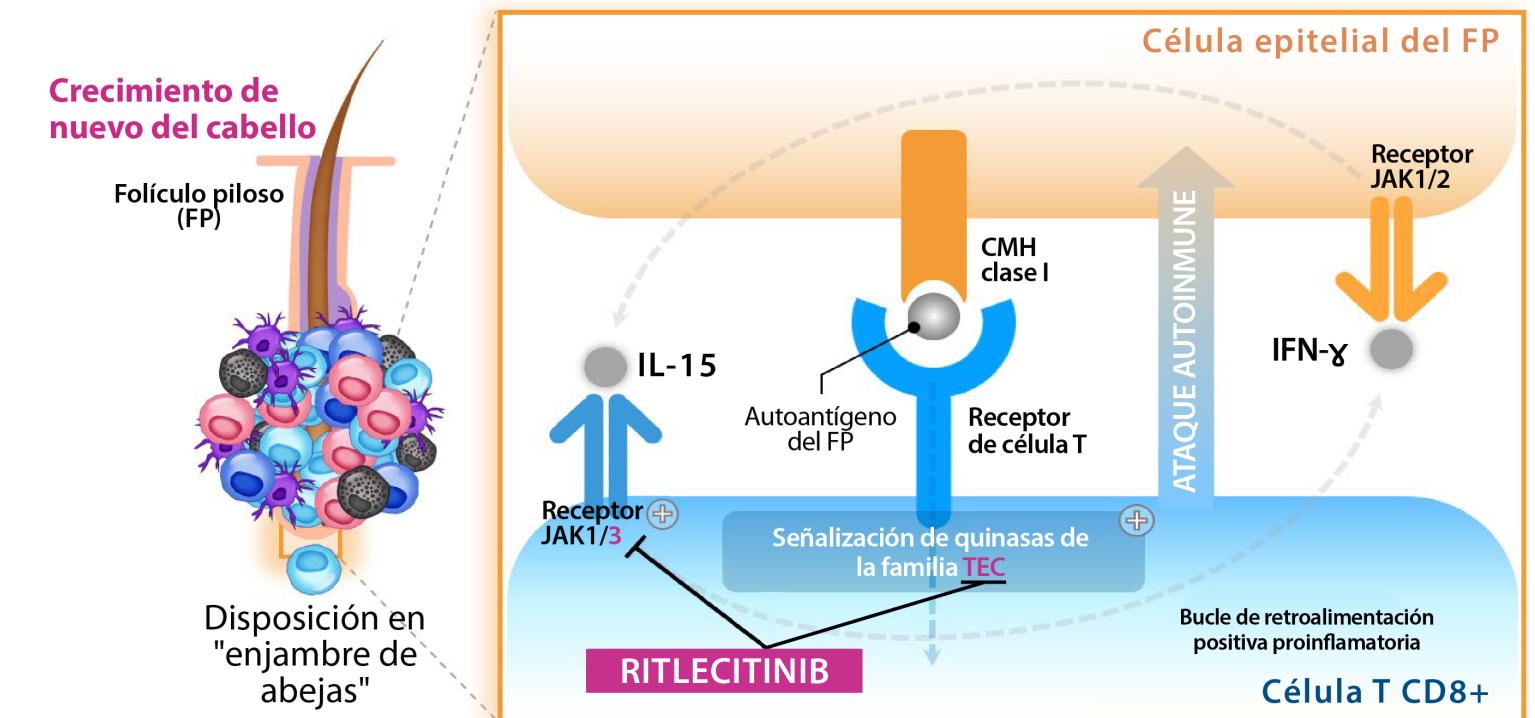
RITLECITINIB

NUEVO TRATAMIENTO PARA ALOPECIA AREATA GRAVE EN PACIENTES ≥ 12 AÑOS

La alopecia areata (AA) es una enfermedad dermatológica de origen inmunitario en la que se produce una pérdida de pelo parcial o total del cuero cabelludo (alopecia totalis) o de todo el cuerpo (alopecia universalis)

MECANISMO DE ACCIÓN

Ritlecitinib inhibe de manera selectiva la quinasa JAK3 y las quinasas de la familia TEC. Se une a un residuo de cisteína en la posición 909 (Cys909) en el bolsillo de unión a ATP de JAK3 que permite diferenciarlo de JAK1, JAK2 y TYK2, ofreciendo un mecanismo de acción selectivo y dual.



Al inhibir JAK3, ritlecitinib inhibe citoquinas clave implicadas en la activación y proliferación de células T.

CONCLUSIÓN

Ritlecitinib es el primer miembro de inhibidores covalentes de la familia de las quinasas JAK3/TEC altamente selectivo de administración oral, constituyendo el único con indicación aprobada para AA grave en pacientes ≥ 12 años.

EFICACIA Y SEGURIDAD

El ensayo ALLEGRO de fase 2b/3 ha mostrado resultados satisfactorios en la administración de ritlecitinib en cuanto al índice SALT y otras medidas de eficacia secundarias en pacientes ≥ 12 años con AA grave.

La mayoría de los efectos adversos con ritlecitinib fueron de gravedad leve, autolimitados y no requirieron la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Se ha observado en todos los estudios hasta la fecha (ALLEGRO 2a, ALLEGRO 2b/3, ALLEGRO LT) un perfil de tolerabilidad y seguridad favorable y apropiado para uso clínico crónico.

