

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-264/V1/23042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ritlecitinib (Litfulo®) en Alopecia Areata Grave

Fecha de publicación: 23 de abril de 2024

Índice

Introducción.....	1
Ritlecitinib (Litfulo®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Diseño.....	4
Resultados del estudio principal.....	6
Resultados estudios de soporte.....	8
Seguridad.....	10
Discusión.....	14
Conclusión.....	24
Grupo de expertos.....	25
Anexo.....	26
Referencias.....	31

Introducción

La alopecia se trata de una patología que cursa con disminución o pérdida de pelo, localizada o generalizada, temporal o definitiva de cualquier tipo u origen. Se pueden distinguir principalmente dos tipos de alopecia, la no cicatricial o reversible, donde no hay ningún signo de inflamación en los tejidos, cicatrización o atrofia de la piel; y la cicatricial o irreversible, donde los signos de destrucción del tejido, como inflamación, atrofia y cicatrización pueden resultar evidentes. La Alopecia Areata (AA) (1) es una pérdida circunscrita de pelo en zonas redondeadas u ovaladas, no cicatricial, con el folículo piloso intacto.

Se considera una enfermedad de etiología desconocida, de origen autoinmune, y junto a la presencia de antecedentes familiares de origen genético (2), los factores ambientales (estrés, problemas psiquiátricos, dieta, factores hormonales, obesidad, insomnio, infecciones, vacunas...), pueden actuar como factores precipitantes (3,4). En ocasiones se asocia a enfermedades autoinmunes, como tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis atópica, vitíligo, lupus, psoriasis, así como con síndrome de Down, síndrome autoinmunitario de polineuropatía y displasia ectodérmica (5). En la AA, esos factores ambientales inducen una pérdida del “privilegio inmunitario”, una mayor expresión de autoantígenos por parte de los folículos pilosos y una activación de la respuesta inmunitaria. Se produce una proliferación de linfocitos T-CD8+ y células Natural Killer (NK), que inducen una producción de citocinas proinflamatorias como el Interferón Gamma (IFN-γ), que



afecta a la homeostasis del folículo a través de la vía de señalización JAK/STAT, a la expresión de la IL-15 y del ligando NKG2D, que a su vez producen una activación de la secreción de INF- γ ^(6, 7, 8). La activación de INF- γ es responsable de inducir la detención de crecimiento folicular y de las uñas a través de la modificación de la expresión génica. Este bucle de retro-activación de INF- γ aumenta el reclutamiento de linfocitos T, aumentando así la inflamación en la AA ⁽⁹⁾.

El diagnóstico es principalmente clínico, a través de los hallazgos observados por tricoscopia, aunque puntualmente puede ser necesaria una biopsia cutánea. Para valorar la gravedad de la alopecia se recomienda aplicar la escala SALT (del inglés, *Severity of Alopecia Tool*) con 6 grados de gravedad.

La pérdida de pelo puede ser gradual (de semanas a meses), surgiendo nuevos parches de alopecia mientras otros desaparecen; o puede ser de comienzo abrupto. La mayor parte de las veces es asintomática, sin embargo, se puede asociar a parestesias leves, prurito, sensibilidad, escozor o dolor ⁽³⁾. Ocasionalmente puede inhabilitar físicamente (distrofia de las uñas, de los pelos nasales o de las pestañas). Así, la AA frecuentemente provoca estigmatización, vergüenza y conductas de evitación, particularmente en niños, adolescentes, y mujeres jóvenes. Por ello, también es frecuentemente relacionada con diferentes trastornos psiquiátricos y dificultades psicológicas (en particular, ansiedad y depresión) ^(10, 11), afectando así de forma negativa a la calidad de vida de estos pacientes ^(12, 13).

La AA ocurre con mayor frecuencia en el cuero cabelludo (90 %), pero puede ocurrir en cualquier área con pelo, como las pestañas, las cejas, la barba, las extremidades o el pelo púbico. La AA en placas, que se manifiesta como áreas lisas, circulares y delimitadas de pérdida completa del cabello que se desarrollan en un período de unas pocas semanas es la variante clínica más común. En un subgrupo de pacientes, la AA en placas progresa a Alopecia Total (AT) (pérdida de todo el pelo excepto cejas, pestañas y vello corporal), o Alopecia Universal (AU) (pérdida de pelo en toda la superficie de la piel). Los patrones menos comunes de pérdida de cabello incluyen la AA ofiásica en forma de banda, sobre la línea de implantación del cuero cabelludo, la AA sisaifo de afectación inversa a la ofiásica, con AT de cabello excepto la región ofiásica, y la AA difusa que se caracteriza por una caída aguda y difusa del cabello sin formarse placas. Otras formas clínicas de AA son la AA selectiva de cabello pigmentado, y la AA perinevoide ⁽¹⁴⁾.

Las formas clínicas son dinámicas, ya que pueden evolucionar de una forma más leve a una más grave. Existe una elevada tasa de remisión espontánea en la AA en placas, que no se produce de forma tan frecuente, o se ve reducida en la AT, y la AU. Alrededor del 50 % de los pacientes van a experimentar crecimiento espontáneo en un año desde el diagnóstico ⁽¹⁵⁾. El pronóstico desfavorable se asocia al inicio en la infancia, pérdida de pelo corporal, afectación de uñas, atopia, y antecedentes familiares.

El 2,1 % de la población mundial se ve afectada en algún momento de su vida, con una incidencia anual del 1,72 % ⁽¹⁶⁾. En una revisión sistemática reciente, la prevalencia reportada de la enfermedad variaba en función de la región del mundo (0,58 % en Europa; 2,47 % en Estados Unidos (EE.UU.); 1,46 % en Asia; 8,66 % en Suramérica; y 7,09 % en África). Tanto los niños como los adultos la sufren, aunque la prevalencia es mayor en niños (1,47 % en adultos frente a 1,92 % en niños) y no se han observado diferencias por sexo ^(17, 18). La edad de inicio suele darse en adultos jóvenes en la segunda o tercera década de vida ^(19, 20).

Las recurrencias son frecuentes, y no existe en la actualidad ningún tratamiento curativo. Es por ello, que antes de plantear el tratamiento farmacológico se sugiere discutir con los pacientes la posibilidad de actitud expectante y herramientas cosméticas (*microblading*, micropigmentación de cejas, prótesis capilares o pelucas). El tratamiento está dirigido al infiltrado inflamatorio, mediante el uso de inmunosupresores e inmunomoduladores, estos tratamientos estimulan el crecimiento del pelo, pero no previenen su caída y no son capaces de modificar el curso de la enfermedad. La elección del tratamiento depende de la edad, extensión de la enfermedad, motivación del paciente y capacidad para afrontar la enfermedad.

La variable basada en el índice SALT es una herramienta que fue desarrollada por el Comité de Trabajo de la Fundación Nacional Americana de AA (NAAF, del inglés, *National Alopecia Areata Foundation*) ⁽²¹⁾ y evalúa la gravedad de la

alopecia. Cuando se desarrolló esta variable, el índice SALT fue considerado clínicamente relevante tanto por los pacientes como por los clínicos, en una población con una pérdida del cuero cabelludo $\geq 50\%$, denominado SALT₅₀. Además, los índices que evalúan el efecto del tratamiento valorados por el propio paciente (PRO, del inglés *Patient Reported Outcomes*) o por el clínico (ClinRO, del inglés *Clinician Reported Outcomes*) tienen mucho interés debido al impacto que tienen en la calidad de vida de los pacientes^(22, 23).

En la actualidad, las principales guías terapéuticas, expertos clínicos de dermatología, así como un consorcio internacional para el tratamiento de AA (4, 5, 14, 15, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29) sugieren el siguiente algoritmo de tratamiento. En adolescentes y adultos, en formas localizadas con $< 30\%$ de extensión, se recomienda la inyección intralesional de corticoides como medicamento de primera línea (acetónido de triamcinolona) con posibilidad de añadir minoxidil o gluconato de zinc oral. En formas más extensas ($\geq 30-50\%$), se recomienda el uso opcional de esteroides e inmunoterapia tópica (con difenciprona) como primera línea de tratamiento. El tratamiento sistémico en segunda línea, se usa ocasionalmente, ya que existen altas probabilidades de recaída, y existen aún pocos datos de eficacia y dudas sobre los potenciales Eventos Adversos (EA). Se puede utilizar pulsos orales con prednisolona (o prednisona), pero la AA suele recurrir al suspender, por eso a la retirada, como tratamiento de mantenimiento se usa triamcinolona con o sin inmunoterapia con difenciprona. También se puede valorar el uso de inmunosupresores < 12 meses (ciclosporina, azatioprina, metotrexato, sulfasalazina) que también conllevan un elevado riesgo de recurrencia y presentan un perfil de seguridad muy complejo. En algunos casos, también se usa el tratamiento combinado de corticosteroides sistémicos con metotrexato o ciclosporina. Ver Tabla 1 del Anexo con características diferenciales comparadas con otras opciones terapéuticas utilizadas en la práctica clínica en segunda línea para el tratamiento de la AA grave.

Otras terapias locales (láser fraccionado, plasma rico en plaquetas y fotoquimioterapia (psoraleno combinado con UVA)) y sistémicas adicionales (abatacept, dupilumab, ezetimiba-simvastatina, 5-fluorouracil, bexaroteno, tacrolimus, citoquinas recombinantes como IL-2 o TNF- α), han demostrado algunas mejoras. Sin embargo, se requieren más estudios antes de que cualquiera de estos tratamientos pueda recomendarse de forma rutinaria, ya que ninguno de ellos tiene una autorización de comercialización en esta indicación.

Dado que la respuesta inmune está coordinada y regulada principalmente por citoquinas proinflamatorias, el bloqueo dirigido de la vía JAK/STAT constituye una estrategia terapéutica en varias enfermedades inflamatorias e inmunome-diadas como es el caso de la AA. Así, la eficacia y seguridad de los inhibidores orales de quinasas Janus (JAK) ha sido estudiada. Baricitinib, fue el primer inhibidor JAK1/2 autorizado^(30, 31), y ritlecitinib, es un inhibidor JAK dual de la familia de quinasas JAK3/TEC, y es el medicamento objeto de evaluación de este IPT^(32, 33).

Ritlecitinib (Litfulo®)

Ritlecitinib (Litfulo®) está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad^(32, 33).

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la AA. La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras y no se deben triturar, partir ni masticar, ya que estas formas de administración no se han estudiado en Ensayos Clínicos (EC). La relación beneficio-riesgo del tratamiento debe reevaluarse a intervalos periódicos de forma individual. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico después de 36 semanas.

Se debe realizar un seguimiento analítico con medidas de recuento absoluto de linfocitos y plaquetas antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, según la atención habitual. Si un paciente presenta una infección grave o una infección oportunista, se debe interrumpir el tratamiento con ritlecitinib hasta que se controle la infección. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento para tratar las anomalías

hematológicas. Si es necesario interrumpir el tratamiento, el riesgo de una pérdida importante del cabello regenerado tras una interrupción temporal del tratamiento de menos de 6 semanas es bajo. Si se olvida una dosis, se debe recomendar a los pacientes que tomen esa dosis lo antes posible a menos que falten menos de 8 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

No es necesario ajustar la dosis de ritlecitinib en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Ritlecitinib no se ha estudiado en pacientes con Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET) o en pacientes con trasplante renal y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Ritlecitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Los datos en pacientes ≥ 65 años de edad son limitados. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ritlecitinib en niños menores de 12 años de edad debido a que no se dispone de datos.

Ritlecitinib es un medicamento que dispone de una autorización completa en esta indicación ⁽³²⁾.

Farmacología

Ritlecitinib inhibe de forma irreversible y selectiva la JAK 3 y la familia de tirosina quinasas de la familia del carcinoma hepatocelular (TEC, por sus siglas en inglés) (BTK, BMX, ITK, TXK y TEC) mediante el bloqueo del punto de unión del trifosfato de adenosina (ATP, del inglés, *Adenosin Tri-Phosphate*). No presenta actividad frente a JAK1 o JAK2, lo que le permite inhibir un espectro más reducido de citoquinas. A nivel celular, ritlecitinib inhibe específicamente la señalización de las citoquinas de receptores con cadena γ común (Interleucinas, IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 e IL-21) a través de los receptores con cadena γ común dependientes de JAK3. Además, ritlecitinib inhibe la familia de las quinasas TEC, lo que reduce la actividad citolítica de las células NK (del inglés, *Natural Killer*), los mastocitos y las células T CD8+.

Las vías de señalización mediadas por la familia JAK3 y TEC están implicadas en la patogenia de la AA, aunque aún se desconoce la fisiopatología completa.

Eficacia

Diseño

La eficacia y la seguridad de ritlecitinib se han evaluado en un estudio principal, fase 2b/3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo (estudio *AA-1, B7981015, ALLEGRO-2b/3*) en pacientes con AA, a partir de 12 años de edad con ≥ 50 % de pérdida del cabello, incluida la AT y la AU ^(34, 35). En este estudio también se evaluó la dosis-respuesta de ritlecitinib. El estudio contaba con un periodo controlado con placebo de 24 semanas de duración y un periodo de extensión de 24 semanas.

El estudio *AA-1* evaluó un total de 718 pacientes que fueron aleatorizados a una de las siguientes pautas de tratamiento durante 48 semanas. La aleatorización se llevó a cabo según el estado de alopecia (total o universal frente a los no total/universal) y según el grupo de edad (adolescentes y adultos). El 46 % de los pacientes se clasificó como AT/AU en función de una puntuación SALT al inicio del estudio de 100. El ratio de aleatorización fue "2:2:2:2:1:1": en los siguientes brazos y pautas: 1) 200 mg una vez al día durante 4 semanas, seguido de 50 mg una vez al día durante 44 semanas; 2) 200 mg una vez al día durante 4 semanas, seguido de 30 mg una vez al día durante 44 semanas; 3) 50 mg una vez al día durante 48 semanas; 4) 30 mg una vez al día durante 48 semanas; 5) 10 mg una vez al día durante 48 semanas; 6) placebo durante 24 semanas. El grupo placebo, durante la fase extensión fue asignado para recibir 200 mg de ritlecitinib una vez al día durante 4 semanas y 50 mg una vez al día durante 20 semanas, o seguido de 50 mg durante 24 semanas.

La prueba de concepto se considera establecida para la pauta posológica de 50 mg de ritlecitinib, que es la dosis que ha sido seleccionada principalmente por razones de seguridad, basándose en los márgenes de seguridad preclínica.

A efectos del principal análisis de eficacia, la evaluación se realizó en la población por intención de tratar (ITT, del inglés, *Intention To Treat*) en los 718 pacientes incluidos en el EC principal, de los cuales, 715 pacientes fueron tratados con ritlecitinib. La población que no presentó desviaciones del protocolo o incumplimientos del mismo constituye la población Por Protocolo (PP, del inglés, *Per Protocol*) con 656 pacientes. Tanto la variable primaria como las secundarias clave se ajustaron por multiplicidad, y el nivel de significancia de los tests estadísticos llevados a cabo fue estricto, del 1 %. Se han proporcionado varios análisis de sensibilidad para los criterios de valoración primarios y secundarios clave para evaluar la solidez de los supuestos relacionados con el manejo de las pérdidas debido a COVID-19.

Los pacientes elegibles fueron hombres y mujeres a partir de 12 años de edad. Todos los pacientes presentaban AA con ≥ 50 % de pérdida del cabello (puntuación SALT ≥ 50) sin indicios de reaparición terminal de cabello en los 6 meses anteriores y con episodio actual de pérdida del cabello ≤ 10 años y ninguna otra causa conocida de pérdida del cabello (como alopecia androgénica o efluvio telogénico). Los principales criterios de exclusión fueron presentar enfermedades activas sistémicas que cursasen con pérdida de pelo (como lupus eritematoso, tiroiditis, esclerosis sistémica, o liquen plano), enfermedades psiquiátricas como tendencia al comportamiento suicida, pérdida de la audición en los 5 años previos o repentina, con ciertas consideraciones. También se excluyó a los pacientes que habían recibido un tratamiento previo con inhibidores JAK o con agentes depletores de linfocitos no selectivos de células B; así como a los pacientes con enfermedad grave o progresiva, o sin controlar, renal, hematológica, gastrointestinal, metabólica, endocrina, pulmonar, cardiovascular, inmunológica/reumatológica o neurológica o con una inmunodeficiencia. Los pacientes con tumores sólidos o hematológicos (excepto para los pacientes con carcinoma de células escamosas no metastásico o carcinoma cervical *in situ* que habían sido tratados) también fueron excluidos. El hecho de tener historial activo de infección por herpes zóster o simple, o presentar infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus de la Hepatitis B (HBV) o Virus de la Hepatitis C (HCV), o presentar evidencia de infección por tuberculosis no tratada adecuadamente o sin tratar; o no tener vacuna de la varicela en el caso de los adolescentes, o historial de infección sistémica que hubiera requerido la hospitalización u otras infecciones que requiriesen de tratamiento con antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antiprotozoarios, o antifúngicos fueron criterios de exclusión.

Con respecto a los pacientes incluidos, la agencia europea de evaluación de medicamentos, EMA, (del inglés, *European Medicines Agency*) propuso un enfoque escalonado para la inclusión de adolescentes, de modo que se conociera primero la seguridad en los adultos. Como consecuencia, no fueron incluidos pacientes europeos en el EC (según el Plan de Investigación Pediátrico, PIP acordado con la EMA) ya que se consideró que la indicación para adolescentes en la Unión Europea (U.E.) podría respaldarse mediante un enfoque de extrapolación.

La variable principal de eficacia fue la proporción de personas que alcanzaron una puntuación SALT (del inglés, *Severity of Alopecia Tool*) ≤ 10 (lo que implica un 90 % o más de cobertura del pelo del cuero cabelludo) en la semana 24. Además, este estudio evaluó como variable secundaria clave la proporción de pacientes con un resultado en la respuesta de la Impresión Global de Cambio del Paciente, PGI-C (del inglés, *Patient's Global Impression of Change*) en la semana 24 (puntuación "moderadamente mejorada" o "mejoró mucho"). Tanto la variable primaria como la secundaria clave estuvieron corregidas por multiplicidad. Otras variables secundarias importantes fueron la puntuación SALT ≤ 20 (80 % o más de cobertura del pelo del cuero cabelludo) en la semana 24, SALT ≤ 10 y ≤ 20 hasta la semana 48 y mejoras en la reaparición de las cejas (EBA, del inglés, *Eyebrow Assessment*) o las pestañas (ELA, del inglés, *Eyelash Assessment*) en la semana 24 con al menos una mejora de 2 grados desde el inicio o una puntuación de 3 en la puntuación EBA/ELA entre la semana 4 y la 48. Además, se midió también el cambio PGI-C entre la semana 4-48 desde el estado basal y el cambio hasta la semana 48 en un cuestionario PRO desarrollado por el solicitante (AAPPO, del inglés, *Alopecia Area Patient Priority Outcomes*). Este último es un cuestionario que evalúa la pérdida de pelo, los síntomas emocionales y las limitaciones en la actividad en una semana. Los primeros ítems evalúan la pérdida del pelo en distintas localizaciones

usando una puntuación de 0 a 5, siendo cero (no pérdida de pelo) y 5 (pérdida completa de pelo). El resto de ítems permiten que el paciente evalúe el impacto de la AA en la semana previa en una escala de 5 puntos que va desde “nunca” a “siempre”.

Para finalizar, cabe mencionar que se llevaron a cabo tres estudios (*B7931005*, *B7981037* y *B7981032*) de soporte, que proporcionan información adicional sobre la eficacia a lo largo del tiempo y de la duración del tratamiento con ritlecitinib. Y dos estudios (*B7981048* y *B7981072*) sobre las preferencias de los pacientes con AA en cuanto a los atributos del tratamiento (en adultos y en adolescentes, respectivamente).

Resultados del estudio principal

Un total de 20 pacientes tuvieron un cumplimiento < 80 % entre el día 1 y la semana 24, y las cifras fueron similares entre los grupos. Ningún paciente tuvo un cumplimiento > 120 %. Las incidencias en desviaciones del protocolo en el estudio principal fueron muy elevadas (96 %), pero similares en todos los grupos de estudio. La interrupción del tratamiento se dió en 101 (14 %) de los pacientes, y se debió principalmente a Eventos Adversos (EA) como infecciones graves, otros EA graves, o anomalías en el Electrocardiograma (ECG), aunque también fue por falta de eficacia, o por decisión del clínico.

En promedio, el 69 % de los pacientes había recibido tratamiento farmacológico previo para el tratamiento de la AA, los porcentajes estuvieron balanceados en los distintos grupos de tratamiento. El tratamiento más frecuente para la AA fueron los corticosteroides tópicos (38 %), los esteroides (vía oral, vía intravenosa (IV), o intramuscular (IM)) (29 %), la inyección intralesional de corticosteroides (28 %) y los vasodilatadores tópicos (24 %). Entorno al 25 % de los pacientes había recibido un tratamiento previo de AA no farmacológico. Aproximadamente el 80 % de los pacientes tomaron medicación concomitante para afecciones distintas de la AA durante el período doble ciego en el estudio principal, sin diferencias entre los grupos de placebo y ritlecitinib. Solo hubo un paciente de cada grupo que notificó haber usado un tratamiento específico para la AA.

Con respecto a las características demográficas de los pacientes del estudio principal, en todos los grupos de tratamiento, el 62,1 % de los pacientes eran mujeres, el 68,0 % eran de raza blanca, el 25,9 % eran de raza asiática y el 3,8 % eran de raza negra o afroamericanos. La edad media de los pacientes fue de 33,7 años y la mayoría (85,4 %) eran adultos (≥ 18 años). Participaron un total de 105 (14,6 %) pacientes de 12 a < 18 años y 20 (2,8 %) pacientes de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (70 %). La media (Desviación Estándar, DE) de la puntuación SALT absoluta al inicio del estudio estaba en el intervalo de 88,3 (16,87) a 93,0 (11,50) en todos los grupos de tratamiento. Entre los pacientes sin AT/AU al inicio del estudio, la media de la puntuación SALT estaba en el intervalo de 78,3 a 87,0. Había una representación de pacientes con AT/AU aproximadamente del 46 % en todos los brazos. La mayoría de los pacientes tenían cejas (83,0 %) y pestañas (74,7 %) anómalas al inicio del estudio en todos los brazos de tratamiento. La mediana de la duración desde el diagnóstico de AA fue de 6,9 años y la mediana de la duración del episodio actual de AA fue de 2,5 años.

Una proporción significativamente mayor de pacientes logró una respuesta SALT ≤ 10 con ritlecitinib 50 mg en comparación con placebo en la semana 24 (valor de $p < 0,005$). La diferencia media a las 24 semanas, frente al placebo (1,5 %) fue mayor para el grupo de 200/50 mg (20 %) en comparación con el grupo de 200/30 mg (11 %), el grupo de 50 mg (12 %) y el grupo de 30 mg (9 %), y estadísticamente significativa en todos los casos (valor de p en todos los casos < 0,005). El efecto del brazo de 10 mg no difirió con respecto al efecto del placebo (diferencia de 0,12). Ver Tabla 2 del Anexo con los datos de eficacia en la variable principal y en las secundarias, de la dosis autorizada de 50 mg. En la semana 24, la proporción de pacientes con SALT ≤ 10 fue mayor en los pacientes que habían recibido una dosis de carga de 200 mg durante 4 semanas que en los pacientes tratados durante 24 semanas sin una dosis de carga: 200/50 mg (22 %) frente 50 mg (14 %). En la semana 48, la proporción de pacientes con SALT ≤ 10 fue similar entre los pacientes que recibieron una dosis de carga de 200 mg durante 4 semanas y los que fueron tratados durante 48 semanas sin una dosis de carga:

200/50 mg (33 %) frente 50 mg (31 %); 200/30 mg (28 %) frente 30 mg (25 %). Por otro lado, aquellos pacientes que cambiaron de placebo a ritlecitinib después de la semana 24 demostraron una respuesta en la semana 48 que fue similar a la de los pacientes en la semana 24 tratados con el mismo régimen desde el inicio (placebo->200/50 mg 25 %, placebo-> 50 mg 14 %, frente a 200/50 mg, 25 % y 50 mg, 14 %).

En lo que se refiere a variables secundarias, una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó una respuesta PGI-C con ritlecitinib 50 mg en comparación con placebo en la semana 24. La diferencia media con respecto al grupo placebo fue en el caso del brazo 200/50 del 43 %, en el brazo 200/30 del 36 %, en el brazo de 50 mg del 40 % y en el brazo de 30 mg del 33 %, en todos los casos de forma estadísticamente significativa en la semana 24. El efecto del brazo de 10 mg no fue muy diferente al observado en el grupo placebo. La proporción de pacientes con respuesta PGI-C fue similar entre los pacientes que recibieron una dosis de carga de 200 mg durante 4 semanas y los que fueron tratados durante 48 semanas sin una dosis de carga.

Además, una proporción significativamente mayor (valor de $p < 0,001$) de pacientes alcanzó una respuesta SALT ≤ 20 con ritlecitinib a las dosis de 200/50 mg, 200/30 mg, 50 mg y 30 mg en comparación con placebo en la semana 24 (la diferencia media fue del 28,34 %, 20,15 %, 21,43 % y 12,29 % respectivamente). En la semana 24, la proporción de pacientes con SALT ≤ 20 fue mayor en los pacientes que habían recibido una dosis de carga de 200 mg durante 4 semanas que en los pacientes tratados durante 24 semanas sin una dosis de carga: 200/50 mg (31 %) versus 50 mg (23 %); 200/30 mg (22 %) versus 30 mg (14 %). Aquellos pacientes que, por diseño, cambiaron de placebo a ritlecitinib después de la semana 24 mostraron una respuesta promedio SALT ≤ 20 en la semana 48 que fue similar a la de los pacientes en la semana 24 tratados con el mismo régimen desde el principio (placebo->200/50 mg 35 %, placebo -> 50 mg 19 % frente a 200/50 mg 31 %, y 50 mg 23 %).

Se observaron mejoras en la reaparición de las cejas (EBA) en la semana 24 con todas las dosis (200/50 mg (34 %), 200/30 mg (25 %), 50 mg (29 %), y 30 mg (17 %) frente al grupo placebo (4,7 %)). En la reaparición de las pestañas (ELA), los datos reflejaron la misma tendencia (200/50 mg (30 %), 200/30 mg (21 %), 50 mg (29 %), y 30 mg (26 %) frente al grupo placebo (5 %)). En ambos casos, en la semana 48, la proporción de pacientes con respuesta EBA o ELA fue similar entre los pacientes que recibieron una dosis de carga de 200 mg durante 4 semanas y los que fueron tratados durante 48 semanas sin una dosis de carga. En los pacientes que habían recibido placebo durante las primeras 24 semanas, después de la transición al tratamiento activo (placebo->200/50 mg; placebo->50 mg), la proporción de pacientes con respuesta EBA/ELA aumentó de la semana 24 a la semana 48.

La impresión de mejora informada por el paciente (definida como lograr una puntuación de 0 [sin pérdida de pelo] o 1 [poca pérdida de pelo]) en cada uno de los ítems de pérdida de pelo de 1 a 4 de la AAPPO (cuero cabelludo, cejas, pestañas, vello corporal) se evaluó en los pacientes con una puntuación inicial de 2 a 4 (que indica pérdida de pelo de moderada-completa). Hasta la semana 24, la mejora se reportó en todos los brazos de tratamiento frente al brazo de 10 mg y el del placebo. En los pacientes que habían recibido placebo, y que después recibieron el tratamiento activo, la proporción de pacientes con mejoría en los ítems 1 a 4 de la AAPPO aumentó de la semana 24 a la semana 48. En la AAPPO, el cambio medio por mínimos cuadrados en las puntuaciones con respecto a los dominios "*Síntomas Emocionales*" y "*Limitaciones de Actividad*" las diferencias fueron modestas en todos los brazos, y no hubo diferencias entre ningún brazo de tratamiento activo y placebo.

Con respecto a los resultados de mantenimiento de la eficacia, desde la semana 24 a la semana 48, la proporción de pacientes con una respuesta en SALT ≤ 10 , respuesta PGI-C o SALT ≤ 20 aumentaron de forma estadísticamente significativa (valor de $p < 0,005$). Para SALT ≤ 10 , respuesta PGI-C y SALT ≤ 20 , a la dosis de 50 mg, se pasó de 13 % a 31 %, de 49 % a 56 %, y de 23 % a 43 % entre la semana 24 a la 48, respectivamente. En las variables EBA y ELA también se observaron aumentos adicionales en la semana 48. Ver Figura 1 del Anexo.

Los efectos del tratamiento en la semana 24 en los subgrupos (edad, sexo, raza, región, peso, duración de la enfermedad desde el diagnóstico, duración del episodio actual, tratamiento farmacológico previo) fueron consistentes con los

resultados en la población general del estudio, en lo referente a los criterios de valoración $SALT \leq 10$ y PGI-C, en particular a la dosis de 50 mg. Los efectos del tratamiento en la semana 24 en $SALT \leq 10$ en el subgrupo de AT/AU fueron menores en comparación con el subgrupo sin AT/AU, pero a favor de ritlecitinib y con IC que solapaban en ambas poblaciones. En el subgrupo "*Duración de AA desde el diagnóstico de la enfermedad*" la diferencia entre ritlecitinib y placebo no fue significativa para el resultado estricto $SALT \leq 10$ en la semana 24.

Los efectos del tratamiento en la semana 24 en 105 adolescentes entre 12 años y menores de 18 años de edad, fueron consistentes con los resultados en la población general del estudio, no se llevaron a cabo estudios por separado en adolescentes. Todos los adolescentes fueron reclutados fuera de la U.E., pero no hubo diferencias entre los adolescentes de fuera de la U.E., los adultos de fuera de la U.E., y los adultos europeos. El solicitante ha realizado un ejercicio de extrapolación aceptable y se puede suponer que la fisiopatología de la AA no es diferente en adolescentes que en adultos. El análisis del estudio principal muestra que los efectos sobre $SALT \leq 10$ y PGI-C en adolescentes están de acuerdo con los hallazgos en adultos ex-U.E. y adultos de la U.E. y están respaldados por la similitud en la respuesta en $SALT \leq 20$, y en los estudios de dosis-respuesta para $SALT \leq 10$ en la semana 24 entre adolescentes y adultos. Además, la puntuación SALT absoluta disminuye de manera similar en adolescentes en comparación con los adultos hasta la semana 48 y más a partir del mes 24 (según los datos de la cohorte de los estudios combinados *B7981015*, que es el estudio principal donde se evaluó eficacia y seguridad, y el estudio *B7981032*, con únicamente los datos de seguridad). Por tanto, se considera que los efectos en los adultos pueden generalizarse a los adolescentes de la U.E. En este sentido, cabe mencionar que la EMA ha concedido al Titular de Autorización de Comercialización (TAC) un aplazamiento para presentar los resultados de los EC en la población pediátrica con AA.

Resultados estudios de soporte

Se dispone de datos de soporte de varios EC adicionales que proporcionan información sobre la duración del tratamiento y el momento más idóneo para la suspensión del mismo en caso de pacientes no respondedores. Además, el TAC ha realizado un estudio de preferencia en pacientes con AA.

○ Datos sobre la duración del tratamiento:

1. Dada la escasez actual de datos, no se puede establecer de forma precisa, la duración del tratamiento de los respondedores con ritlecitinib, sin embargo, no parece que desaparezca con un tratamiento de al menos 24 meses. Los datos del estudio principal han sido confirmados a través de varios estudios de soporte. Según los datos actualizados del estudio *B79810037, ALLEGRO-2a*, (estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, en paralelo y controlado por placebo) que tuvo una duración de 9 meses (36 semanas), se observó una mejora con respecto al placebo según avanzaba el tiempo de tratamiento (entre el mes 0, y el 3, 6 y 9 respectivamente).
2. Por otro lado, se han obtenido los resultados preliminares del estudio *B79810032, ALLEGRO-LT* ⁽³⁶⁾. Se trata de un estudio de fase 3, abierto, multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de ritlecitinib en adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad, con un periodo de extensión abierto de 36 meses. Este estudio incluyó pacientes que procedían de los EC *B7981005* y *B7981015*, y recibieron 50 mg de ritlecitinib de forma abierta durante 36 meses, y pacientes *de novo* que recibieron una dosis de carga de 200 mg de 4 semanas, seguido de una fase abierta de 50 mg de ritlecitinib durante 35 meses. Las variables principales eran de seguridad, pero también se incluyeron variables de eficacia, y los resultados se consideran descriptivos. Se trata de un estudio que está en curso y que no ha culminado. Los datos preliminares de este estudio en los pacientes que recibieron ritlecitinib, han sugerido que la respuesta $SALT \leq 10$ continuaba creciendo hasta la semana 24, y luego generalmente se mantenía estable entre los meses 30-32.

○ Datos sobre la suspensión del tratamiento:

1. Inicialmente se propuso suspender el tratamiento en pacientes que no mostraran evidencia de beneficio terapéutico después de 48 semanas. Sin embargo, no se dispone de suficientes datos que respalden este criterio de interrupción. Los resultados de la fase simple ciego del estudio *B7931005* han mostrado que el tratamiento adicional en los no respondedores (previamente tratados con ritlecitinib) después de la semana 24 no conducía a una respuesta sustancial. La diferencia con respecto al valor inicial en la puntuación SALT fue de un 7 % más que el placebo (IC 90 %: 0,75; 13) después de 24 semanas adicionales de tratamiento. El número de pacientes analizados fue, sin embargo, muy pequeño (n = 13).
2. Por otro lado, en el estudio *B7981032, ALLEGRO-LT* se evaluó la respuesta de los no respondedores, la probabilidad de no responder (no lograr una reducción de al menos el 30 % desde el inicio en las puntuaciones SALT) durante el período de tratamiento de 18 meses, según el cambio porcentual desde el inicio en una visita anterior (valor predictivo negativo) fue similar entre los 9 y 12 meses (77 % en ambos casos para una mejora porcentual desde el inicio de SALT del 10 % y, del 75 % y 73 % para una mejora porcentual desde el inicio de SALT del 20 %). En base a los resultados de este estudio, se ha propuesto interrumpir el tratamiento tras 9 meses, es decir, tras 36 semanas. En este sentido, suspender ritlecitinib parece conducir a una pérdida de respuesta. Un análisis de simulación (*Group Based Trajectories Modeling*) mostró una predicción de que el 66 % de los pacientes con respuesta $SALT \leq 10$ perderían la respuesta $SALT \leq 20$, y el 70 % perderían la respuesta $SALT \leq 10$ tras 48 semanas de interrupción del tratamiento (después de haber sido tratados con ritlecitinib durante 96 semanas). Sin embargo, tras una interrupción del tratamiento durante 6 semanas, el riesgo de perder la respuesta $SALT \leq 20$ fue bajo, < 5 %.

○ Estudios de preferencia en pacientes: se han llevado a cabo varios estudios con el objetivo de determinar las preferencias de los pacientes y los riesgos máximos aceptables con los inhibidores JAK en el tratamiento de la AA en adultos y adolescentes.

1. Los datos sobre las preferencias de los efectos favorables y desfavorables del tratamiento se obtuvieron del estudio *B7981072*, donde se llevó a cabo un DCE (del inglés, *Discrete Choice Experiment*) en pacientes adolescentes. Los datos sobre los efectos favorables fueron la recuperación del pelo del cuero cabelludo ($SALT \leq 20$) y la recuperación de las cejas (EBA) y las pestañas (ELA), procedentes de los datos de 24 semanas del estudio principal *B7981015*. Para los efectos desfavorables, se tuvieron en cuenta los riesgos a 3 años de enfermedades graves como infecciones, cáncer y coágulos sanguíneos, y se utilizaron tasas de incidencia de exposición a 50 mg en el grupo de exposición total. Según los resultados, el atributo más importante para los pacientes fue la recuperación de la mayor parte o la totalidad del pelo del cuero cabelludo (42 %), que se valoró mucho más que la recuperación de las cejas (12 %) o las pestañas (9,2 %). En el ranking, la recuperación del pelo en el cuero cabelludo fue seguida por el riesgo aceptable de infecciones a 3 años (13 %) y el riesgo de cáncer a 3 años (13 %), mientras que el riesgo de coágulos sanguíneos a 3 años (11 %) se consideró menos importante. Las diferencias entre adolescentes y adultos se probaron con un modelo denominado *Error-Component Multinomial Logit* (ECL) que incluía términos de interacción entre el grupo de edad (adolescente frente adulto) y los distintos niveles de atributos. La posibilidad de obtener pelo en la mayor parte o en todo el cuero cabelludo fue el atributo más importante tanto para adultos como para adolescentes, pero los pacientes adolescentes se preocuparon significativamente más por el beneficio del crecimiento del pelo en el cuero cabelludo que los pacientes adultos (valor de $p < 0,001$). Los pacientes adultos valoraron la opción de "no tratamiento" significativamente más

que los adolescentes (valor de $p < 0,001$), lo que significa que eran más reacios a la carga del tratamiento únicamente por tener que tomar un tratamiento, y no por los beneficios o riesgos que pudiera proporcionar. Los pacientes adultos también eran significativamente más reacios a los riesgos de infecciones graves y coágulos sanguíneos que los adolescentes (valor de $p < 0,001$).

2. Se presentaron también los resultados de una encuesta cuantitativa llevada a cabo con pacientes de Estados Unidos (EE. UU), Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y España, para llevar a cabo un análisis cuantitativo beneficio/riesgo. Las preferencias de los pacientes se obtuvieron mediante un experimento de elección discreta en el que se pidió a los pacientes que eligieran entre dos perfiles de tratamiento hipotético de AA y ningún tratamiento a través de la realización de una serie de preguntas. Ritlecitinib 50 mg presentó una puntuación beneficio/riesgo neto 0,122 mayor que el placebo, por lo que, desde la perspectiva del paciente, el medicamento presentaba un beneficio/riesgo positivo. La mayor contribución positiva a esta diferencia procedió del crecimiento del pelo en el cuero cabelludo (0,168), mientras que la mayor contribución negativa procedió del riesgo de cáncer (-0,126). En las simulaciones que reflejan la incertidumbre en los EC, la probabilidad de que el beneficio neto medio de 50 mg de ritlecitinib una vez al día fuera mayor que el beneficio neto medio del placebo fue del 99,8 %. La probabilidad de elección prevista de cualquier paciente (EE. UU. y U.E., U.E. combinados) con respecto a la dosis de 50 mg de ritlecitinib una vez al día en lugar de ningún tratamiento para la AA fue del 65,9 %. En el estudio de preferencia llevado a cabo en adolescentes, *B7981072*, no se realizó ningún análisis cuantitativo de beneficio/riesgo en adolescentes, en comparación con los adultos. No obstante, los adolescentes, le dieron más valor a la recuperación del pelo del cuero cabelludo y menos (prácticamente ningún) valor al riesgo de infecciones graves y coágulos sanguíneos.

Seguridad

El programa de desarrollo clínico de ritlecitinib en AA fue un programa global que incluyó 21 estudios de fase 1, 4 estudios de fase 2/fase 3 en AA (*B7981015*, *B7981005*, *B7981037*, *B7981032*)⁽³⁷⁾ y 1 estudio de fase 2b en vitíligo (*B7981019*). El estudio sobre vitíligo se consideró relevante para la evaluación de la seguridad en AA debido a las similitudes entre las poblaciones de AA y vitíligo, regímenes de dosificación de ritlecitinib similares a los de los estudios de AA y un seguimiento de seguridad similar en los protocolos de los estudios de vitíligo y AA.

Hubo 4 conjuntos de seguridad para evaluar la seguridad clínica de ritlecitinib: 2 conjuntos (de EC controlados con placebo para AA, o para AA y vitíligo) centrados en el tratamiento controlado con placebo a corto plazo (hasta 24 semanas), 1 conjunto de seguridad centrado en la exposición a largo plazo, hasta 1 año (48 semanas) de tratamiento (*B7981015*) y 1 conjunto que agrupaba a todos los pacientes expuestos, donde había pacientes expuestos a largo plazo (se incluía pacientes del estudio a largo plazo, *B7981032*, *ALLEGRO-L7*). Los datos de los estudios de fase 1 no se agruparon debido a diferencias en el diseño de los estudios, las dosis estudiadas, la corta duración de los estudios y la disponibilidad inconsistente de un comparador de placebo.

En el conjunto de seguridad del pool de estudios controlados con placebo en AA se incluyeron los EA de los estudios *B7981015*, *B7981005*, y *B7981037*, durante un período de exposición de 24 semanas. Un total de 1 630 pacientes fueron tratados con ritlecitinib en estudios de AA controlados con placebo que representan 2 303 pacientes-año de exposición. El conjunto de seguridad estuvo formado por 130 pacientes tratados con 50 mg diarios y 213 pacientes tratados con placebo para evaluar la seguridad de ritlecitinib en comparación con placebo.

Las proporciones de pacientes que interrumpieron permanente o temporalmente el tratamiento debido a EA fueron similares para los grupos de tratamiento y placebo (1,5 % y 10 % en el grupo de 50/50 mg, y 2,3 % y 3,8 % en el grupo de placebo). En todos los regímenes de dosis, el número de interrupciones permanentes fue menor en el grupo de 50/50 mg, pero el número de pacientes con interrupciones temporales fue mayor. La urticaria fue una razón relativamente

común para la interrupción permanente. Otras razones por la que se interrumpió el tratamiento fueron: embarazo, rash, y las desviaciones en los valores de laboratorio (aumento de creatinina fosfoquinasa (CPK, del inglés, *Creatin Phosphokinase*), disminución del recuento de linfocitos, aumento de transaminasas hepáticas), cáncer de mama, insuficiencia respiratoria aguda y neumonía. En el conjunto de seguridad total, la razón más común para la interrupción temporal fue "prueba positiva de SARS-CoV-2". Otros EA que conllevaron a interrupciones temporales fueron dolor, urticaria, vómitos y náuseas, diarrea, desviaciones en los valores de laboratorio e infecciones.

Los EA notificados con mayor frecuencia (2 % en cualquier grupo de tratamiento) en el conjunto de seguridad de estudios controlados con placebo en AA, que ocurrieron con mayor frecuencia (> 1 %) en el grupo de ritlecitinib 50/50 mg que en el grupo de placebo incluyeron: nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza, acné, urticaria, erupción cutánea, dolor abdominal superior, pirexia, foliculitis, prueba positiva de SARS-CoV-2 y Covid-19, mareos y dermatitis atópica. Además, el tinnitus, la gastroenteritis, la nasofaringitis, el aumento de la CPK en sangre y el dolor de espalda fueron más comunes en los grupos de dosis de 50 mg en comparación con el placebo. No se produjeron infecciones del tracto respiratorio inferior ni neumonía en este grupo de seguridad. El patrón de EA fue parecido al obtenido en el conjunto de seguridad con vitiligo, y también ocurrió lo mismo en el conjunto de seguridad de 1 año de exposición. En el EC principal en AA, los EA más frecuentes tras el tratamiento con ritlecitinib 50 mg fueron diarrea (9,2 %), acné (6,2 %), infecciones del tracto respiratorio superior (6,2 %), urticaria (4,6 %), erupción cutánea (3,8 %), foliculitis (3,1 %) y mareo (2,3 %).

Las infecciones, las neoplasias malignas y el cáncer de piel no melanoma (NMSC, del inglés, *Non-Melanome Skin Cancer*), los eventos MACE, los eventos tromboembólicos, los hallazgos neurológicos y los hallazgos audiológicos se manejaron como EA de especial interés.

Descripción de EA seleccionados:

- **Muertes:** no se reportaron muertes en los estudios controlados por placebo en AA o vitiligo, ni en el conjunto de datos de exposición a 1 año. Solo se notificaron tres muertes en el conjunto total de seguridad (por cáncer de mama; por insuficiencia respiratoria aguda y paro cardiorrespiratorio; y por infarto de miocardio grave) en los estudios clínicos llevados a cabo en colitis ulcerosa; y en este caso, se consideraron no relacionadas con el tratamiento.
- **EA graves:** los EA graves más frecuentemente reportados pertenecían al grupo de infecciones e infestaciones, y fueron seguidos por las neoplasias (con respecto a los datos del conjunto de seguridad de seguimiento durante un año). Después de 48 semanas de tratamiento, los 6 EA graves que ocurrieron en el grupo combinado de 50 mg fueron: apendicitis, empiema, sepsis, cáncer de mama y cáncer de mama lobular invasivo, aborto espontáneo y embolia pulmonar.
- **Trastornos neurológicos y audiológicos:** se ha observado distrofia axónica relacionada con ritlecitinib en estudios de toxicidad crónica en perros Beagle. El solicitante realizó pruebas audiológicas en el estudio fundamental 015, el estudio a largo plazo 032 y el estudio de seguridad específico 037 (de neuroaudiometría). Se realizaron mediciones de las fibras nerviosas en el estudio 037. En este estudio se observó que ritlecitinib no presentaba efectos notables sobre el recuento de fibras nerviosas o la inflamación de los axones intraepidérmicos o la integridad de la vía auditiva en el tronco del encéfalo humano. No se notificaron eventos de pérdida auditiva o sordera. En el conjunto de seguridad de EC controlados con placebo de AA, se produjeron parestesia y disestesia en el 1,7 % de los pacientes del brazo combinado de 50 mg, el 1,5 % del brazo de 30 mg, y el 0,9 % del brazo de placebo. La incidencia fue mayor (1,9 %) en el brazo de 200/50 mg. La mayoría de los casos fueron leves y se resolvieron durante el tratamiento. La neuropatía periférica ocurrió en un paciente tratado con 30 mg. El tinnitus surgido durante el tratamiento fue más frecuente en el brazo de 200/50 mg (2,5 %), y menos frecuente en el brazo de 50/50 mg (0,5 %) y, en general, igual de frecuente en el brazo de 50 mg (1,5 %) que en el brazo placebo (1,4 %). La

pérdida auditiva neurosensorial adjudicada se produjo en 1 paciente de cada uno de los brazos de 50 mg, 30 mg y 10 mg de ritlecitinib. En el grupo de exposición del ensayo de un año, la pérdida auditiva neurosensorial adjudicada fue poco frecuente, pero se produjo únicamente en los brazos de dosis más altas: 1 % (n = 3) en el brazo de 50 mg, y 0,8 % (n = 2) en el brazo de 30 mg. En el conjunto de seguridad total, 75 (4,9 %) pacientes del brazo de tratamiento de 50 mg reportaron un evento relacionado con trastornos neurológicos. Se debe suspender el tratamiento si surgen estos síntomas.

- **Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores** (MACE, del inglés, *Major Adverse Cardiovascular Events*): MACE se definió como una combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. No se informó de estos eventos en ninguno de los EC controlados por placebo o en el seguimiento a largo plazo del estudio principal. En el conjunto de seguridad total, se notificaron 3 MACE: 1 infarto agudo de miocardio, 1 ictus isquémico, y 1 muerte súbita cardíaca (insuficiencia respiratoria aguda y parada cardiorrespiratoria).
- **Eventos de tromboembolismo venoso**: hubo 1 paciente que presentó embolia pulmonar en el grupo de exposición total. No hubo casos de TEV profundo. El paciente presentaba factores de riesgo (obesidad mórbida, apnea del sueño y enfermedad cardiovascular, hipertensión, e hiperlipidemia). El paciente fue retirado del estudio.
- **Infecciones**: en los estudios controlados con placebo hasta un máximo de 24 semanas, se notificaron infecciones generales en el 31 % de los pacientes tratados con placebo y en el 33 % de los pacientes tratados con 50 mg de ritlecitinib. En el estudio principal, durante un máximo de 48 semanas, se notificaron infecciones generales en el 51 % de los pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el conjunto de seguridad total, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo, se notificaron infecciones generales en el 45,4 % de los pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve o moderada.

En los estudios controlados con placebo, el porcentaje de pacientes que notificaron una reacción adversa de herpes zóster relacionada con la infección fue del 1,5 % en el grupo de ritlecitinib 50 mg en comparación con 0 en el grupo placebo. Ningún acontecimiento de herpes zóster fue grave. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el conjunto de seguridad total, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo, la tasa de herpes zóster fue de 1,10 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib.

En el conjunto de seguridad de estudios controlados con placebo, no se notificaron infecciones graves en pacientes tratados con placebo o ritlecitinib 50 mg. La proporción y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ritlecitinib 200/50 mg fue del 0,9 %. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el conjunto de seguridad total, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo, la proporción y la tasa de infección grave en los pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib fue del 0,8 %.

- **Infecciones oportunistas**: se han notificado infecciones oportunistas de herpes zóster multidermatómico en 1 paciente tratado con 200/50 mg de ritlecitinib en los estudios controlados con placebo, y en 2 pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib en el conjunto de seguridad integrado.
- **Malignidad (excluyendo NMSC)**: en el conjunto de seguridad de EC controlados con placebo en AA, 1 paciente (0,5 %) en el grupo de 200/50 mg presentó un carcinoma lobular de mama. En el período de seguimiento de un año del estudio principal de AA, 2 (0,8 %) pacientes en el grupo de 50 mg experimentaron cáncer de mama en comparación con ningún paciente en los grupos de 30 mg o 10 mg. En el conjunto de seguridad total, hubo 7 neoplasias malignas (excluyendo NMSC), todas en el grupo de 50 mg (carcinoma de mama lobular (n = 1), cáncer de mama (n = 3), cáncer de testículo (n = 1), cáncer papilar

de tiroides (n = 1) y melanoma maligno (n =1). De estos, 3 eventos fueron considerados relacionados por el tratamiento según el investigador.

- ***NMSC***: en el grupo de EC en AA controlados con placebo, no hubo casos de NMSC (carcinoma de células basales o carcinoma de células escamosas). En el ensayo de vitíligo controlado con placebo, hubo 2 pacientes con NMSC, uno con cada tipo. En el período de seguimiento de un año del ensayo principal no hubo casos de NMSC. En el conjunto de seguridad total hubo 5 (0,3 %) casos con NMSC, todos en el grupo de 50 mg. La ratio de carcinoma de células basales : carcinoma de células escamosas fue de 3 : 2, y está dentro del intervalo esperado para la población general y difiere de lo esperado en una población inmunodeprimida.
- ***Disminución del recuento de linfocitos y plaquetas***: en los estudios controlados con placebo, y en el estudio principal con un período de seguimiento de un año, el tratamiento con ritlecitinib se relacionó con una disminución del recuento absoluto de linfocitos y plaquetas. Los efectos máximos se observaron tras 4 semanas de tratamiento, a partir de la semana 24, el recuento de linfocitos/plaquetas se mantuvo estable con el tratamiento continuado, pero continuó siendo más bajo que los valores iniciales. Entre todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo, se confirmó un recuento absoluto $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en 2 pacientes ($< 0,1 \%$), y un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ en 1 paciente ($< 0,1 \%$), pacientes que habían sido tratados con 50 mg de ritlecitinib.
- ***Aumento de la CPK***: en el conjunto de seguridad de los estudios controlados con placebo se notificó un aumento de CPK en sangre en 2 pacientes (1,5 %) tratados con 50 mg de ritlecitinib. En el estudio principal, con un seguimiento de un año, se notificó un aumento de CPK en sangre en el 3,8 % de los pacientes tratados con ≥ 50 mg de ritlecitinib. Se notificaron elevaciones de CPK > 5 veces el límite superior de la normalidad en 2 (0,9 %) de los pacientes tratados con placebo y en 5 (3,9 %) de los pacientes tratados con 50 mg de ritlecitinib.
- ***Aumento de transaminasas hepáticas***: en el conjunto de seguridad de los estudios controlados con placebo, se notificaron aumentos en los valores de alanina aminotransferasa, ALT y aspartato aminotransferasa, AST ($> 3 \times \text{LSN}$), en 3 pacientes (0,9 %) y 2 pacientes (0,6 %) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib, respectivamente. En el conjunto de seguridad controlado con placebo en AA, los valores iniciales (U/L) de AST y de ALT fueron comparables entre los grupos de ritlecitinib y placebo. Se informó de un EA de hiperbilirrubinemia en 1 (1,6 %) paciente (10 mg), y la prueba de función hepática aumentó en 3 (1,4 %) pacientes. En los datos de seguimiento de un año, hubo algunos casos con enzimas hepáticas elevadas por encima de 2 veces el LSN o más, especialmente en los grupos de dosis más altas.

Seguridad en poblaciones especiales:

- Hay datos limitados en pacientes ≥ 65 años de edad. La proporción de pacientes de edad avanzada > 65 años (n = 30; 2 %) que experimentaron EA, EA graves, y EA que llevaron a interrupciones permanentes fue mayor que la de los adultos. Las infecciones del tracto urinario, las disminuciones en el recuento de linfocitos y las artralgias fueron más comunes en pacientes de edad avanzada en comparación con los adultos < 65 años. No se notificaron eventos de infecciones oportunistas, tuberculosis, MACE o eventos tromboembólicos en esta población. En este sentido, las infecciones son más frecuentes en pacientes mayores y en pacientes con diabetes, y por lo tanto se requiere una especial consideración cuando se traten pacientes mayores con diabetes. En el conjunto de seguridad de EC controlados con placebo en AA, participaron n = 105 adolescentes (15 %), y en el brazo de 50 mg (n = 38), la proporción de adolescentes con al menos 1 EA emergente fue del 79 % (71 % en adultos). No se produjeron EA graves (1,3 % en adultos), hubo un 2,6 % (2,3 % en adultos) de adolescentes que interrumpieron permanentemente el tratamiento debido

a un EA, y un 7,9 % de los adolescentes lo interrumpieron temporalmente (9,4 % en adultos) debido a un EA. No se notificaron EA de herpes zóster, infecciones oportunistas, tuberculosis, MACE, malignidad, eventos tromboembólicos, y eventos audiológicos en adolescentes. Las mediciones de altura y peso en adolescentes en los estudios 015 y 032 no sugirieron desviaciones del crecimiento normal con respecto al estándar en EE. UU. No obstante, como parte de las medidas de prevención de riesgos, se monitorizará el crecimiento de los adolescentes, debido a las distrofias axonales observadas en estudios de toxicidad en perros (20070068 y 20099163).

- **Embarazadas y lactantes:** se informó de 21 casos de exposición a ritlecitinib durante el embarazo: 12 exposiciones maternas y 9 exposiciones de parejas. La tasa de aborto espontáneo en ritlecitinib para todas las pacientes tratadas con cualquier dosis fue del 30 % (3/10), y en las pacientes tratadas con ritlecitinib 50 mg fue de alrededor del 37 % (3/8). Dado que el uso de ritlecitinib 50 mg en el programa clínico (exposición materna y de la pareja) fue muy limitado y que otros JAK autorizados en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos también están contraindicados durante su uso durante el embarazo y lactancia, en este caso también se han indicado como una contraindicación. Además, el solicitante también recomendó un período suficientemente largo sin ritlecitinib antes del inicio del embarazo. En concreto, el solicitante propuso que se aconsejase a las mujeres en edad fértil que utilizaran métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento hasta al menos 1 mes después de la dosis final de ritlecitinib. Se realizará un seguimiento de la toxicidad embriofetal tras la exposición en el útero después de la autorización.

Ritlecitinib, es un inhibidor dual de las quinasas de la familia JAK3 y TEC, y no contiene exactamente el mismo mecanismo de acción que los inhibidores JAK inicialmente autorizados, y se desconoce si la inhibición selectiva de JAK3 puede estar relacionada con las reacciones adversas de la inhibición de JAK que se asocian mayoritariamente a JAK1 y JAK2 (^{38, 39}). En cualquier caso, se deben de seguir las recomendaciones de FT, apartado 4.4. de advertencias y precauciones especiales de empleo de ritlecitinib (³³), sobre todo en lo que respecta a las infecciones graves (incluida la tuberculosis y la reactivación viral, como herpes zóster), neoplasias, eventos MACE y eventos de tromboembolismo. En lo referente a las neoplasias, se dispone de datos clínicos limitados para evaluar la posible relación entre la exposición a ritlecitinib y el desarrollo de neoplasias malignas. Es por ello que se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con ritlecitinib antes de iniciar o continuar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea CPNM o cáncer de cuello uterino. Se recomienda un examen periódico de la piel en pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. Por último, en lo que se refiere al tromboembolismo, ritlecitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo. En pacientes con sospecha de un acontecimiento tromboembólico, se recomienda la suspensión de ritlecitinib y una rápida reevaluación.

Discusión

Ritlecitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la AA grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años. Los datos de eficacia de la autorización proceden mayormente del estudio principal, estudio AA-1, B7981015, un estudio de fase 2b/3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo. Por otro lado, se dispone de los datos adicionales de varios estudios de soporte, principalmente diseñados para demostrar seguridad, pero que también han proporcionado información sobre eficacia a más largo plazo (en particular del estudio B7981032 que es un estudio aún en curso, y de B7981037 que se encuentra finalizado).

El balance beneficio-riesgo se ha probado en una población de pacientes con una edad media de 33,7 años, principalmente adultos (85,4 %), y mujeres (62,1 %), con ≥ 50 % de pérdida del cabello (puntuación SALT ≥ 50) sin indicios de reaparición terminal de cabello en los 6 meses anteriores y con episodio actual de pérdida del cabello ≤ 10 años y ninguna otra causa conocida de pérdida del cabello (como alopecia androgénica o efluvio telogénico). Se incluyó a pacientes que presentaban "AA grave", y aunque no existe una definición universalmente adoptada de esta definición,

también se utilizó para la indicación de baricitib en AA ⁽³⁰⁾. Hubo un elevado porcentaje de pacientes con AA grave de mayor afectación (46 %) que en la práctica clínica habitual, donde estarían menos representados, aproximadamente en un 10 % ⁽⁴⁰⁾. Los pacientes incluidos en los EC proceden de 18 países (europeos y de otras regiones). Sin embargo, ningún dato sugiere diferencias fisiopatológicas en esta enfermedad en lo que se refiere a la raza, por lo que los datos de los pacientes tratados en AA pueden extrapolarse a la población europea y española. La baja proporción de pacientes de edad avanzada (menos del 5 % de la muestra tenían 65 o más años) y la de adolescentes (15 %) puede dificultar la interpretación de la eficacia en estas subpoblaciones, pero los porcentajes son representativos de las cohortes que se suelen incluir en los EC. Además, la eficacia en pacientes adolescentes se determinó en base a una estrategia de extrapolación, y se ha considerado aceptable. Se considera relevante el haber incluido a pacientes con AT y AU.

Los principales criterios de exclusión fueron por motivos de seguridad, entre los que se encuentra presentar enfermedades activas sistémicas que cursasen con pérdida de pelo, enfermedades psiquiátricas, pérdida de la audición en los 5 años previos o repentina, y enfermedades o patologías donde el riesgo de infección podría ser más elevado, así como haber recibido determinados tratamientos sistémicos basados en inhibidores JAK o agentes depletores de linfocitos no selectivos de células B.

En la actualidad, no hay directrices científicas de la EMA disponibles para el desarrollo de tratamientos para la AA. El TAC, realizó uso del asesoramiento científico para el desarrollo de este medicamento en su indicación para AA ⁽³²⁾. El estudio principal presentó un beneficio clínico medido a través de la variable principal $SALT \leq 10$ después de al menos 24 semanas de tratamiento (+24 semanas de extensión), en los pacientes incluidos en los EC con AA grave (pérdida de pelo con una extensión ≥ 50 % del cuero cabelludo), y con un episodio actual de más de 6 meses. El índice SALT se usa ampliamente en EC para evaluar el grado de pérdida de pelo en el cuero cabelludo en AA y ha sido considerado suficiente en un reciente consenso internacional para medir la extensión de la enfermedad en la práctica clínica ⁽⁴¹⁾. Así, la relevancia clínica del parámetro SALT, y la definición del éxito del tratamiento se ha evaluado mediante la correspondiente puntuación $SALT \leq 10$ ⁽²³⁾. Esta variable se considera idónea y lo suficientemente estricta. No obstante, el uso de $SALT \leq 10$ puede implicar que, en aquellos pacientes con una afectación grave y extensa del cuero cabelludo, este resultado pueda ser muy difícil de alcanzar, y, por lo tanto, se podría estar subestimando los resultados. Entre otras cosas, podría ser por eso que los porcentajes de pacientes respondedores observados son bajos. La incorporación de la variable secundaria PGI-C también se considera relevante, ya que es ampliamente utilizada, y los resultados son fácilmente interpretables. Otras variables secundarias evaluadas como $SALT \leq 20$ se consideran menos estrictas, y los resultados en EBA y ELA validados por clínicos son de soporte con respecto a los datos obtenidos en la variable principal.

Si bien a nivel metodológico, se ha considerado válida la utilización del brazo placebo, ya que, en el momento de la realización de los EC, no existían otros medicamentos con autorización en esta indicación, hubiera sido de mayor utilidad de cara al posicionamiento terapéutico, el uso de un brazo control activo para realizar una estimación real del beneficio comparado frente a otros tratamientos utilizados en la práctica clínica. En las formas extensas con pérdida de pelo ≥ 30 %-50 % se recomienda el uso opcional de esteroides e inmunoterapia tópica, así como pulsos orales de prednisona o prednisolona, y/o mantenimiento con triamcinolona con o sin inmunoterapia e inmunosupresores.

La eficacia de ritlecitinib se ha establecido de forma estadísticamente significativa en la variable principal y en la variable secundaria clave. Las respuestas en $SALT \leq 10$ y PGI-C para cada uno de los brazos de tratamiento fueron mayores que las del placebo en la semana 24, con un nivel de significancia de $p < 0,005$, corregido por multiplicidad. La diferencia media (IC 95 %) con placebo fue del 11,9 % (5,4; 18,3) en el grupo de 50 mg para la variable $SALT \leq 10$, y del 40 % (28,9; 51,1) en el grupo de 50 mg para la variable PGI-C. En lo que respecta a otras variables secundarias, en $SALT \leq 20$, todos los brazos de tratamiento y dosis fueron estadísticamente significativos frente a placebo, y la diferencia media (IC 95 %) con respecto al placebo fue del 21,4 % (13,4; 29,5) en el brazo de 50 mg. Las respuestas medidas con el criterio $SALT \leq 20$ fueron más elevadas que con $SALT \leq 10$, lo cual es normal, ya que es una medida de crecimiento del cabello menos estricta.

Otras variables estudiadas también demostraron de manera general, la eficacia de ritlecitinib frente a placebo, como $SALT \leq 10$ y $SALT \leq 20$ hasta la semana 48, y mejoras en la reaparición de las cejas y pestañas, así como cambios en cuestionarios PRO. Los cuestionarios PRO son relevantes, sin bien son menos utilizados en la práctica clínica habitual. Los cambios físicos y de apariencia suelen ser un aspecto muy molesto de la condición, y la principal causa de angustia (42, 43, 44). Es por ello que su evaluación por parte del clínico, así como por el propio paciente se consideran muy relevantes ya que se trata de una población joven, y la enfermedad puede tener un gran impacto a largo plazo. Múltiples estudios han demostrado que el deterioro de la calidad de vida y la carga psicológica, son consideraciones importantes para el manejo terapéutico de los mismos (10, 14, 45, 46, 47, 48, 49), ya que por lo general, estos pacientes presentan niveles más altos de ansiedad y riesgo de depresión. Además, el estado depresivo y de ansiedad tiene un posible impacto en otros factores, como el ausentismo laboral y el desempleo (50). Estos pacientes además sufren otros problemas relacionados con el sudor y la regulación de la temperatura corporal. Así, en los EC para AA se evaluó la variable AAPPO, que fue discutida con la agencia americana de evaluación de medicamentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) y se siguieron sus recomendaciones. Se trata de una variable que ha sido validada y que correlaciona muy bien con otras como PGI-S (S, del inglés *Severity*), y la variable que mide el impacto y sintomatología de la AA (AASIS, del inglés *Alopecia Areata Symptoms and Impacts*). Se trata de un cuestionario que evalúa la pérdida de pelo, los síntomas emocionales y las limitaciones en la actividad en una semana, por lo que evalúa un amplio espectro de la carga de la enfermedad. Se observaron mejoras en los ítems referentes a crecimiento del pelo (en distintas localizaciones como cuero cabelludo, cejas, pestañas, y vello corporal) en todos los brazos frente a placebo excepto en la dosis de 10 mg de ritlecitinib. Sin embargo, no se observaron diferencias en el cambio medio por mínimos cuadrados en las puntuaciones con respecto a los dominios “*Síntomas Emocionales*” y “*Limitaciones de Actividad*” entre ningún brazo del tratamiento activo y el placebo, por lo que *a priori*, no se puede establecer ningún beneficio directo en aspectos de la enfermedad relacionados con la calidad de vida y los síntomas emocionales tras el tratamiento con ritlecitinib, aún y a pesar de que los beneficios en el crecimiento del pelo en distintas localizaciones afecten de manera indirecta a estos dominios.

El lugar donde se pierde el pelo es también relevante. Este aspecto no fue evaluado apropiadamente en el EC principal. Puede haber pacientes que no alcancen el nivel de repoblación del cuero cabelludo establecido como respuesta ($SALT \leq 10$), pero que aun así mejoren el crecimiento de pelo en las cejas y pestañas, barba y pelo púbico, y, por tanto, mejoren su calidad de vida, pero la variable $SALT \leq 10$ no recoge la evaluación del crecimiento de todos los tipos de caída de pelo. Un análisis *post hoc* de los datos del estudio ALLEGRO (51), usó un modelo de regresión logística para el tratamiento de los datos y determinó que en los pacientes del estudio principal había 5 tipos diferentes de pérdida de pelo. En función de la localización y la extensión se clasificaron como: (a) sin AT; b) sin AT con moderada afectación fuera del cuero cabelludo; (c) afectación extensa del cuero cabelludo e implicación de cejas y pestañas; (d) AT con afectación moderada fuera del cuero cabelludo; y (e) AU. Tras este análisis se concluyó que, independientemente del perfil de pérdida de pelo, ritlecitinib fue eficaz frente a placebo, en particular para la variable PGI-C y la variable *P-Sat* que mide la satisfacción del paciente sobre la calidad del recrecimiento del pelo tras 24 semanas de tratamiento.

El mantenimiento de la eficacia con ritlecitinib (en el estudio principal) se observó desde la semana 24 hasta la semana 48, ya que la proporción de pacientes con una respuesta en $SALT \leq 10$, respuesta PGI-C o $SALT \leq 20$ generalmente aumentó. Además, se observó que los pacientes que, por diseño, cambiaron de placebo a ritlecitinib después de la semana 24 mostraron una respuesta promedio en la semana 48 ($SALT \leq 10$: 14 %; $SALT \leq 20$: 19 %), que fue similar a la de los pacientes en la semana 24 tratados con la misma pauta desde el inicio ($SALT \leq 10$: 14 %; $SALT \leq 20$: 23 %), y lo mismo ocurrió para la variable PGI-C. Por lo tanto, los datos de la fase de extensión han mostrado que la proporción de pacientes con una puntuación $SALT$ continúa aumentando más allá de las 24 semanas de tratamiento con 50 mg de ritlecitinib. Esta noción se ve corroborada aún más por los estudios de apoyo B7981037 y B7981032. En el estudio B7981037, la diferencia entre ritlecitinib y placebo en la respuesta a $SALT$ aumentó aún más entre los 6 y 9 meses. Los resultados preliminares del estudio abierto B7981032, ALLEGRO-LT, en el grupo de transferencia (es decir, el grupo de pacientes que ya habían recibido ritlecitinib en el estudio B7981015 o B7931005) han sugerido también que el número de pacientes

respondedores con $SALT \leq 10$ continúa aumentando hasta los 15-18 meses. A partir de los resultados del análisis de simulación y los datos del estudio de soporte *B7981032*, parece que el tratamiento no se debería de detener en caso de una buena respuesta, ya que sino se perdería respuesta, lo cual es esperado dada la fisiopatología de la AA. No obstante, la relación beneficio-riesgo del tratamiento debe reevaluarse periódicamente y de forma individual. Con baricitinib, también se proporcionaron subestudios de interrupción y reducción de dosis, y se llegó a la misma recomendación ⁽³⁰⁾.

En los estudios realizados en AA con otros tratamientos y con menos seguimiento, aparentemente no existen recaídas, no obstante, estudios de seguimiento a largo plazo (de hasta 20 años) han demostrado una elevada tasa de recaídas en esta enfermedad. En general, la tasa de incidencia global de recaídas notificada en estos casos es del 85 %, y prácticamente del 100 % en pacientes cuando los pacientes son monitorizados durante 20 años ^(52, 53). Además, en un estudio retrospectivo reciente ⁽⁵⁴⁾ se observó que la frecuencia de recaídas y la gravedad de la enfermedad disminuyen según el comienzo de la enfermedad empieza a edades más avanzadas. Como consecuencia, también la duración de los períodos de remisión es mayor según la edad. Teniendo todo esto en cuenta, aunque el seguimiento de 48 semanas se considera adecuado (y ha sido complementado por los estudios de soporte) es imprescindible el seguimiento a largo plazo debido al elevado porcentaje de crecimiento espontáneo descrito en la literatura (50 % dentro del primer año) y recaídas meses o años después de la remisión. Por lo tanto, los resultados de eficacia a largo plazo (en particular del estudio de fase 3, *B79810032, ALLEGRO-L1*) se consideran relevantes ya que son muy importantes para la evaluación de la eficacia.

En este sentido, a pesar de que los resultados en la variable principal fueron estadísticamente significativos en los brazos de tratamiento con ritlecitinib en comparación con el brazo placebo, el porcentaje de no respondedores para la variable principal fue muy elevado, del 86,6 % en el grupo de ritlecitinib 50 mg (siendo del 98,5 % en el grupo placebo). Estos resultados podrían indicar que otros mecanismos de acción diferentes a la inhibición de la vía/s JAK3/TEC están implicados en el desarrollo de la AA, y/o que existe una respuesta o inhibición insuficiente de estas vías utilizando este inhibidor, y/o que es necesario un tiempo de tratamiento superior a 24 semanas (ya que el porcentaje de respondedores a las 48 semanas fue mayor en la mayoría de variables principales). En el caso de $SALT \leq 10$ el porcentaje de no respondedores disminuyó a un 69 % a las 48 semanas. Resultados similares se observaron en los estudios llevados a cabo con baricitinib, aunque en este caso, se trataba de un inhibidor específico de las quinasas JAK1/2, y el mecanismo de acción es diferente en cuanto a la vía JAK se refiere. En el estudio *B7981032* también se evaluó la respuesta de los no respondedores, y se propuso interrumpir el tratamiento tras 9 meses, es decir 36 semanas.

Con respecto a los subgrupos, el tratamiento con 50 mg de ritlecitinib dio lugar a una mayor proporción de pacientes con respuesta $SALT \leq 10$ y de respuesta PGI-C frente al placebo en la mayoría de los subgrupos, incluidos los pacientes con AT/AU y los adolescentes. En este sentido, las respuestas $SALT \leq 10$ y PGI-C fueron similares en el brazo de ritlecitinib 50 mg en comparación con placebo en adolescentes ex-U.E., adultos ex-U.E. y adultos de la U.E.

El diseño del estudio principal como estudio de búsqueda de dosis se ha considerado aceptable, aunque el número de pacientes en cada brazo de tratamiento fue relativamente bajo. Debido a la diferencia en el diseño entre el estudio principal y los de soporte, no se pudo realizar un análisis conjunto de eficacia. La dosis de 50 mg fue seleccionada de manera preferente frente al régimen de 200/50 mg debido a que, a pesar de las mayores eficacias demostradas con la dosis de carga, se ha observado también que el efecto de la dosis de carga disminuye con el tiempo. Además, también se observaron varios EA graves con la dosis 200/50 mg, como infecciones y malignidad con esta dosis, eventos que se observaron con menores frecuencias a la dosis de 50 mg (aunque la casualidad no ha podido ser demostrada). La razón más importante para escoger una dosis más baja (de 30 mg en vez de 50 mg) vendría dada por el riesgo de EA con ritlecitinib, principalmente infecciones, en una población vulnerable, como los ancianos, si bien es cierto, que en mayor medida no es la población objetivo de este medicamento, por lo que la dosis de tratamiento establecida ha sido la de 50 mg. En cualquier caso, la dosis diaria de 50 mg ha probado su eficacia y se ha confirmado mediante la dosis de 200/50 mg. Con baricitinib, la dosis estandarizada fue de 4 mg, si bien por razones seguridad en poblaciones vulnerables (para

pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna, para pacientes ≥ 65 años de edad y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes) se estableció la dosis de 2 mg, y también como terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes que habían alcanzado un control de la enfermedad ⁽³¹⁾, por lo que se buscó también, en base a un principio de precaución, establecer a largo plazo, la mínima dosis eficaz.

Cabe mencionar que el estudio de soporte que presentó el TAC permite conocer los riesgos que la población afectada con AA estaría dispuesta a asumir. Los estudios de preferencia de pacientes están metodológicamente bien realizados. Las muestras de adultos y adolescentes se consideran representativas de la población objetivo. Se considera que las probabilidades de efectos favorables son realistas, aunque el efecto del tratamiento con ritlecitinib no se había completado en la semana 24, ya que el efecto aumentaba hasta la semana 48. Y las estimaciones de riesgo de efectos desfavorables están respaldadas, aunque el tamaño del riesgo aún es incierto debido a las bajas frecuencias y al período relativamente corto de observación de un medicamento que requiere tiempos de exposición muy prolongados. Los resultados de la encuesta a adolescentes (*B7981072*), donde se llevó a cabo un DCE y los resultados de la encuesta cuantitativa, determinaron el elevado valor que los pacientes con AA grave otorgan al crecimiento del pelo del cuero cabelludo, si bien la diferencia en el balance beneficio/riesgo de 0,12 y la probabilidad de elección prevista del 65,9 % son probablemente bajas, aunque la relación beneficio/riesgo neta para ritlecitinib 50 mg, en comparación con ningún tratamiento, es positiva desde la perspectiva del paciente. Estos resultados indican, por un lado, la necesidad terapéutica que tiene esta población, y, por otro lado, el perfil de seguridad tan complejo que presentan los inhibidores de quinasas Janus, perfil de seguridad que, por lo tanto, debe abordarse y monitorizarse exhaustivamente.

Con respecto a los datos de seguridad, la exposición en los estudios de fase 2/3 supera las expectativas normales de 100 pacientes (tanto para adolescentes como para adultos) expuestos durante > 1 año y se alinea con una cantidad de 1000-1500 pacientes que deberían estar expuestos (según las recomendaciones de la guía ICH E1 ⁵⁵), por lo que la base de datos de seguridad es lo suficientemente grande. Se ha considerado aceptable la agrupación de datos de los pacientes tratados con 200/50 mg y con la posología propuesta de 50/50 mg. Sin embargo, el conjunto de datos se considera demasiado limitado para los EA graves poco frecuentes, en particular para los considerados efectos de clase de los inhibidores JAK (como MACE, TEV, neoplasias malignas, e infecciones graves). Además, la base de datos puede ser insuficiente para el seguimiento de potenciales efectos desfavorables a largo plazo sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y neurotoxicidad.

Los problemas de seguridad observados tras el tratamiento con ritlecitinib son consistentes con lo ya observado con otros inhibidores de quinasas Janus ^(56, 57). El perfil es favorable en el corto plazo, pero no está exento de incertidumbre para el tratamiento crónico a largo plazo. Los EA más frecuentes en el grupo de ritlecitinib 50 mg incluyeron: nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza, acné, urticaria, sarpullido, dolor abdominal superior, pirexia, foliculitis, prueba positiva de SARS-CoV-2 y Covid-19, mareos y dermatitis atópica. Además, el tinnitus, la gastroenteritis, la nasofaringitis, el aumento de la CPK en sangre y el dolor de espalda fueron numéricamente más comunes en los grupos de dosis de 50 mg en comparación con el placebo. No se produjeron infecciones del tracto respiratorio inferior ni neumonía. En los datos de exposición de un año, la diarrea, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, mareos, acné y urticaria y pirexia fueron más frecuentes en los grupos de dosis de 50 mg. Por otro lado, a excepción de las infecciones, hubo muy pocos eventos de MACE, malignidad y NMSC tras el tratamiento con ritlecitinib. Los EA graves más frecuentemente reportados han sido del grupo de infecciones e infestaciones, seguido por las neoplasias. No se notificaron muertes durante el desarrollo clínico específico en AA. Ritlecitinib presenta un mecanismo de acción de inhibición dual JAK3/TEC, y se considera conveniente seguir las recomendaciones de FT, apartado 4.4. de advertencias y precauciones especiales de empleo de ritlecitinib ⁽³³⁾, sobre todo en lo que respecta a las infecciones graves (incluida la tuberculosis y la reactivación viral, como herpes zóster), neoplasias, eventos MACE y eventos de tromboembolismo. Con respecto a los eventos neurológicos y audiológicos, se ha observado distrofia axónica relacionada con ritlecitinib en estudios de toxicidad crónica en perros Beagle, con márgenes de seguridad bajos con respecto a la exposición clínica, y como la exposición acumulada pudo ser un determinante relevante de neurotoxicidad en el estudio *20099613*, no se

ha podido excluir un riesgo en pacientes. Sin embargo, en el estudio de seguridad 037, no se observaron diferencias entre el grupo de ritlecitinib y el grupo de placebo durante 9 meses, si bien es cierto que en el conjunto de seguridad de EC controlados por placebo en AA, se produjo algún caso de parestesia y disestesia, y de pérdida auditiva neurosensorial, sin poder demostrar una relación causal directa con el tratamiento. En este sentido, estos eventos aparecen en la FT como una advertencia y se llevará a cabo un seguimiento de los posibles casos de neurotoxicidad tras la autorización del medicamento.

Los pacientes de AA incluidos en los ensayos son pacientes jóvenes (33,7 años) y sin comorbilidades, por ello se deberá de reevaluar siempre el balance beneficio/riesgo para evitar una exposición prolongada a potenciales EA y riesgos en esta población. Además, se espera que, en un futuro, tras el tratamiento de un mayor número de pacientes y a más largo plazo, los EA poco frecuentes puedan detectarse.

La proporción de pacientes de edad avanzada de > 65 años que experimentaron EA, EA graves, y EA que llevaron a interrupciones permanentes fue mayor que la de los adultos. En particular, las infecciones del tracto urinario, la disminución del recuento de linfocitos y las artralgias fueron más comunes en pacientes de edad avanzada en comparación con adultos < 65 años. Sin embargo, hay datos limitados en esta población (2 % de la población total incluida en los EC), de acuerdo a la propia fisiopatología de la enfermedad, pero este hecho limita la interpretación del perfil de seguridad del medicamento. Lo mismo ocurre con los pacientes adolescentes (15 % de la población) cuyos datos son limitados. Sin embargo, en esta población, no se informó sobre EA graves, y hubo menos interrupciones permanentes y temporales debidas a EA. En ambas poblaciones no se notificaron infecciones oportunistas, tuberculosis, MACE o eventos de TEV. En los adolescentes, además no se notificó ningún EA de herpes simple, o eventos audiológicos, o desviaciones del crecimiento normal. Esto es relevante, porque según los datos no clínicos y clínicos, ciertos inhibidores JAK pueden tener efectos sobre el hueso, su desarrollo (peso, altura y fracturas), y regeneración en adultos, aunque existe mucha variabilidad en la sintomatología en función del inhibidor, con incluso resultados contradictorios (31, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64). Durante el desarrollo clínico se generaron pocos datos del uso de ritlecitinib 50 mg por exposición materna o de la pareja. Como otros inhibidores de quinasas Janus autorizados en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos están contraindicados para su uso durante el embarazo, el embarazo y la lactancia se consideran contraindicaciones durante el tratamiento y hasta un mes antes del embarazo. Además, el solicitante también recomendó un período suficientemente largo sin ritlecitinib antes del inicio del embarazo. Y se realizará un seguimiento de la toxicidad embriofetal tras la exposición en el útero tras la autorización.

Dado que el curso de la AA puede ser bastante impredecible, las recaídas que se alternan con remisiones espontáneas y episodios de regeneración del cabello pueden no atribuirse fácilmente a la eficacia de un tratamiento específico, sino más bien al curso natural de la enfermedad, o incluso a un efecto placebo, lo cual supone un problema a la hora de evaluar la eficacia de un tratamiento y posicionarlo adecuadamente. Si bien es cierto que, en los pacientes graves, según los datos publicados, el porcentaje de respuesta podría ser en mayor medida debido al tratamiento, más que a una remisión espontánea.

En AA, hasta la autorización de baricitinib y del medicamento objeto de evaluación, ritlecitinib, no existía ningún tratamiento autorizado para esta indicación, y pocos tratamientos se habían sometido a EC Aleatorizados (ECA) y, a excepción de la inmunoterapia de contacto, existían pocos datos publicados con resultados a largo plazo (65). Además, ritlecitinib es el único medicamento autorizado en AA con resultados de EC en pacientes adolescentes.

El algoritmo de tratamiento es diferente en función de la edad y del área afectada, tal y como se ha recogido en las distintas guías terapéuticas y revisiones mencionadas en la introducción. La recomendación, en adultos, con una afectación mayor del 30 % de la superficie con alopecia (en general la AA grave presenta una afectación de al menos el 50 % de la superficie), es de realizar un uso de corticoesteroides tópicos (como clobetasol propionato), pero no existen datos de su uso a largo plazo. Los corticoesteroides intralesionales (con acetato de triamcinolona en el interior de las lesiones),



estimulan el crecimiento en el lugar de inyección, pero el efecto es temporal, durando muy pocos meses. La inmunoterapia de contacto (con difenciprona) es el tratamiento mejor documentado, requiere múltiples visitas al hospital y estimula el recrecimiento del cabello al menos en el 54,5 % de los pacientes tratados, con respuestas completas del 32,3 % en los pacientes con AU o AT ⁽⁶⁶⁾. Es el único tratamiento que, hasta hace poco resultaba efectivo en AU o AT, aunque la tasa de respuesta era baja. Puede provocar EA como inflamación local, pero los EA graves son raros. Los tratamientos sistémicos también son utilizados, con corticoesteroides en pulsos o de forma continuada, y ciclosporina u otros inmunosupresores (como azatioprina, metotrexato, o sulfasalazina), pero generan muchos EA (nefrototoxicidad) porque no son tratamientos dirigidos, y no existen suficientes datos de su eficacia. No obstante, ninguno de estos tratamientos sistémicos ha sido estudiado en ECA. Solo existe un estudio controlado con placebo que incluyó 43 pacientes aleatorizados a tratamiento con pulsos de 200 mg de prednisolona oral (n = 23) o placebo (n = 20) una vez a la semana durante 3 meses ⁽⁶⁷⁾. La duración total del estudio fue de 6 meses; los tres primeros meses de tratamiento y los tres meses siguientes de observación. Se observó un recrecimiento significativo en 8 pacientes del grupo de prednisolona (34,78 %), aunque dos de los respondedores recayeron durante el periodo de observación. La fotoquimioterapia o PUVA oral tiene eficacia variable, representando una alternativa prometedora para el tratamiento de la AT y AU (en un ECA, el 45 % de los pacientes presentó un recrecimiento mayor del 80 % de las áreas afectadas a los 6 meses del tratamiento), siendo uno de los principales problemas el que se debe de exponer todo el cuerpo. No obstante, en este caso la evidencia disponible de este tratamiento es también limitada ⁽⁶⁸⁾.

Debido a que existen varias vías inmunitarias sobreexpresadas en AA, tiene mucho interés el uso de terapias dirigidas. Así, se han probado distintas terapias que han sido autorizadas en otras enfermedades dermatológicas ⁽⁶⁹⁾. Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal (AcMo) aprobado en psoriasis y dirigido contra IL-12/IL-23 fue probado en AA pero no logró inducir la regeneración del cabello ^(70, 71). Dupilumab, un AcMo frente el receptor de IL-4 autorizado en dermatitis atópica, ha demostrado su eficacia en pacientes con AA que presentaban dermatitis atópica concomitante, no obstante, la interrupción del tratamiento daba lugar a recaídas ^(72, 73, 74, 75). Se han notificado mejoras con el ácido fumárico, cuya función es inhibir la célula T mediante la inhibición de citoquinas INF- γ , IL-2, IL-12 y TNF- α ⁽⁷⁶⁾. Y existen otras terapias, como por ejemplo la IL-2, cuya eficacia aún no se ha podido confirmar ^(77, 78). El uso de inhibidores de la fosfodiesterasa en modelos animales ha sido prometedor, pero en los EC en humanos no se han podido confirmar esos buenos resultados ^(79, 80, 81, 82).

Como la respuesta inmune esta mediada principalmente a través de citoquinas proinflamatorias, la modulación de la vía JAK/STAT constituye una de las aproximaciones más atractivas, en consecuencia, se han probado múltiples inhibidores de quinasas Janus vía tópica o vía oral ⁽⁸³⁾. La eficacia de las formulaciones tópicas en el recrecimiento del pelo en cuero cabello es muy limitada, tofacitinib (inhibidor JAK 1/2/3) ^(84, 85), ruxolitinib (inhibidor JAK1/2) ^(86, 87) y delgocitinib (inhibidor pan-JAK) (National Clinical Trial NCT02561585), han reportado resultados deficientes e incongruentes ⁽⁸⁸⁾ con algo de eficacia en la inducción de crecimiento de cejas y pestañas ^(89, 90). En una revisión sistemática y metaanálisis, se observó que la administración oral de distintos inhibidores JAK (baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib) presentaba una respuesta cuatro veces mejor en comparación con la aplicación tópica ⁽⁹¹⁾. Esto puede indicar que la penetración de los inhibidores tópicos en la dermis es insuficiente. En este metaanálisis, se observó que la eficacia era independiente del nivel de gravedad SALT, duración del episodio de AA y características demográficas.

Entre los primeros inhibidores JAK que se probaron por vía oral se encuentran, tofacitinib, ruxolitinib, y baricitinib. Existen varios artículos de casos clínicos donde se describen los beneficios de tofacitinib, prescrito previamente en pacientes que tenían enfermedades inflamatorias dermatológicas concomitantes, y donde la interrupción del tratamiento provocaba de nuevo la reaparición de la alopecia ^(92, 93, 94, 95, 96, 97). Tofacitinib en pacientes con AA grave condujo a una mejora de la puntuación SALT (\geq de 50 % en el 32 % de pacientes) ⁽⁹⁸⁾. Sin embargo, la duración media de la respuesta hasta la recurrencia de la enfermedad después de la suspensión del tratamiento fue de 8,5 semanas. En otro estudio retrospectivo, el 77 % de los respondedores parciales lograron una respuesta clínica, con 58 % de los pacientes logrando un cambio en la puntuación SALT superior al 50 % después de 4 a 18 meses de tratamiento. Tofacitinib fue bien tolerado



y no se registraron EA graves ⁽⁸⁾. Con ruxolitinib, el 75 % de los pacientes logró una respuesta, con una mejora en la puntuación media SALT inicial que disminuyó del 65,8 % al 7,3 % (un recrecimiento medio del 92 %) después de 6 meses de tratamiento. Sin embargo, la respuesta había disminuido por completo 3 semanas después de la suspensión del tratamiento ⁽⁹⁹⁾. Con baricitinib, el porcentaje de pacientes que alcanzó una puntuación SALT de ≤ 20 en la semana 36 fue significativamente mayor en los grupos de 2 mg y 4 mg de baricitinib frente a placebo, en los pacientes respondedores (19,7 % y 34 % respectivamente), y la diferencia de proporciones frente a placebo fue del 15,6 % y 29,9 %. Baricitinib es el único medicamento que dispone de un ECA y autorización en esta indicación ⁽³⁰⁾.

Se han desarrollado otros inhibidores más dirigidos ^(100, 101, 102), de los que se podría suponer una ventaja selectiva a nivel farmacológico, aunque estas diferencias no se han reconocido formalmente. En esta generación de inhibidores se encuentran ritlecitinib (inhibidor JAK3/TEC), el cual es el medicamento objeto de evaluación en este IPT, brepocitinib (inhibidor JAK1 y Tyk2) ⁽¹⁰³⁾, y deuruxolitinib, CTP-543 (inhibidor JAK1/2) ⁽¹⁰⁴⁾. En el EC de fase 2a con brepocitinib, que también incluyó pacientes tratados con ritlecitinib, el cambio medio por mínimos cuadrados en la semana 24 en el índice SALT desde el inicio fue del 31,1 % para ritlecitinib y del 49,2 % para brepocitinib (de forma estadísticamente significativa frente al placebo). De la misma manera se alcanzaron respuestas SALT ₃₀ en el 50 % de los pacientes que recibieron ritlecitinib y el 64 % de los pacientes que recibieron brepocitinib frente al 2 % en el placebo. En el grupo de brepocitinib se notificaron dos EA graves de rabdomiolisis. En lo que se refiere al EC de fase 2 con CTP-543. Con la dosis de 8 mg dos veces al día, y a la dosis de 12 mg dos veces al día, se observaron diferencias estadísticamente significativas frente al placebo desde el inicio hasta la semana 24 en el porcentaje de pacientes con una reducción relativa ≥ 50 % en la puntuación SALT (9 % placebo, 47 % 8 mg y 58 % 12 mg día). Los tres inhibidores compartieron un perfil de seguridad similar. Por lo tanto, a pesar de los aparentemente satisfactorios datos de los otros inhibidores más dirigidos, con varias dianas, el único tratamiento que ha alcanzado la autorización de comercialización de esta familia de inhibidores ha sido ritlecitinib, el resto aún no se encuentra disponible en esta indicación.

Aunque una comparación indirecta de los resultados de los estudios principales de los dos inhibidores JAK disponibles y autorizados (JAK1/2 en el caso de baricitinib y JAK3/TEC en el caso de ritlecitinib) tampoco está exenta de sesgos, se puede observar que los resultados en las variables SALT ≤ 10 y SALT ≤ 20 , así como los resultados PRO y CRO en el crecimiento de cejas y pestañas en comparación con el placebo se asemejan con ambos tratamientos. Ambos tratamientos comparten un perfil de seguridad parecido, y las diferencias observadas, como por ejemplo las diferencias en los EA de clase de los inhibidores JAK, deberán de ser evaluadas por el médico prescriptor en función de las características del paciente.

En este sentido, existen varias revisiones sistemáticas ^(105, 106) y metaanálisis ^(107, 108, 109, 110, 111, 112) que han evaluado de forma indirecta algunos de los medicamentos en desarrollo o fuera de FT para el tratamiento de la AA.

En el metaanálisis de *Gupta et al.* ^(107/107) se evaluaron distintas monoterapias en AA. En AA moderada-grave, los medicamentos que presentaron una mejor puntuación de superficie bajo la curva acumulada (SUCRA, del inglés, *Surface Under the Cumulative RAnking curve*) fueron inmunoterapia con difenilciproa, láser, minoxidil tópico, corticoides tópicos, dibutilester del ácido escuárico, y tofacitinib tópico. En este metaanálisis no se incluyó el tratamiento oral con inhibidores JAK.

El metaanálisis de *Fukumoto et al.* ⁽¹⁰⁸⁾ incluía tanto tratamientos en monoterapia como terapias combinadas. Este metaanálisis reveló la eficacia significativa del tratamiento de corticoides intralesionales y tópicos, y minoxidil tópico en comparación con ningún tratamiento para la AA. En análisis secundarios, en lo que se refiere al tratamiento con inmunoterapia, dibutilester del ácido escuárico fue mejor que difenilciproa tópica. La tasa más alta de éxito del tratamiento en el análisis principal en comparación con "ningún tratamiento" fue el de la pentoxifilina con corticoides tópicos, pero no fue superior significativamente a otros tratamientos (pentoxifilina sola, calcipotriol tópico con rayos UVB, calcipotriol tópico, corticoides intralesionales, corticoides sistémicos, minoxidil más corticoides tópicos, bimatoprost tópico, fotoquimioterapia y tofacitinib, ya que estos tratamientos presentaban también una muy buena

tasa de éxito). Dentro de los inhibidores de quinasas Janus, solo se incorporó al metaanálisis el efecto de tofacitinib, por lo que no se puede generalizar el efecto a todos los inhibidores de quinasas Janus, sino simplemente tener en cuenta el efecto de tofacitinib.

El metaanálisis de *Yu et al.* ⁽¹⁰⁹⁾ evaluó la eficacia del tratamiento con tofacitinib o ruxolitinib oral, tratamientos que hasta la fecha no han sido autorizados en AA, y se han utilizado como medicamentos fuera de FT. Se evaluó la eficacia en 346 pacientes de 12 estudios, 288 habían recibido tofacitinib oral y 58 ruxolitinib oral. Se evaluó la eficacia SALT₅₀, la frecuencia de EA y la recurrencia después del tratamiento de 12 estudios. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia (con los dos tratamientos la tasa de respuesta fue del 66 %), y el perfil de seguridad era muy parecido, además los pacientes recurrieron a los 3 meses de interrupción del tratamiento. Se observó que los pacientes tratados durante más de 6 meses presentaron una mayor frecuencia de anomalías de laboratorio en comparación con los tratados durante menos tiempo (24 % frente a 7 %, estadísticamente significativo).

En otro metaanálisis de *Yan et al.* ⁽¹¹⁰⁾ se evaluó la eficacia y seguridad de varios inhibidores de quinasas Janus (tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, ritlecitinib y brepocitinib). Para el análisis cuantitativo se incluyeron 14 estudios prospectivos (5 ECA y 9 no ECA). El resultado del metaanálisis es que estos inhibidores son eficaces y generalmente bien tolerados en el tratamiento de la AA en su administración oral, mientras que la administración tópica o sublingual carece de eficacia. Los análisis de subgrupos indican que baricitinib, ritlecitinib y brepocitinib parecen tener la misma eficacia para AA en ECA. Se notificó una elevada tasa de recurrencia después de retirar los inhibidores. No obstante, cabe mencionar que 3 ECA procedían del tratamiento con baricitinib (uno en fase 2, y dos estudios de fase 3), un estudio de fase 2 con ritlecitinib y brepocitinib, y un estudio de ruxolitinib tópico; por lo que la inmensa mayoría de los pacientes incluidos en el metaanálisis procedentes de EC son de los estudios de baricitinib, y no se pueden excluir así, los sesgos al incluir un número diferente de ensayos, y las asunciones y ajustes realizados para la realización del metaanálisis.

De reciente publicación es una revisión sistemática de *Sedeh et al.* ⁽¹¹¹⁾ que incluía a todos los inhibidores de quinasas Janus de varios EC aleatorizados (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, ritlecitinib y brepocitinib), y se llevó a cabo un metaanálisis de 5 EC ^(Error! Marcador no definido., 103, 104, 113, 114). En cuanto a los pacientes con AA definida como $\geq 50\%$ de pérdida de pelo en el cuero cabelludo, en la variable SALT₃₀, tanto el tratamiento con brepocitinib como con ritlecitinib demostraron ser superiores a placebo. Lo mismo ocurrió para SALT₅₀, SALT₇₅, SALT₉₀ y SALT₁₀₀ entre baricitinib, brepocitinib, y ritlecitinib. Entre los pacientes con AA definida como una puntuación SALT ≥ 50 , deuruxolitinib (CTP-543) y baricitinib demostraron eficacia frente a placebo en las distintas variables estudiadas (SALT₅₀, SALT₇₅, SALT₉₀).

Por último, la revisión sistemática y metaanálisis en red de *Liu et al.* ⁽¹¹²⁾, evaluó la eficacia y seguridad de 7 inhibidores de quinasas Janus, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en sus respectivos EC en uso cutáneo (ruxolitinib y delgocitinib) y uso oral (ritlecitinib, brepocitinib, deuruxolitinib (CTP-543) y baricitinib). La conclusión que se extrajo es que en general, los inhibidores de quinasas Janus están asociados al recrecimiento del pelo, ya que se obtuvieron porcentajes más elevados de pacientes respondedores en comparación con placebo para las distintas variables estudiadas SALT. Se obtuvieron mejores resultados con el tratamiento oral. En lo que respecta a la seguridad, parece que no se notificaron más EA relacionados con el tratamiento con ritlecitinib que con el placebo, pero en todos los casos se notificaron EA graves. Como en muchas de las comparaciones realizadas solo se dispuso de datos de un EC, por lo que existe una notable falta de evidencia para algunas variables. Debido a que el tamaño muestral no fue suficiente para algunos inhibidores, no se pudo seleccionar un inhibidor oral como mejor frente al resto y de la misma manera no se pudo profundizar en conocer cuál sería la duración óptima de tratamiento.

En lo que se refiere únicamente a los datos de seguridad, solo existe un estudio ⁽¹¹⁵⁾ que analizó los perfiles de seguridad de tres inhibidores de quinasas Janus, ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib, autorizados en distintas enfermedades autoinmunes/inflamatorias. Los datos de farmacovigilancia se obtuvieron de la base de datos de seguridad de la Organización Mundial de la Salud. Los tres inhibidores se asociaron con EA infecciosos, especialmente con trastornos infecciosos virales (herpes e influenza), fúngicos y micobacterianos; trastornos musculoesqueléticos y del tejido

conectivo; embolia y trombosis; y neoplasias (especialmente neoplasias cutáneas malignas). Las infecciones virales por herpes más elevadas se dieron con baricitinib, luego con tofacitinib y luego con ruxolitinib. Los EA de TEV observados fueron más altos para baricitinib, luego para ruxolitinib y luego para tofacitinib. Se observó un aumento de la frecuencia de neoplasias cutáneas malignas y no especificadas, y de leucemias con ruxolitinib. Finalmente, el porcentaje de muertes resultó mucho mayor para ruxolitinib que para otros inhibidores. Tofacitinib, se asoció con eventos de perforación gastrointestinal. No se encontró un aumento significativo en la notificación de eventos cardiovasculares mayores en los datos agrupados, aunque ruxolitinib presentó mayores EA cardiovasculares. Se identificó una relación causal entre los EA y el tratamiento con los distintos inhibidores. El perfil de seguridad de los inmunosupresores clásicos, como metotrexato, ciclosporina y azatiopirina es también complejo y muy tóxico, aunque no se dispone de datos comparativos frente a los inhibidores de quinasas Janus.

En general, de los resultados de estas revisiones y metaanálisis no se puede extraer conclusiones definitivas para posicionar un medicamento por encima de otro en lo que se refiere a los tratamientos sistémicos en segunda línea (ya que, como primera línea en AA grave, se prefiere el uso de corticoides intralesionales y tópicos, e inmunoterapia con difenilciprona tópica). Esto se debe principalmente a las limitaciones de las comparaciones indirectas, entre las cuales cabe mencionar tamaño muestral insuficiente, estudios heterogéneos (los pacientes tenían distintos grados de gravedad y duración de la enfermedad), y estudios a corto plazo (menos de 6 meses de duración).

En general, con la mayoría de los tratamientos, existe una elevada tasa de no respondedores, y en el caso de los respondedores, los que interrumpieron el tratamiento, recurrían tras unos meses, en algunos casos dando lugar a una AA de más gravedad que la del estado basal previo. Además, en los pacientes con AA de larga evolución (aproximadamente más de 10 años) o con enfermedad grave, menos del 10 % de las personas se recupera por completo ⁽²⁶⁾. Además, cuando se ha evaluado la eficacia de nuevas terapias en pacientes que no habían respondido a otras terapias, la nueva terapia tampoco daba buenos resultados ^(116, 117).

Hasta la fecha, baricitinib junto con ritlecitinib son los dos inhibidores JAK de los que más datos se dispone ⁽¹¹⁸⁾, basados ambos en estudios aleatorizados con placebo. En ambos casos se han reportado resultados beneficiosos, aunque modestos ya que con ambos tratamientos existe una elevada tasa de pacientes no respondedores. Sus perfiles de seguridad son en ambos casos complejos, y, por lo tanto, requieren una monitorización estrecha. En cualquier caso, antes de comenzar un tratamiento farmacológico, dada la elevada tasa de pacientes no respondedores y de recaídas, se recomienda hablar con los pacientes para considerar herramientas cosméticas (*microblading*, micropigmentación de cejas, prótesis capilares o pelucas) y terapia psicológica. En los casos en los que esto no sea posible, tras haber recibido otros tratamientos en primera línea, en enfermedad grave, en segunda línea, como tratamientos sistémicos se debería de primar el uso de corticoesteroides orales, o la combinación de corticoesteroides con un inmunosupresor, por su experiencia de uso y perfil de seguridad más conocido (especialmente en otras enfermedades antiinflamatorias como artritis reumatoide y dermatitis atópica). El uso de un inhibidor JAK3//TEC como ritlecitinib, o de un inhibidor JAK1/2 como baricitinib se recomienda en pacientes recurrentes que hayan agotado estas vías, tras haber informado al paciente de los riesgos asociados al tratamiento, así como de la posibilidad de recurrencia. Así, ritlecitinib, supone una opción de tratamiento a baricitinib, como medicamento de segunda línea, preferible frente al tratamiento con inmunosupresores convencionales no esteroideos en monoterapia en pacientes adultos, principalmente, debido a que ambos tratamientos han demostrado su eficacia y seguridad en ECA de fase 2/3. Teniendo todo esto en cuenta, como la evidencia científica es limitada, la decisión final debe tener en cuenta la evaluación individual del paciente, las características específicas de la enfermedad y la disponibilidad de los medicamentos en cada contexto clínico. Baricitinib no ha sido evaluado para esta indicación en pacientes de 12-18 años de edad, por lo que, en una población de adolescentes, el único inhibidor JAK autorizado es ritlecitinib.



Conclusión

Ritlecitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la AA grave (con un episodio actual de más de 6 meses de AA y pérdida de pelo con una extensión ≥ 50 % del cuero cabelludo) en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Por razones de seguridad, la dosis de tratamiento seleccionada ha sido 50 mg. En el estudio principal B7981015, ALLEGRO-2b/3, en participantes adolescentes y adultos con AA tratados con ritlecitinib, se ha demostrado eficacia en comparación con placebo tras 24 semanas de tratamiento para la variable principal (respuesta SALT ≤ 10 , diferencia frente a placebo del 12 % (IC 95 %: 5; 18)) y para la variable secundaria clave (respuesta de PGI-C, 40 % (IC 95 %: 29; 51)), con un valor de p corregido por multiplicidad $< 0,005$. El efecto del tratamiento está respaldado por los resultados en variables secundarias, y gracias al estudio de distintos niveles de dosis se ha observado un claro efecto dosis-respuesta. No obstante, se considera que, aunque ritlecitinib podría suponer una mejora en la calidad de vida de los pacientes no está claro de qué manera se beneficiarían los pacientes, ya que no se ha demostrado su efecto en la variable PRO, AAPPO que realiza una valoración de los síntomas emocionales y carga de la enfermedad, más allá del efecto sobre el recrecimiento del pelo. No se han observado diferencias en los diferentes subgrupos, incluidos los pacientes con AT/AU y los adolescentes.

Se ha podido observar, tras el periodo de extensión abierto de 24 meses adicionales, así como en los estudios de soporte que, el efecto del tratamiento continúa aumentando hasta los 24 meses y se mantiene tras el tratamiento de 24 meses. Además, se ha sugerido que, en los pacientes no respondedores, se interrumpa el tratamiento tras 9 meses, es decir 36 semanas. De la misma manera, tras una simulación de los resultados, se ha estipulado que una interrupción del tratamiento prolongada de aproximadamente un año conduciría a una pérdida de respuesta en una mayoría de los pacientes.

Ritlecitinib presenta un perfil de seguridad complejo, que no difiere mucho de los problemas de toxicidad ya observados con otros medicamentos autorizados en esta indicación como baricitinib, aunque si bien es cierto que, por el momento los EA de clase de inhibidores JAK se han observado en pocos pacientes (en particular infecciones graves, MACE, tromboembolismo venoso, y neoplasias) tratados con ritlecitinib. No obstante, se recomienda seguir las recomendaciones de seguridad según FT (apartado 4.4. advertencias y precauciones especiales de empleo) durante el tratamiento con ritlecitinib, en particular en lo referente a las infecciones graves, neoplasias, y eventos de tromboembolismo venoso y MACE. Los EA más frecuentemente notificados tras el tratamiento con ritlecitinib en el conjunto de seguridad controlado por placebo a la dosis de 50 mg fueron: nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza, acné, urticaria, erupción cutánea, dolor abdominal superior, pirexia, foliculitis, prueba positiva de SARS-CoV-2 y Covid-19, mareos y dermatitis atópica. Además, el tinnitus, la gastroenteritis, la nasofaringitis, el aumento de la CPK en sangre y el dolor de espalda fueron más comunes en los grupos de dosis de 50 mg en comparación con el placebo. En el conjunto de seguridad de EC controlados por placebo en AA, se produjo algún caso de parestesia y disestesia, y de pérdida auditiva neurosensorial, sin poder demostrar una relación causal directa con el tratamiento. Como se desconoce el efecto neurotóxico del tratamiento en humanos, éste será evaluado post-autorización. Todas estas recomendaciones de seguridad resultan de especial relevancia, por ello se recomienda realizar una buena elección del paciente candidato, teniendo en cuenta que los pacientes con AA son mayoritariamente pacientes jóvenes. En cualquier caso, la relación beneficio-riesgo deberá de ser re-evaluada periódicamente de manera individualizada.

Dada la ausencia de comparaciones directas entre ritlecitinib y el resto de tratamientos sistémicos disponibles para el tratamiento de la AA grave en segunda línea, no es posible establecer su eficacia y seguridad relativa comparada. En enfermedad grave, en segunda línea, como tratamientos sistémicos se recomienda primar el uso de corticosteroides orales, o la combinación de corticosteroides con un inmunosupresor, por su experiencia de uso y perfil de seguridad más conocido. En los casos en los que esto no sea posible, ritlecitinib, supone una opción de tratamiento frente a baricitinib, como medicamento de segunda línea, preferible frente al tratamiento con inmunosupresores clásicos en monoterapia en pacientes adultos. Ritlecitinib es el único tratamiento autorizado en pacientes de 12-18 años.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

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 Alianza General de Pacientes (AGP), 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 otras opciones terapéuticas utilizadas en la práctica clínica en segunda línea, en el tratamiento de la AA grave.

Nombre	Prednisolona (en monoterapia o en combinación con inmunosupresores clásicos)	Baricitinib ^(30, 31)	Ritlecitinib ^(32, 33)
Presentación	Comprimidos 5, 10, 50 mg.	Comprimidos recubiertos con película de 2 y 4 mg.	Cápsulas duras, 50 mg.
Posología	En procesos alérgicos e inflamatorios de la piel, la dosis de carga recomendada oscila entre 0,35 y 1,2 mg/kg/día. Cuando se trata de procesos inflamatorios graves, la posología varía entre 0,75 y 1,2 mg/kg/día. Los comprimidos se tomarán en una sola toma, preferentemente a primera hora de la mañana, cada día o en días alternos, durante las comidas y con un poco de agua. En caso de tratamientos prolongados y a dosis elevadas, las dosis iniciales pueden repartirse en dos tomas diarias. Las siguientes, pueden administrarse en una toma única diaria.	La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna, para pacientes ≥ 65 años de edad y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También puede considerarse una dosis de 2 mg una vez al día para los pacientes que hayan logrado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y sean aptos para reducción de dosis. Una vez alcanzada una respuesta estable, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos varios meses, para evitar recaídas. El balance beneficio-riesgo del tratamiento se debe reevaluar a intervalos regulares de forma individual.	La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día. El tratamiento con ritlecitinib no debe iniciarse en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ o un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Si un paciente desarrolla una infección grave o una infección oportunista, o hay anomalías hematológicas, se debe interrumpir el tratamiento con ritlecitinib. Si se omite una dosis, se debe recomendar a los pacientes que la tomen lo antes posible, a menos que falten menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. El balance beneficio-riesgo del tratamiento se debe reevaluar a intervalos regulares de forma individual.
Indicación autorizada en FT o no	Fuera de FT.	Baricitinib está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en pacientes adultos.	Ritlecitinib está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años.
Eventos adversos	En tratamientos de corta duración con prednisona la incidencia de aparición de EA es baja. No obstante, deberá tenerse en cuenta la posible aparición de úlceras gástricas y duodenales (con frecuencia debidas al estrés), que pueden seguir un curso asintomático, así	Los EA más frecuentes son: aumento del colesterol LDL, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, herpes simple, e infecciones del tracto urinario.	Los EA más frecuentes son: diarrea, acné, infecciones del tracto respiratorio superior, urticaria, erupión cutánea, foliculitis y mareo.

	<p>como una reducción de la tolerancia a la glucosa y una menor resistencia a las infecciones. Los EA más frecuentes son: signos de hiperactividad adrenal a dosis altas; insuficiencia adrenocortical; hiperglucemia, polifagia; osteoporosis, fragilidad ósea; úlcera gastroduodenal, perforación gastrointestinal y hemorragias, pancreatitis aguda; linfopenia, eosinopenia, retraso en la cicatrización de heridas; a dosis altas, erupciones acneiformes, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea y esclerodermia; sofocos, disminución de la resistencia a las infecciones. La incidencia de crisis renal esclerodérmica varía en las diferentes poblaciones. El riesgo más alto se ha observado en pacientes con esclerosis sistémica difusa. El riesgo más bajo se ha observado en pacientes con esclerosis sistémica limitada (2 %) y esclerosis sistémica aparecida en la juventud (1 %).</p>		
<p>Conveniencia</p>	<p>Su uso no está recomendado en el embarazo y la lactancia. El uso durante el embarazo debe considerarse sólo cuando el beneficio potencial supera el riesgo potencial.</p> <p>Debido a que en tratamientos prolongados con glucocorticoides puede producirse una disminución de la agudeza visual por opacificación del cristalino, en algunos casos podría verse afectada la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.</p> <p>En el tratamiento de larga duración existe alguna contraindicación absoluta: - Infecciones víricas agudas (ej. herpes simple, herpes zoster, varicela). - Período aproximado de entre 8 semanas antes a 2 semanas después de una vacuna profiláctica. Se consideran</p>	<p>Su uso está contraindicado en el embarazo, y las mujeres que estén en período de lactancia deberán interrumpir la lactancia o el tratamiento. Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.</p> <p>Se recomienda seguir las recomendaciones de seguridad pautadas por la EMA con respecto al tratamiento con inhibidores de quinasas JAK (^(Error! Marcador no definido.)).</p> <p>Baricitinib ha demostrado su eficacia y seguridad en una población adulta con AA. No se dispone de datos en población pediátrica y adolescentes con AA.</p>	<p>No se recomienda utilizar ritlecitinib en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar estos métodos durante el tratamiento y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Su uso está contraindicado en el embarazo y la lactancia. También está contraindicado en los casos de insuficiencia hepática grave.</p> <p>Se recomienda seguir las recomendaciones de seguridad según FT (apartado 4.4. advertencias y precauciones especiales de empleo), en particular en lo referente a infecciones, neoplasias malignas y eventos MACE y de tromboembolismo.</p> <p>Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de</p>



	<p>contraindicaciones relativas si junto con el tratamiento esteroideo existe otra enfermedad que puede ser activada o empeorada debido a este tratamiento.</p> <p>Los pacientes deben evitar cualquier contacto con personas que sufran varicela o sarampión. Su uso en deportistas se considera dopaje.</p>		<p>glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. El uso de ritlecitinib en pacientes menores de 12 años no se ha establecido.</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Admón. oral.</p> <p>Cuando se interrumpe la su administración prolongada se debe hacer gradualmente. Los riesgos asociados con la interrupción brusca del tratamiento son exacerbación o recurrencia de la enfermedad subyacente, o síndrome de privación de corticoides. El síndrome de privación de corticoides puede presentar una amplia gama de signos y síntomas, aunque los síntomas típicos incluyen fiebre, anorexia, náusea, letargo, malestar, artralgias, descamación de la piel, debilidad, hipotensión y pérdida de peso.</p>	<p>Admón. oral.</p>	<p>Admón. oral.</p>

Tabla 2. Resultados de eficacia de ritlecitinib en la semana 24 en el estudio principal B7981015.

Variables	Ritlecitinib 50 mg	Placebo	Diferencia con placebo, %
	(n = 130)	(n = 131)	(IC 95 %)
	Respuesta (%), DE (%)	Respuesta (%), DE (%)	Valor de p
Variable principal			
SALT ≤ 10^a	13,4 (3,0)	1,5 (1,1)	11,9 (5,4; 18,3) 0,000311 *
Variable secundaria clave			
PGI-C^b	49,2 (4,4)	9,2 (2,5)	40,0 (28,9; 51,1) < 0,000001 *
Otras variables secundarias			
SALT ≤ 20^c	23,0 (3,8)	1,6 (1,1)	21,4 (13,4; 29,5) < 0,000001 *
Respuesta EBA^d	29,0 (4,5)	4,7 (2,0)	24,3 (14,8; 34,5) 0,000002
Respuesta ELA^e	28,9 (4,8)	5,2 (2,3)	23,7 (13,6; 34,5) 0,000013

Abreviaturas: IC = Intervalo de Confianza; DE = Desviación Estándar; SALT = del inglés, *Severy of Alopecia Tool* (gravedad de la alopecia total); SALT ≤ 10 = índice que evalúa la cobertura ≥ 90 % del cuero cabelludo con pelo; SALT ≤ 20 = índice que evalúa la cobertura ≥ 80 % del cuero cabelludo con pelo; PGI-C = del inglés, *Patient's Global Impression of Change*, impresión global de cambio del paciente; EBA = del inglés, *Eyebrow Assessment*, crecimiento de las cejas; ELA = del inglés, *Eyelash Assessment*, crecimiento de las pestañas.

a. Los pacientes que respondieron con SALT ≤ 10 eran pacientes con una pérdida del cabello ≤ 10 %. Las puntuaciones SALT varían de 0 a 100 siendo 0 = sin pérdida del cabello y 100 = pérdida total del cabello.

b. Los pacientes que respondieron con PGI-C eran pacientes con una puntuación de «moderadamente mejorado» o «muy mejorado» en función de una escala de 7 puntos desde «muy mejorado» hasta «muy empeorado».

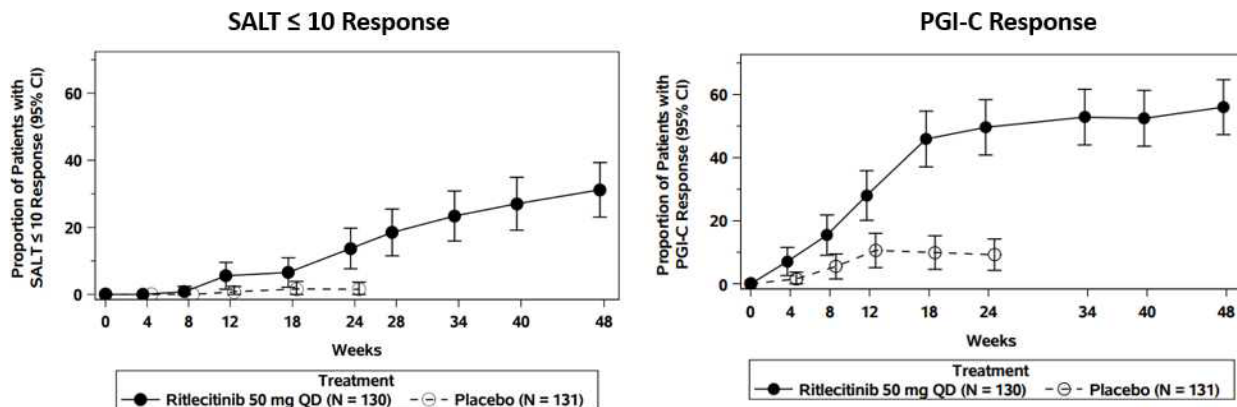
c. Los pacientes que respondieron con SALT ≤ 20 eran pacientes con una pérdida del cabello ≤ 20 %. Las puntuaciones SALT varían de 0 a 100 siendo 0 = sin pérdida del cabello y 100 = pérdida total del cabello.

d. La respuesta EBA se define como una mejora de al menos 2 grados con respecto al valor inicial del estudio o una puntuación EBA normal en una escala de 4 puntos en pacientes con cejas anómalas al inicio del estudio.

e. La respuesta de ELA se define como una mejora de al menos 2 grados con respecto al valor inicial del estudio o una puntuación ELA normal en una escala de 4 puntos en pacientes con pestañas anómalas al inicio del estudio.

* Estadísticamente significativo (con ajuste para multiplicidad para el caso de la variable principal y la secundaria clave).

Figura 1. Respuesta SALT ≤ 10 y respuesta PGI-C hasta la semana 48.



Abreviaturas: IC = Intervalo de Confianza; n = n° total de pacientes; SALT = del inglés, *Severy of Alopecia Tool* (gravedad de la alopecia total); SALT ≤ 10 = índice que evalúa la cobertura ≥ 90 % del cuero cabelludo con pelo; PGI-C = del inglés, *Patient's Global Impression of Change*, impresión global de cambio del paciente; 1 v/d = una vez al día.



Referencias

- 1 Wolff K, Allen Johnson R, et Pérez Saavedra A. Signos cutáneos de los trastornos del pelo, las uñas y las mucosas. En: Fitzpatrick Atlas de dermatología clínica. 7.^a ed. Mc Graw-Hill interamericana. 2014. p. 760-9.
- 2 Seneschal J, Boniface K, et Jacquemin C. Alopecia areata: Recent advances and emerging therapies. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2022. 3139. 1-6.
- 3 García-Hernández MJ, Ruiz-Doblado S, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders. A review. *J Dermatol*. 1999. 26(10):625-32.
- 4 Minokawa Y, Sawada Y, Nakamura M. Lifestyle Factors Involved in the Pathogenesis of Alopecia Areata. *Int. J. Mol. Sci*. 2022.23, 1038.
- 5 Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018. 54(1):68-87.
- 6 Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014. 20(9):1043-9.
- 7 Song A, Lee SE, Kim JH. Immunopathology and Immunotherapy of Inflammatory Skin Diseases. *Immune Netw*. 2022. 22(1): e7.
- 8 Zhang J, Qi F, Dong J, Tan Y, Gao L, Liu F. Application of Baricitinib in Dermatology. *J Inflamm Res*. 2022. 15:1935-1941.
- 9 Rodrigues AR, Vaño S. Manual Práctico de Tricología. Capítulo 6: alopecia areata. 1^a Edición marzo 2019.
- 10 Macbeth AE, Holmes S, Harries M, Chiu W, Tziotzios C, de Luisgnan S, et al. The associated burden of mental health conditions in alopecia areata: A population-based study in UK primary care. *British Journal of Dermatology*. 2022. 187: 73-81.
- 11 Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ*. 2005.331: 951-3.
- 12 Rajoo Y, Wong J, Raj IS, et Kennedy GA. Perceived barriers and enablers to physical activity participation in people with Alopecia Areata: a constructivist grounded theory study. *BMC Psychol*. 2020. 8:132.
- 13 Li S, Huang K, Joyce C, et Mostaghimi A. The impact of alopecia areata on sexual quality of life. *Int J Trichol*. 2018. 10: 271-4.
- 14 Jiménez SB, Uribe C et Restrepo I. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2012. 20: 1, 54-75.
- 15 Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, et Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol*. 2012.166(5):916-26.
- 16 Villasante Fricke AC, et Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015. 8:397-403.
- 17 Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2018. 78(1):1.
- 18 Lee HH, Gwillim E, Patel KR, Hua T, Rastogi S, Ibler E, et Silverberg JI. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020. 82(3):675-682.
- 19 Nieto-Díez MA, Blanco-Vidal C, Castellanos-Martínez J, et Justel-Pérez JP. Guía Clínica para Alopecia Areata. *Fisterra*. Fecha de última revisión: 16/11/2018.
- 20 Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, et Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1 % by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2013. p. 464.
- 21 Olsen EO, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, et Canfield D. Alopecia areata investigational assessment guidelines Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2004. 51:440-7.
- 22 Clinical Outcome Assessments (COA) Qualification Program DDT COA #000101: Patient-Reported Symptoms and Impacts of Alopecia Areata Letter of Intent. Document from FDA.
- 23 Wyrwich K, Kitchen H, Knight S, Aldhouse N, Macey J, Nunes F, et al. The Role of Patients in Alopecia Areata Endpoint Development: Understanding Physical Signs and Symptoms. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2020.20. S71-S77.
- 24 Messenger AG. Alopecia areata: Management. *UpToDate*. 2022.
- 25 Kranseler JS; et Sidbury R. Alopecia areata: Update on management. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*.2017. 18 (4): 261-266.



- 26 Fukuyama M, Ito T, Ohyama M. Alopecia areata: Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines. *J Dermatol*. 2022. 49(1):19-36.
- 27 Cranwell WC, Lai VW, Photiou L, Meah N, Wall D, Rathnayake D, et al. Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. *Australas J Dermatol*. 2019. 60(2):163-170.
- 28 Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, Melo DF, Sternberg F, Santos LDN, et al. Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020. 95 Suppl 1(Suppl 1):39-52.
- 29 Gomez-Zubiaur A, Saceda-Corralo D, Velez-Velazquez MD, et Vano-Galvan S. Tratamiento de la alopecia areata, un recorrido desde las opciones terapéuticas clásicas hasta los nuevos fármacos aparecidos en los últimos años. *Dermatol Online J*. 2018. 24(7):13030/qt4ft667kk.
- 30 European Public Assessment Report (EPAR) for Olumiant®. International non-proprietary name: baricitinib Procedure No. EMEA/H/C/004085/11/0029/G.
- 31 Ficha técnica de baricitinib, Olumiant®, comprimidos recubiertos con película, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf.
- 32 EPAR for Litfulo®. International non-proprietary name: ritlecitinib. Procedure No. EMEA/H/C/006025/0000.
- 33 Ficha técnica de ritlecitinib, Litfulo®, cápsulas duras, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_es.pdf.
- 34 King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1518-1529. Erratum in: *Lancet*. 2023 Jun 10;401(10392):1928.
- 35 Hordinsky M, Hebert AA, Gooderham M, Kwon O, Murashkin N, Fang H, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2023 Nov-Dec;40(6):1003-1009.
- 36 Blair HA. Ritlecitinib: First Approval. *Drugs*. 2023 Sep;83(14):1315-1321. Erratum in: *Drugs*. 2023 Oct;83(15):1457.
- 37 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 Mar;25(2):299-314.
- 38 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022; 386(4):316-326.
- 39 Información disponible en página web de la EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki.html>.
- 40 Informe de evaluación del NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Reino Unido). Draft guidance consultation Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over. En desarrollo [GID-TA11037]. Publicación esperada: 27 marzo 2024.
- 41 Meah N, Wall D, York K, Bhojru B, Bokhari L, Sigall DA, et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2020. 83(1):123-130.
- 42 Pratt C, King L, Messenger A, Christiano AM, et Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017. 3, 17011.
- 43 Davey L, Clarke V, et Jenkinson E. Living with alopecia areata: an online qualitative survey study. *Br J Dermatol*. 2019.180(6):1377-1389.
- 44 Aldhouse NVJ, Kitchen H, Knight S, Macey J, Nunes FP, Dutronc Y, et al. "You lose your hair, what's the big deal? I was so embarrassed, I was so self-conscious, I was so depressed:" a qualitative interview study to understand the psychosocial burden of alopecia areata. *J Patient Rep Outcomes*. 2020. 11; 4(1):76.
- 45 Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM, Starace M, Carlesimo M, Mandel VD, et al. Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019.154(6):609-623.
- 46 Liu LY, King BA, Craiglow BG. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016. 75(4):806-812.e3.
- 47 Okhovat JP, Marks DH, Manatis-Lornell A, Hagigeorges D, Locascio JJ, et Senna MM. Association Between Alopecia Areata, Anxiety, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019.
- 48 Sinclair RD. Alopecia areata and suicide of children. *Med J Aust*. 2014. 200(3):145.



- 49 Marahatta S, Agrawal S, et Adhikari BR. Psychological Impact of Alopecia Areata. *Dermatol Res Pract*. 2020. 8879343.
- 50 Mulinari-Brenner F. Psychosomatic aspects of alopecia areata. *Clin Dermatol*. 2018. 36(6):709-713.
- 51 Thaçi D, Tziotziou C, Ito T, Ko J, Karadağ AS, Fang H, et al. Hair Loss Profiles and Ritlecitinib Efficacy in Patients with Alopecia Areata: Post Hoc Analysis of the ALLEGRO Phase 2b/3 Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Nov;13(11):2621-2634.
- 52 Radcliffe-Crocker, H. *Diseases of the Skin*, Philadelphia, Pa., P. Blakiston, 3rd ed. 1903. p. 1402.
- 53 Walker SA, Rothman S. A statistical study and consideration of endocrine influences. *J Invest Dermatol*. 1950. 14(6):403-13.
- 54 Lyakhovitsky A, Aronovich A, Gilboa S, Baum S, et Barzilai A. Alopecia areata: a long-term follow-up study of 104 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. 33: 1602-1609.
- 55 Guía ICH Topic E1 Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety.
- 56 Gilhar A, Keren A, et Paus R. Correspondence. JAK inhibitors and alopecia areata. *The Lancet*. 2019. 393, 10169: 318-319.
- 57 Ismail FF, et Sinclair R. JAK inhibition in the treatment of alopecia areata - a promising new dawn? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020. 13(1):43-51.
- 58 Ficha técnica de ruxolitinib, Jakavi®, comprimidos. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_es.pdf
- 59 Ficha técnica de upadacitinib, Rinvoq®, comprimidos de liberación prolongada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf
- 60 Ficha técnica de tofacitinib, Xeljanz®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf
- 61 Ficha técnica de abrocitinib, Cibinqo®, comprimidos recubiertos con película, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_es.pdf
- 62 Adam S, Schett G, et Frey S. Prospects of JAK Inhibition in the Framework of Bone Loss. *J Cell Immunol*. 2021. 3(1): 36-41.
- 63 Adam S, Adam S, Simon N, Steffen U, Scholtyssek TA, et Muller DIH. JAK inhibition increases bone mass in steady-state conditions and ameliorates pathological bone loss by stimulating osteoblast function. *Sci. Transl Med*. 2020. 12, Issue 530.
- 64 Hamar A, Szekanecz Z, Pusztai A, Czókolyová M, Végh E, et Pethő Z. Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2021. 32, 1621-1629.
- 65 Dillon KL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021. 14:691-714.
- 66 Lee S, Kim BJ, Lee YB, et Lee WS. Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018. 154(10):1145-1151.
- 67 Kar BR, Handa S, Dogra S, et Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2005. 52(2):287-90.
- 68 El-Mofty M, Rasheed H, El-Eishy N, Hegazy RA, Hafez V, ElSamanoudy SI, et al. A Clinical and immunological study of phototoxic regimen of ultraviolet A for treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2019. 30: 582-587.
- 69 Ocampo-Garza J, Griggs J, et Tosti A. New drugs under investigation for the treatment of alopecias. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019. 28(3):275-284.
- 70 Guttman-Yassky E, Ungar B, Noda S, Suprun M, Shroff A, Dutt R, et al. Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137:301-4.
- 71 Ortolan LS, Kim SR, Crofts S, Liu LY, Craiglow BG, Wambier C, et al. IL-12/IL-23 neutralization is ineffective for alopecia areata in mice and humans. *J Allergy Clin Immunol*. 2019.144, 1731- 1734.e1.
- 72 Darrigade A-S, Legrand A, Andreu N, Jacquemin C, Boniface K, Taieb A et al. Dual efficacy of dupilumab in a patient with concomitant atopic dermatitis and alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2018. 179:534-6.
- 73 Reinhold L, Lange K, Lindhof H, Homey B, Firouzi-Memarpuri P. Hair growth with dupilumab in alopecia areata universalis and atopic dermatitis]. *Dermatologie*. 2022 Jul;73(7):556-559.
- 74 Ständer S, Trense Y, Thaçi D, Ludwig RJ. Alopecia areata development in atopic dermatitis patients treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol* 2020. 34(10): e612-e613.



- 75 Zhu GA, Kang KJW, Chen JK, Novoa RA, Brown RA, Chiou AS, et al. Inflammatory alopecia in patients on dupilumab: a retrospective cohort study at an academic institution. *J Eur Acad Dermatol*. 2020. 34, e159-61.
- 76 Venten I, Hess N, Hirschmüller A, Altmeyer P, et Brockmeyer N. Treatment of therapy-resistant Alopecia areata with fumaric acid esters. *Eur J Med Res*. 2006. 11(7):300-5.
- 77 Castela E, Le Duff F, Butori C, Ticchioni M, Hofman P, Bahadoran P, et al. Effects of Low-Dose Recombinant Interleukin 2 to Promote T-Regulatory Cells in Alopecia Areata. *JAMA Dermatol*. 2014. 150(7):748-751.
- 78 Le Duff F, Bouaziz JD, Fontas E, Ticchioni M, Viguier M, Dereure O, et al. Low dose IL-2 for treating moderate to severe alopecia areata. A 52 weeks multicenter prospective placebo-controlled study assessing its impact on T regulatory cells and natural killer populations. *J Invest Dermatol*. 2020. 141, 933-936.e6.
- 79 Juhász MLW, et Mesinkovska NA. The use of phosphodiesterase inhibitors for the treatment of alopecia. *J Dermatol Treat*. 2019. 31:245-53.
- 80 Magdaleno-Tapial J, Valenzuela-Oñate C, Sánchez-Carazo JL, et Alegre-de Miquel V. Improvement of alopecia areata with apremilast. *Australas J Dermatol*. 2019. 60(2):144-145.
- 81 Keren A, Shemer A, Ullmann Y, Paus R, et Gilhar A. The PDE4 inhibitor, apremilast, suppresses experimentally induced alopecia areata in human skin in vivo. *J Dermatol Sci*. 2015. 77(1):74-6.
- 82 Liu LY, et King BA. Lack of efficacy of apremilast in 9 patients with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017. 77(4):773-774.
- 83 Crowley EL, Fine SC, Katipunan KK, et Gooderham MJ. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Alopecia Areata: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*. 2019. 23(3):289-297.
- 84 Liu LY, Craiglow BG, Dai F, et King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017. 76:22-8.
- 85 Liu LY, Craiglow BG, et King BA. Tofacitinib 2 % ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: A pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018. 78(2):403-404.e1.
- 86 Olsen EA, Kornacki D, Sun K, et Hordinsky MK. Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: A 2-part, double-blind, randomized, vehiclecontrolled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol* 2020. 82:412-9.
- 87 Craiglow BG, Tavares D, et King BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*. 2016. 152(4):490-491.
- 88 Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, Craiglow BG, et Sidbury R. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017. 77(1):167-170.
- 89 Craiglow BG. Topical tofacitinib solution for the treatment of alopecia areata affecting eyelashes. *JAAD Case Rep*. 2018. 4(10):988-989.
- 90 Bokhari L, et Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors - a double blind, placebo, and active controlled pilot study. *Int J Dermatol*. 2018. 57(12):1464-1470.
- 91 Phan K, et Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol*. 2019. 33:850-6.
- 92 Craiglow BG, et King BA. Killing two birds with one Stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014. 134 (12): 2988-90.
- 93 Mrowietz U, Gerdes S, Gläser R, et Schröder O. Successful Treatment of Refractory Alopecia Areata Universalis and Psoriatic Arthritis, But Not of Plaque Psoriasis with Tofacitinib in a Young Woman. *Acta Derm Venereol*. 2017. 97(2):283-284
- 94 Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Ulerio G, de Jong A, Clynes R, et al. Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp Dermatol*. 2016. 25(8):642-3.
- 95 Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014. 20(9):1043-9.
- 96 Anzengruber F, Maul JT, Kamarachev J, Trüeb RM, French LE, Navarini AA. Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis. *Case Rep Dermatol*. 2016. 8(1):102-6.
- 97 Gupta AK, Carviel JL, et Abramovits W. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. 30 (8): 1373-8.
- 98 Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*. 2016:1:242-310.



- 99 Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016. 1: e89790.
- 100 Samadi A, Ahmad Nasrollahi S, Hashemi A, Nassiri Kashani M, et Firooz A. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature. *J Dermatolog Treat*. 2017. 28(6):476-483.
- 101 Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat*. 2019. 30(7):648-658.
- 102 Sardana K, Bathula S, et Khurana A. Which is the Ideal JAK Inhibitor for Alopecia Areata - Baricitinib, Tofacitinib, Ritlecitinib or Ifidancitinib - Revisiting the Immunomechanisms of the JAK Pathway. *Indian Dermatol Online J*. 2023 Jun 28;14(4):465-474.
- 103 King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol*. 2021. 85(2):379-387.
- 104 King B, Mesinkovska N, Mirmirani P, Bruce S, Kempers S, Guttman-Yassky E, et al. Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Aug;87(2):306-313.
- 105 Delamere FM, Sladden MJ, Dobbins HM, et Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008. 2, CD004413.
- 106 Murad A, Bergfeld W. Treatment for facial alopecia areata: A systematic review with evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018. 78(3):601-605.
- 107 Gupta AK, Carviel JL, Foley KA, Shear NH, Piraccini BM, Piguat V, et al. Monotherapy for Alopecia Areata: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Skin Appendage Disord*. 2019. 5(6):331-337.
- 108 Fukumoto T, Fukumoto R, Magno E, Oka M, Nishigori C, et Horita N. Treatments for alopecia areata: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2021. 34(3): e14916.
- 109 Yu DA, Kim YE, Kwon O, et Park H. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021. 87(5):621-627.
- 110 Yan D, Fan H, Chen M, Xia L, Wang S, Dong W, et al. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Front Pharmacol*. 2022. 13:950450.
- 111 Barati Sedeh F, Michaeledóttir TE, Henning MAS, Jemec GBE, et Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors Used in Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2023 Jan 25;103:adv00855.
- 112 Liu M, Gao Y, Yuan Y, Yang K, Shen C, Wang J, et Tian J. Janus Kinase Inhibitors for Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023. 6(6):e2320351.
- 113 Guttman-Yassky E, Pavel AB, Diaz A, Zhang N, Del Duca E, Estrada Y, et al. Ritlecitinib and brepocitinib demonstrate significant improvement in scalp alopecia areata biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1318-1328.
- 114 King B, Ko J, Forman S, Ohshima M, Mesinkovska N, Yu G, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):847-853.
- 115 Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, El Karoui K, Roy L, et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep*. 2022. 12, 7140.
- 116 Sardana K, Bathula S, et Khurana A. Which is the Ideal JAK Inhibitor for Alopecia Areata - Baricitinib, Tofacitinib, Ritlecitinib or Ifidancitinib - Revisiting the Immunomechanisms of the JAK Pathway. *Indian Dermatol Online J*. 2023. 14(4):465-474.
- 117 Tosti A, Pazzaglia M, Starace M, Bellavista S, Vincenzi C, et Tonelli G. Alopecia areata during treatment with biologic agents. *Arch Dermatol*. 2006. 142(12):1653-4.
- 118 Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Feb 17;16:363-374.

