

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-185/V1/16102023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Baricitinib (Olumiant®) en Alopecia Areata Grave

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

## Índice

Introducción.....	1
Baricitinib (Olumiant®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Resultados ensayos principales: BRAVE-AA1 (JAHO) y BRAVE-AA2 (JAIR).....	5
Resultados estudio de soporte.....	8
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Evaluaciones por otros organismos.....	10
Seguridad.....	10
Valoración del beneficio clínico.....	13
Discusión.....	14
Conclusión.....	22
Grupo de expertos.....	24
Anexo.....	25
Referencias.....	28

## Introducción

La alopecia se trata de una 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- $\gamma$ ), 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- $\gamma$  (6,7,8). La activación de INF- $\gamma$  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- $\gamma$  aumenta el reclutamiento de linfocitos T, aumentando así la inflamación en 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 (por sus siglas en 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 cabello, 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 o alopecia universal (pérdida de todo el cabello excepto cejas, pestañas y vello corporal, o en toda la superficie de la piel, respectivamente). 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 alopecia total 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 se no se produce de forma tan frecuente, o se ve reducida en la AA total, y la universal. 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 varía 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 ser 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 cabello, 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, por sus siglas en inglés, *National Alopecia Areata Foundation*) (21). 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 de cuero cabelludo  $\geq 50\%$ , denominado SALT 50. Además, los índices que evalúan el efecto del tratamiento valorados por el propio paciente (PRO, por sus siglas en inglés *Patient Reported Outcomes*) o por el clínico (ClinRO, por sus siglas en inglés *Clinician Reported Outcomes*) tienen mucho interés debido al impacto 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 (4,5,14,15,21,24,25,26,27,28,29,34,36,39) 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 ( $\geq 30\text{-}50\%$ ), 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 pueden 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 corticoesteroides sistémicos con metotrexato o ciclosporina. Ver Tabla 1 del Anexo con características diferenciales comparadas con otras alternativas 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- $\alpha$ ), 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 autorización 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 inmunomediadas como es el caso de la AA. Así, la eficacia y seguridad de inhibidores orales de primera generación de quinasas Janus (JAK) (tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib) ha sido estudiada en distintos Ensayos Clínicos (EC). Baricitinib, fue el primer inhibidor JAK autorizado, y el medicamento objeto de evaluación en este IPT (30,31). Ritlecitinib, es un inhibidor JAK de segunda generación que ha sido recientemente autorizado(32,33).

## Baricitinib (Olumiant®)

Baricitinib (Olumiant®) está indicado para el tratamiento de la AA grave en pacientes adultos. Baricitinib se presenta como comprimidos de 2 y 4 mg recubiertos con película para su administración por vía oral, con o sin alimentos, en cualquier momento del día (30,31).

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AA. Se debe realizar un seguimiento analítico con medidas de recuento absoluto de neutrófilos, recuento absoluto de linfocitos y hemoglobina antes del inicio del tratamiento.

Para el tratamiento de la AA 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 en pacientes  $\geq 65$  años, en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. Se puede considerar una dosis de 4 mg una vez al día para pacientes que no alcanzan un control adecuado de la actividad de la enfermedad con una dosis de 2 mg una vez al día. Se debe considerar 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 beneficio-riesgo debe reevaluarse a intervalos regulares de forma individual. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren beneficio terapéutico después de 36 semanas. Se recomienda ajuste de dosis a 2 mg /día en pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés, *Organic Anion Transporter 3*). En pacientes con insuficiencia renal (30-60 ml/min de aclaramiento de creatinina) la dosis recomendada es de 2 mg, y en pacientes con valores de aclaramiento renal más bajos no se recomienda su uso. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, y en insuficiencia hepática grave no se recomienda el uso. No se dispone de datos de eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años en AA.

Baricitinib puede producir efectos perjudiciales en el feto y no se puede excluir el riesgo en recién nacidos, por lo que está contraindicado en el embarazo y las mujeres que estén en período de lactancia deberán interrumpir la lactancia o el tratamiento. Asimismo, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante, y por lo menos una semana después del tratamiento.

Baricitinib es un medicamento que cuenta con otras dos autorizaciones previas en la Unión Europea (UE), en 2017 para Artritis Reumatoide (AR), y en 2020 para Dermatitis Atópica (DA).

## Farmacología

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las quinasas Janus JAK1 y JAK2. Las quinasas Janus son enzimas que transmiten señales derivadas de la interacción de una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en hematopoyesis, inflamación y función inmune, con receptores de la superficie celular. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), lo que activa la expresión génica dentro de la célula. Baricitinib es una pequeña molécula que modula estas vías de señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2 de los receptores de citoquinas de linfocitos T, y de células epiteliales del folículo piloso, reduciendo de este modo la fosforilación y la activación de STAT (7,22).

## Eficacia

La eficacia y seguridad de baricitinib se evaluó en dos EC: un EC adaptativo de fase II/III (BRAVE-AA1, conocido también como I4V-MC-JAHO) y un EC fase III (BRAVE-AA2, conocido también como I4V-MC-JAIR). La eficacia en AA se ha probado en las fases III de dichos estudios, ambos aleatorizados, doble ciego, en paralelo, controlados con placebo, de 36 semanas de duración y con fases de extensión de hasta 200 semanas (34).

Tanto la dosis de 2 mg como la de 4 mg fueron efectivas en el estudio en fase II, así que ambas fueron escogidas para su evaluación en los estudios en fase III.

En ambos estudios en fase III, los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con placebo, 2 mg de baricitinib o 4 mg de baricitinib en una proporción 2:2:3 (n = 345, n = 340 y n = 515, respectivamente). Para los análisis de eficacia se tuvieron en cuenta los datos de 855 pacientes (tratados con baricitinib) de la fase III hasta la semana 36, y 629 pacientes (aproximadamente el 74 % de la población analizada en la semana 36) hasta la semana 52. Los pacientes

que habían sido asignados a baricitinib 2 mg o 4 mg al estado basal continuaron con el tratamiento al que había sido asignados, de forma abierta, hasta la semana 52. Ambos estudios están en curso, los datos de eficacia hasta la semana 36 corresponden al 100 % de los pacientes incluidos, mientras que los datos hasta la semana 52 corresponden hasta el 80 % de los pacientes (30).

A efectos del análisis de eficacia, la evaluación se realizó en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*). Tanto la variable primaria como las secundarias clave se ajustaron por multiplicidad.

Los pacientes elegibles eran adultos entre 18 y 60 años en el caso de los hombres, y de entre 18 y 70 años en el caso de las mujeres, con un episodio actual de más de 6 meses de AA grave (pérdida de pelo con una extensión  $\geq 50$  % del cuero cabelludo). Los pacientes con un episodio actual de más de 8 años no eran elegibles a menos que se hubieran observado episodios de recrecimiento en las zonas afectadas del cuero cabelludo en los últimos 8 años. Los pacientes con subtipo de AA difuso, con otras formas de alopecia, u otras comorbilidades que pudieran interferir en los resultados de evaluación de la eficacia fueron excluidos. Igualmente, los pacientes que habían estado en tratamiento previo con corticoesteroides, otros inhibidores JAK, anticuerpos monoclonales, fototerapia o inmunosupresores y no habían tenido un período de lavado adecuado fueron excluidos de los ensayos. Se permitió el uso de los siguientes tratamientos concomitantes (solo un 4,3 % de los pacientes recibieron terapias concomitantes en los estudios): corticoesteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina tópicos (excepto si se aplicaban directamente en los parches con alopecia), corticoesteroides inhalados, oftálmicos o intranasales, inyecciones intra-articulares de corticoesteroides, finasterida (u otros inhibidores de la 5-alfa reductasa), o minoxidil oral o tópico (ambos si se encontraban en una dosis estable al inicio del estudio), solución oftálmica de bimatoprost para las pestañas, vacunas que no fueran vivas, y estatinas en pacientes con hipercolesterolemia. Se autorizó el tratamiento concomitante de pacientes con otras enfermedades concomitantes como diabetes o hipertensión. Como terapia de rescate, los pacientes del grupo placebo, o no respondedores de la dosis de 2 mg de baricitinib, después de la semana 36 de tratamiento podían ser tratados con 4 mg baricitinib.

Además de los EC principales, el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) realizó un estudio de preferencia en pacientes con AA. El objetivo era comprender si los pacientes con AA estarían dispuestos a aceptar los posibles riesgos de seguridad identificados en los EC de fase II de baricitinib en el programa de AR, con el fin de alcanzar el nivel esperado de eficacia de baricitinib en AA.

## Resultados ensayos principales: BRAVE-AA1 (JAHO) y BRAVE-AA2 (JAIR)

La variable principal en los estudios en fase III fue la proporción de sujetos que alcanzaron una puntuación SALT  $\leq 20$  (cobertura  $\geq 80$  % del cuero cabelludo con pelo) en la semana 36. Además, en ambos estudios se evaluaron variables secundarias clave: índice SALT más estricto (SALT 90 y SALT  $\leq 10$ , lo cual corresponde a una mejora del 90 % en la puntuación desde el estado basal, y una pérdida  $\leq 10$  % de pelo); índice de 5 puntos de evaluación de la alopecia valorado por el paciente (*PRO Scalp Hair Assessment*); e índices de 4 puntos que miden la pérdida de pelo en cejas y pestañas valorados por el clínico (*ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss*, y *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss*). Además, se evaluaron otras variables secundarias relacionadas con la calidad de vida (índice *Skindex-16 Adapted for AA*), y la ansiedad y depresión asociadas (índice HADS, por sus siglas en inglés, *Hospital Anxiety and Depression Scale*), e índices que muestran resultados valorados por el paciente en lo que respecta a la pérdida de pelo en cejas y pestañas (*PRO Measure for Eyebrow*, y el *PRO Measure for Eyelash*). El seguimiento de los resultados se llevó a cabo a las semanas 36 y 52.

Las tasas de desviaciones del protocolo e interrupciones fueron insignificantes y comparables entre todos los brazos de tratamiento. Los motivos más frecuentes de interrupción fueron retirada del tratamiento (3-6 %), EA (1-3 %) y pérdida de seguimiento (1-3 %).

Se incluyeron 1200 pacientes adultos procedentes de la fase III del estudio BRAVE-AA1 (n = 654) y del estudio BRAVE-AA2 (n = 546). Todas las características basales fueron comparables entre los diferentes grupos de tratamiento. La edad media fue de 37,5 años (con una proporción baja de pacientes por encima de los 65 años, del 1,9-3,5 %) y el 61 % de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (48,8 -54,6 %) o asiática (35,2-37,5 %). La duración media de la AA desde su inicio, y la duración media del episodio actual de pérdida de pelo fue de 12,2 años, y 3,9 años, respectivamente. En los dos estudios de AA, la duración media del episodio actual de AA fue ligeramente mayor en los grupos de placebo y baricitinib 2 mg, en comparación con baricitinib de 4 mg. Sin embargo, la proporción de pacientes con un episodio actual de duración  $\geq 4$  años fue ligeramente mayor en los grupos de 4 mg en comparación con los otros grupos de tratamiento. La mediana de la puntuación SALT en todos los estudios fue de 96 (lo que equivale a un 96 % de pérdida de pelo en el cuero cabelludo), y aproximadamente el 44 % de los pacientes presentaba AA universal. La proporción de pacientes con AA muy grave fue algo superior en el grupo de baricitinib 2 mg (57 %) frente a baricitinib 4 mg y placebo (52 % para ambos). El 38 % de los pacientes reportó co-presentar síntomas de atopia (DA, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y asma). En ambos estudios, el 69 % de los pacientes tenía una pérdida de pelo significativa o completa en las cejas al inicio del estudio, y el 58 % tenía una pérdida de pelo significativa o completa en las pestañas, valorado por una puntuación 2 o 3 en los resultados informados por el clínico para cejas y pestañas. Aproximadamente el 90 % de los pacientes había recibido al menos un tratamiento para la AA en algún momento antes de entrar en los estudios, y el 50 % al menos un inmunosupresor sistémico, siendo lo más usado corticoesteroides (39 %). Un 5 % de los pacientes había usado inhibidores JAK. El uso de tratamientos concomitantes autorizados para la AA fue comunicado por solo el 4,3 % de los pacientes durante los estudios, y el uso esta balanceado entre los diferentes grupos.

El porcentaje de pacientes con una puntuación SALT  $\leq 20$  en la semana 36 fue del 34,0 % con 4 mg de baricitinib, del 19,7 % con 2 mg de baricitinib y del 4,1 % con placebo en el conjunto de datos agrupados de BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2. La diferencia entre cada dosis de baricitinib frente a placebo fue estadísticamente significativa en ambos estudios. En el estudio BRAVE-AA1, el beneficio observado comenzó alrededor de la semana 8; y en el estudio BRAVE-AA2 en la semana 12. Ver Tabla 2 del Anexo con resultados agregados de los estudios principales.

Otras variables clave fueron SALT  $\leq 10$  y SALT 90 en la semana 36. Tanto para la variable SALT  $\leq 10$ , como SALT 90, la dosis de 4 mg demostró un beneficio significativo en comparación con placebo en ambos estudios principales, sin embargo, la dosis de 2 mg solo demostró beneficios en el estudio BRAVE-AA2 en ambas variables.

Con respecto a los resultados en variables secundarias, la variable evaluada por el paciente de valoración de alopecia, demostró una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo, además se observó que con la dosis de baricitinib 4 mg en comparación con baricitinib 2 mg se obtenía una puntuación de 18 puntos superior en la diferencia de proporciones. Los resultados en variables secundarias de valoración de la pérdida de pelo en cejas y pestañas por el clínico demostraron que, en la población agrupada, la dosis de 4 mg fue en más casos, estadísticamente superior al placebo que la dosis de 2 mg (aproximadamente 17 y 22 puntos porcentuales superiores en los datos agregados para la medida de pérdida de pelo en cejas y pestañas respectivamente) (Ver Tabla 2 del Anexo con resultados agregados de los estudios principales).

Otras variables secundarias describieron los cambios en la calidad de vida e impacto psicológico. Entre estas variables, se encuentra el índice Skindex-16 adaptado para AA. Este índice evalúa a través de 16 sub-puntuaciones efectos sobre la sintomatología, las emociones y el estado funcional. Baricitinib 4 mg demostró una mejora estadísticamente significativa frente a placebo en los dominios de las emociones y el estado funcional en la semana 36. En el estudio BRAVE-AA2 también se demostró mejora significativa en el dominio de sintomatología. A la dosis de 2 mg se observaron mejoras en los datos agrupados en el subdominio de las emociones. La variable HADS, que evalúa el riesgo potencial de ansiedad y depresión en pacientes con AA, demostró que a la dosis de 4 mg se presentaron mejoras significativas

en la puntuación HADS de ansiedad a las 36 semanas, y en la puntuación HADS de depresión en el estudio individualizado BRAVE-AA2.

En las variables evaluadas por pacientes de evaluación de la alopecia en cejas y pestañas, a la dosis de 4 mg se demostró una mejora estadísticamente significativa frente a placebo en la semana 36. Baricitinib 2 mg no demostró eficacia significativa frente a placebo en el estudio BRAVE-AA2 para ninguna de las variables.

Los resultados de la eficacia a largo plazo (semana 52), indican que la proporción de pacientes tratados con baricitinib 4 mg que alcanzaron un SALT  $\leq 20$  siguió aumentando después de la semana 36 (34,0 %), llegando al 39,0 %. En la semana 76, el 96 % de los pacientes que continuaron con el tratamiento con 4 mg, y el 74 % de los pacientes que fueron realeatorizados a 2 mg, en la semana 52, mantuvieron la respuesta.

En el régimen de dosificación de 2 mg, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para algunos de los criterios de valoración secundarios. El TAC ha proporcionado datos de los subestudios de interrupción y reducción de dosis. Tanto la reducción de la dosis como la interrupción del tratamiento han demostrado reducir la eficacia. Según los resultados, solo el 33 % y el 20 % de los respondedores permanecieron en remisión hasta la semana 76 si se retiraba baricitinib 4 mg y 2 mg, respectivamente. Esto indica una mayor probabilidad de rebrote si se interrumpe el tratamiento. Por lo tanto, suspender el tratamiento con baricitinib no parece aconsejable en base a los resultados de eficacia del estudio de interrupción, ya que la mayoría de los pacientes perdieron la respuesta dentro de las 24 semanas posteriores a la interrupción. Sin embargo, esta recomendación no debe tenerse en cuenta en caso de pérdida de respuesta o disminución sustancial de la misma. Se realizó un subestudio de reducción de dosis como parte del estudio BRAVE-AA2. Los pacientes que habían recibido baricitinib 4 mg una vez al día desde la aleatorización inicial, y que alcanzaron una puntuación SALT  $\leq 20$  en la semana 52 fueron realeatorizados a doble ciego para continuar con 4 mg una vez al día o a una reducción de dosis a 2 mg una vez al día. Los resultados muestran que el 96 % de los pacientes que permanecieron con baricitinib 4 mg y el 74 % de los pacientes que fueron realeatorizados a baricitinib 2 mg mantuvieron su respuesta en la semana 76.

En lo que se refiere al análisis de subgrupos, el sexo, la edad, el peso, la tasa de filtración glomerular estimada, la raza, la región geográfica, la gravedad de la enfermedad (puntuación SALT), o la duración del episodio de AA actual no tuvieron ningún efecto, ya que los resultados fueron consistentes con los resultados observados en la población total para la variable principal, no obstante el tamaño muestral fue muy pequeño como para tener en cuenta este análisis y se considera exploratorio. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de baricitinib 4 mg demostraron SALT  $\leq 20$  en la semana 36 en comparación con baricitinib 2 mg en cada uno de los subgrupos. Se observó una mejor respuesta en los pacientes que tenían menos gravedad de enfermedad (definida por una puntuación SALT 50-94) (47,6 % con baricitinib 4 mg) frente a los muy graves (definida por una puntuación SALT 95-100) (21,3 % con baricitinib 4 mg), y lo mismo ocurrió con respecto a la duración del episodio de alopecia (< de 4 años de duración, 24,2 %, frente  $\geq$  de 4 años de duración, 39,5 %, con baricitinib 4 mg). El laboratorio presentó datos de interacciones entre subgrupos y no se observaron interacciones, si bien el análisis presumiblemente se hizo con los resultados agrupados de las dos dosis de baricitinib. Solo se obtuvo una interacción significativa (valor de  $p < 0,001$ ) de tratamiento por subgrupo y dosis de baricitinib, para el subgrupo de función renal (pacientes con eGFR con  $< o \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los resultados en la semana 52 para las subpoblaciones en función de la gravedad inicial de la enfermedad y duración del episodio actual, fueron consistentes con lo observado en la semana 36 y con los resultados de la población general del estudio.

En un análisis *pos-hoc*, se observó que los pacientes que alcanzaron SALT  $\leq 20$  mostraron mayores mejoras en todos los dominios de Skindex-16, HADS-ansiedad y HADS depresión que los pacientes con una puntuación SALT  $> 20$ . Con respecto al sexo, se observó que las mujeres presentaron mejoras en todos los dominios, y tenían una mejor respuesta en el dominio de síntomas de Skindex-16 AA y el dominio de depresión de HADS, pero una respuesta ligeramente menor en los dominios de emoción y funcionamiento de Skindex-16 AA y el dominio de ansiedad de HADS, en comparación con los pacientes masculinos. Además, los pacientes con episodios  $< 4$  años y AA grave al inicio del

estudio tuvieron mejores respuestas en todos los dominios de Skindex-16. Solo los que no tenían una enfermedad muy grave al inicio y/o una duración del episodio de más de 4 años tuvieron resultados desfavorables en el dominio de síntomas de Skindex-16.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*), ha concedido al TAC un aplazamiento para presentar los resultados de los EC en la población pediátrica con AA.

## Resultados estudio de soporte

Para la realización del estudio que tenía el objetivo de determinar si los pacientes estaban dispuestos a aceptar y asumir los riesgos de seguridad del tratamiento, se dispuso de una muestra de 178 pacientes, 90 % de los cuales eran mujeres, con una edad media de 40 años (intervalo de 18-70 años), siendo un porcentaje elevado (75 %) de raza blanca o caucásica. La edad media desde el diagnóstico de AA fue de 12 años.

Aproximadamente la mitad (49 %) de los encuestados afirmó que elegiría el tratamiento, y la otra mitad (51 %) que no aceptaría los riesgos del tratamiento en AA con un perfil de beneficio-riesgo basado en el beneficio esperado de la dosis de 4 mg de baricitinib en AA y los datos de seguridad de la dosis de 4 mg de baricitinib en el programa de fase III de AR, con un 33 % de probabilidad de cobertura del cabello del cuero cabelludo del 80 % al 100 % en 1 año; 3 % de riesgo de infección grave cada año; 1 % de riesgo de desarrollar cáncer cada año; y 0,5 % de tener un coágulo de sangre cada año. Resultados similares se obtuvieron considerando los riesgos máximos aceptables (cuyos porcentajes son muy parecidos a los ya mencionados para cada riesgo particular). En general, se observó que los pacientes que eran más jóvenes percibían más impacto (físico, social o emocional) debido a la AA, perdían pelo en todas las partes del cuerpo, tenían experiencia con tratamientos previos, y se inclinaban a aceptar más riesgos.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

En la actualidad, no hay directrices científicas de la EMA disponibles para el desarrollo de tratamientos para la AA. El TAC, no realizó uso del asesoramiento científico para el desarrollo de este medicamento en su indicación para AA (29). Los estudios clínicos realizados presentan un beneficio clínico medido a través de la variable principal  $SALT \leq 20$  después de al menos 36 semanas de tratamiento, en los pacientes incluidos en los EC con AA grave (pérdida de pelo con una extensión  $\geq 50$  % del cuero cabelludo), y con un episodio actual de más de 6 meses.

Los resultados de la eficacia y seguridad de baricitinib se han probado principalmente a través de la fase III de dos ensayos principales, paralelos, con grupo control placebo, aleatorizados, estratificados y doble ciego (BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2), cuyo diseño se considera aceptable. Son dos ensayos multicéntricos e internacionales.

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 (35). Así, la relevancia clínica del parámetro SALT, y la definición del éxito del tratamiento se ha evaluado mediante la correspondiente puntuación  $SALT \leq 20$  (23). Esta variable se considera idónea. En los EC para AA, la variable principal elegida ( $SALT \leq 20$  a la semana 36) fue consensuada por clínicos y pacientes (23). Por otro lado, las variables que medían pérdida de pelo medido como SALT evaluado por el clínico, y la alopecia medida por el paciente miden el mismo efecto. La mayoría de variables secundarias han sido implementadas por el TAC. Este proceso se considera correcto, ya que el TAC, ha proporcionado datos de validaciones (al menos internas) que confirman la aceptabilidad y fiabilidad del uso de dichas variables.

Aunque el seguimiento de 36 semanas se considera adecuado, también 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 (52 semanas) se consideran relevantes ya que son muy importantes para la evaluación de la eficacia.



No obstante, los resultados presentan cierta incertidumbre debido principalmente a que:

- Los participantes incluidos en los EC proceden de países de fuera de la UE (principalmente de Norteamérica y Asia). Sin embargo, ningún dato sugiere diferencias fisiopatológicas en esta enfermedad en lo que se refiere a la raza, y se ha considerado que los datos de los pacientes tratados en AA pueden extrapolarse a la población europea y española. Los pacientes incluidos en los EC no son tan representativos de los pacientes con AA grave de mayor afectación, ya que estos pacientes suelen tener menos predisposición a participar en los ensayos, por la ansiedad y depresión asociadas. Además, en general, los pacientes graves, no solo han recibido, sino que están recibiendo otros tratamientos como corticoesteroides, otros inhibidores JAK, anticuerpos monoclonales, fototerapia o inmunosupresores, pero estos pacientes no fueron incluidos en los ensayos si no habían tenido un período de lavado adecuado. Por otro lado, los pacientes con AA difusa no fueron incluidos en los EC, el patrón de aparición y proceso de la enfermedad puede considerarse diferente al de los otros subtipos, de tal manera que los datos obtenidos para AA grave no pueden inferirse para este subtipo ya que no ha sido incluido en los estudios.
- En lo que se refiere a las variables estudiadas, a pesar de que la pérdida de pelo y repoblación del cuero cabelludo (que es lo que evalúa la variable principal SALT) puede tener efectos en la satisfacción general, y relevancia de los resultados, el lugar donde se pierde el cabello también modifica estos efectos, y este aspecto no fue evaluado apropiadamente, ya que puede haber pacientes que no alcancen el nivel de repoblación del cuero cabelludo considerado como respuesta ( $SALT \leq 20$ ), pero que aun así les mejore el crecimiento de pelo en las cejas y pestañas, barba y pelo púbico, y por tanto, mejoren su calidad de vida, por lo que esta variable a pesar de ser ampliamente utilizada, no recoge el crecimiento de todos los tipos de caída de pelo. Además, la variable principal se considera que se cumple cuando los pacientes alcanzan una puntuación SALT igual o menor a 20, que significa una afectación del 20 % o menor del cuero cabelludo, y esto puede implicar que, en aquellos pacientes con una afectación grave y extensa en cuero cabelludo, este resultado puede ser muy difícil de alcanzar, y por lo tanto, se podría estar subestimando los resultados. Por otro lado, con respecto al que los cuestionarios de calidad de vida utilizados, son especialmente usados en contexto de investigación, pero no tanto en práctica clínica real.
- Los datos no son aún definitivos, los estudios en fase III aún están en curso. Tienen una duración total de 4 años, y los resultados finales del estudio aún no se conocen. Sin embargo, los resultados de eficacia se han presentado hasta la semana 36 para el 100 % de los pacientes y hasta la semana 52 (un año de seguimiento) para hasta el 80 % de los pacientes.
- Los subestudios de interrupción y reducción de dosis han indicado que la interrupción del tratamiento una vez que se ha conseguido mantener una buena respuesta no es aconsejable, ya que 24 semanas después pueden surgir recaídas. Sin embargo, debido al perfil de seguridad de baricitinib y de otros inhibidores JAK, se recomienda reducir su dosis, si bien parece que la disminución de la dosis también conlleva una disminución de la eficacia. Así, el balance beneficio-riesgo deberá de ser reevaluado a intervalos regulares de tiempo.
- Los datos de seguridad han demostrado que la incidencia de EA, y EA graves es baja (neoplasias malignas secundarias, eventos cardiovasculares, tromboembolismo venoso). Sin embargo, dado el perfil de seguridad conocido de este medicamento en otras indicaciones, en especial en AR, deberá de monitorizarse el balance beneficio/riesgo a largo plazo en este grupo de pacientes con AA. Los pacientes de AA incluidos en los ensayos son pacientes más jóvenes que los de AR, y se deberá de reevaluar siempre este balance para evitar una exposición prolongada a potenciales EA y riesgos en una población relativamente joven. 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.

- No hay evidencia comparativa directa frente a otras opciones de tratamiento. 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  $\geq 30\%$ - $50\%$  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.

## Evaluaciones por otros organismos

En Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE), la evaluación terapéutica comparada de baricitinib en AA está en evaluación (36). Sin embargo, el borrador de la evaluación sugiere el no tratamiento con baricitinib en base a que baricitinib mejora el crecimiento del cabello después de 36 semanas de tratamiento en comparación con el placebo, pero es necesario continuar el tratamiento para prevenir la caída del cabello. Además, la caída del cabello puede causar malestar psicológico grave, pero baricitinib no ha demostrado una mejora significativa en la mayoría de las evaluaciones de calidad de vida relacionadas con la salud realizadas en los ensayos en comparación con placebo.

## Seguridad

Con respecto a las indicaciones de baricitinib en AR y DA en adultos con la dosis de 4 mg para su indicación en AA grave no se han notificado nuevas contraindicaciones y riesgos importantes, sin embargo, cabe remarcar que la población con AA estudiada en los EC es más joven.

La seguridad de baricitinib en adultos con AA grave incluye datos de seguridad de pacientes tratados en los EC BRAVE -AA1 (datos tanto de la fase II como de la fase III), y pacientes del EC de fase III, BRAVE-AA2. Después de completar las 36 semanas de la fase controlada con placebo, los pacientes entraron en una fase de extensión a largo plazo hasta la semana 52 en la que los pacientes que habían sido aleatorizados a baricitinib 2 mg y 4 mg continuaban con la misma medicación y los que habían sido aleatorizados a placebo fueron realeatorizados para recibir 2 mg o 4 mg de baricitinib. La población de seguridad se define como todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de baricitinib, y se trata de 1244 pacientes: 845 (68 %) pacientes expuestos de forma acumulativa a una dosis de baricitinib durante al menos 52 semanas, y 516 (55 %) tratados con baricitinib 4 mg y que completaron al menos 52 semanas de tratamiento. Se incluyen datos de seguridad de los períodos controlados con placebo de 36 semanas, y desde el período de extensión hasta la fecha de corte de la base de datos (marzo 2021). Debido a que se realizó una realeatorización 2:2:3, la muestra de pacientes tratados a una dosis de 4 mg de baricitinib es la más amplia. Los estudios están en curso, y durarán hasta 4 años, pero la fase controlada con placebo y la de extensión hasta la semana 52, han sido completadas. Los datos del período post-autorización no han demostrado ningún dato divergente con respecto al perfil de seguridad mostrado hasta la fecha de corte.

Aunque el TAC intentó realizar un análisis de subgrupos (por sexo, raza, etnia, peso basal, índice de masa corporal, región geográfica y terapias previas), el tamaño muestral dentro de cada grupo no fue suficiente, y dada la naturaleza heterogénea de cada EA no se han podido interpretar adecuadamente estos resultados.

Por protocolo, los pacientes debían suspender o interrumpir el tratamiento en función del resultado de ciertas pruebas de laboratorio anómalas, embarazo, neoplasia, detección de ADN del VHB por encima del límite de cuantificación, medicamentos prohibidos o el desarrollo de un tromboembolismo venoso, infecciones (en algunos casos), herpes zoster y comportamientos suicidas. Alrededor del 7-11 % de los pacientes en tratamiento con baricitinib 2-4 mg respectivamente interrumpieron el tratamiento, de los cuales entre el 1,1-2,6 % fue debido a EA, de forma

similar a lo que ocurría en los grupos de placebo. En la mayoría de los casos fue debido a infecciones (en el caso del grupo tratado con baricitinib, herpes zoster y gripe). El bajo número de interrupciones es indicativo de la buena tolerabilidad de baricitinib en su indicación para AA grave.

El número de EA fue más bajo en el grupo placebo (57 %) que en los brazos de tratamiento con baricitinib 2 mg (61 %) y 4 mg (63 %). Lo mismo ocurrió para los EA graves, con porcentajes de 1,6 % en grupo placebo versus 2,2 % y 2,6 % en los grupos de tratamiento con 2 mg y 4 mg de baricitinib, respectivamente.

Los EA comunes (independientemente del tratamiento) que fueron reportados (en el EC controlado con placebo) más frecuentemente ( $\geq 2$  %), y que numéricamente en general son superiores en el grupo de baricitinib 4 mg en comparación con el resto de brazos son (porcentaje de EA en placebo, versus 2 mg y 4 mg de baricitinib): infecciones del tracto respiratorio superior (7,0 % versus 6,6 % y 7,6 %), infecciones virales del tracto respiratorio superior (1,6 % versus 2,2 % y 1,5 %), nasofaringitis (5,1 % versus 4,4 % y 6,9 %), cefalea (5,4 % versus 5,5 % y 6,7 %), acné (1,1 % versus 5,8 % y 5,6 %), aumento de Creatinina Fosfoquinasa (CPK) sanguínea (1,3 % versus 0,8 % y 4,3 %), infección del tracto urinario (1,6 % versus 3,8 % y 3,3 %), gripe (1,9 % versus 1,6 % y 2,6 %), fatiga (1,1 % versus 0,8 % y 2,2 %), foliculitis (0,8 % versus 1,4 % y 2,2 %), náuseas (1,6 % versus 2,7 % y 2,0 %) y candidiasis vulvovaginal (0 % versus 2,6 % y 1,2 %).

Otros EA reportados más frecuentemente en los grupos de tratamiento con baricitinib fueron hipertensión y prurito, sin embargo, no se piensa que sean consecuencia directa del tratamiento.

En lo que respecta a los EA graves, a pesar de que numéricamente la ocurrencia es baja, fueron más frecuentemente reportados en el grupo de tratamiento con baricitinib, e incluyen: fracturas, infecciones, desórdenes cardíacos y hepato-biliares. No se reportó ninguna muerte o EA de mielosupresión o miopatía en el programa de desarrollo clínico para AA.

EA de interés (que han sido evaluados y monitorizados estrechamente) en los EC en fase III debido al perfil de seguridad de baricitinib en las indicaciones de AR y DA:

- Infecciones: las infecciones que fueron notificadas en más del 1 % de los pacientes tratados con baricitinib fueron infecciones del tracto urinario, foliculitis, bronquitis, herpes zoster, candidiasis vulvovaginal e infección micótica. Se notificaron también dos casos de pielonefritis, seis de COVID-19, tres de los cuales con neumonía. Además, se notificó una diverticulitis, dos apendicitis, y una apendicitis con perforaciones. La infección por herpes zoster fue la infección que conllevó más frecuentemente a la interrupción del tratamiento. Los casos de neumonía, diverticulitis, y herpes zoster son EA conocidos de baricitinib. No se informó de ninguna infección oportunista, incluida TB.
- Eventos cardiovasculares: en lo que respecta a Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE, por sus siglas en inglés, *Major Adverse Cardiovascular Events*, que incluyen eventos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus), en el grupo baricitinib 2 mg hubo un infarto agudo de miocardio informado aproximadamente 9 meses después de comenzar con baricitinib 2 mg. El paciente presentaba muchos factores de riesgo, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, fibrilación auricular e hipertensión.  
  
Hubo otros tres eventos cardiovasculares: dos arritmias graves, 15 y 18 semanas después del comienzo del tratamiento: taquicardia ventricular (en un paciente con obesidad e insuficiencia renal, que recibió 2 mg de baricitinib, y tomaba medicación concomitante, este paciente también reportó taquicardia sinusal y palpitaciones), extrasístole ventricular (en un paciente con sobrepeso, tratado con baricitinib 4 mg, sin medicación concomitante ni antecedentes de trastornos cardíacos), y una insuficiencia de la válvula aórtica.
- Tromboembolismo venoso: hubo dos casos, uno de trombosis de la vena profunda/embolismo pulmonar y otro de embolismo pulmonar que se reportaron después de la fecha de corte de datos. Ambos pacientes tenían otros factores de riesgo. El tromboembolismo venoso es un EA conocido de baricitinib.

- **Desórdenes hepatobiliares:** se notificaron una colecistitis en el placebo y dos en el grupo baricitinib. Se notificó un caso de hepatitis aguda en los grupos tratados con baricitinib, que se calificó como una hepatitis sífilica secundaria a una infección por sífilis preexistente.
- **Desórdenes gastrointestinales:** se notificaron una estenosis gástrica y una obstrucción gástrica en el grupo de baricitinib 2 mg.
- **Neoplasias malignas secundarias:** se reportó un caso de linfoma de células B, un cáncer de pulmón, y dos casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con baricitinib. En el grupo de placebo se notificó un cáncer de próstata.
- **Fracturas:** en el grupo placebo se reportaron tres fracturas, y en los grupos de baricitinib 2 mg y 4 mg se notificaron ocho y siete fracturas respectivamente, en el período de extensión aumentaron las fracturas, a once y doce pacientes en los grupos de baricitinib 2 y 4 mg respectivamente.
- **Alteraciones de parámetros de laboratorio:**
  - Recuento de neutrófilos, linfocitos, plaquetas y hemoglobina: el número de neutrófilos, linfocitos y hemoglobina disminuyó, y el número de plaquetas aumentó. La neutropenia y trombocitosis son EA conocidos de baricitinib. Los pacientes que reportaron anemia también presentaron otros factores de confusión en el estado basal como historia de sangrado gastrointestinal, deficiencia en vitamina B12, hemoglobinopatía, deficiencia en hierro, liposucción o dismenorrea.
  - Valores de lípidos: se notificó un aumento de los niveles de colesterol y de las proteínas transportadoras LDL-C y HDL-C tras las primeras 12 semanas de tratamiento con baricitinib, sin embargo, el riesgo de hiperlipidemia disminuyó con el tiempo de tratamiento. La hipercolesterolemia y la hiperlipidemia son EA conocidos del tratamiento con baricitinib.
  - Valores de CPK: los aumentos en CPK fueron en general más frecuentes con baricitinib 4 mg que con placebo. Según los datos disponibles en AA, parece que no hay asociación con síntomas musculares, en particular de rabdomiólisis. Es un EA conocido de otros inhibidores JAK.
  - Valores de Alanina Aminotransferasa (ALT) y de Aspartato Aminotransferasa (AST): se produjo un incremento de más de tres veces en los valores basales en el grupo de baricitinib. Se produjeron 5 casos de aumentos en  $AST \geq 5 \times LSN$  (Limite Superior de Normalidad) en el grupo de 4 mg y 2 adicionales en el grupo de 2 mg. Hubo 2 pacientes con aumentos en  $ALT \geq 5 \times LSN$ , uno en cada uno de los grupos de dosis de 2 mg y 4 mg. Un paciente del grupo de baricitinib 4 mg presentó hepatitis aguda secundaria por sífilis, indicada previamente.
  - Valores de albúmina sérica, pulso cardíaco y peso corporal: todos estos parámetros aumentaron en los grupos tratados con baricitinib versus el tratamiento con placebo.
- **Seguridad en poblaciones especiales:**
  - Pacientes  $\geq 65$  años: la experiencia en pacientes  $> 65$  años es limitada (2-3 % de la población tratada). Como los datos proceden en su mayoría de pacientes jóvenes, los datos de seguridad en una población  $> 65$  años en su mayoría proceden de los datos de seguridad de pacientes con AR tratados con baricitinib. Es por ello, que a petición del Comité de Evaluación de Medicamentos Humanos (CHMP por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la EMA, se estableció la dosis de 2 mg como la dosis recomendada en esta población envejecida ya que los datos proceden sobre todo de su uso en pacientes  $\geq 65$  con AR, donde la dosis recomendada es de 2 mg. Las frecuencias de EA y EA graves en este grupo poblacional fueron mayores que en la población joven. Los EA más frecuentemente reportados en los pacientes  $\geq 65$  años en comparación con la población  $< 65$  años fueron infecciones e hiperlipidemia.

- Uso durante el embarazo y lactancia: hasta el 13 de febrero de 2021, seis mujeres quedaron embarazadas durante la participación en el estudio de AA. Los resultados fueron: una terminación electiva, un aborto espontáneo, un aborto retenido y tres embarazos aún en útero. No hubo embarazos en parejas de pacientes masculinos expuestos a baricitinib durante su participación en el estudio de AA. No se reportaron anomalías congénitas en los tres embarazos que llegaron a su fin; las dos mujeres que tuvieron un aborto tenían un historial de predisposición médica. No se reportaron casos de uso de baricitinib durante la lactancia en los EC de AA.

## Valoración del beneficio clínico

Se considera que el beneficio clínico se ha demostrado en la población estudiada con AA en los EC principales BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2 en los pacientes respondedores de ambos estudios. Baricitinib supuso el primer medicamento autorizado en la UE para esta indicación.

En ambos EC se ha logrado alcanzar (con ambas dosis de baricitinib) de forma estadísticamente significativa la variable primaria, medida a través del índice  $SALT \leq 20$ , que mide una cobertura del 80 % del cuero cabelludo. El porcentaje de respondedores de cada grupo de tratamiento con baricitinib 2 mg y 4 mg fue del 19,7 % y 34,0 % respectivamente, frente a 4,1 % en el grupo control. Esto es indicativo de que un elevado porcentaje de pacientes fueron no respondedores en cada grupo.

Para ser clínicamente relevante, se debía alcanzar un mínimo de crecimiento del 30 % desde el estado basal, porcentaje que se obtuvo en los pacientes en los que se alcanzó la variable principal. Este resultado ha sido secundado por variables secundarias clave, en particular  $SALT$  más estrictos, y resultados reportados por el clínico y por el paciente, de evaluación de alopecia en cuero cabelludo, y evaluación de alopecia en cejas y pestañas, así como variables que miden el impacto en la calidad de vida, depresión y ansiedad, variables de soporte que miden de forma indirecta la satisfacción del paciente con el tratamiento. La dosis de 2 mg no ha demostrado ser estadísticamente significativa en algunas variables secundarias y en algunos estudios de forma aislada, sin embargo, se considera más efectiva que el placebo, y resulta una dosis clínicamente relevante en algunas poblaciones de pacientes (especialmente en pacientes  $\geq 75$  años y con historia de infecciones recurrentes; así como posible esquema de reducción de dosis tras un período de mantenimiento). La respuesta al tratamiento se alcanzó entre la semana 8-24 y mejoraba con el tiempo (mejores resultados desde la semana 36 (34,0 %) hasta la 52 (39,0 %) (a la dosis de 4 mg). Además, la respuesta se mantenía en la mayoría de los casos a la semana 76 (96 % de los pacientes que habían obtenido  $SALT \leq 20$  previamente). Debido a que en los pacientes donde se interrumpió el tratamiento, se vio un elevado porcentaje de recaídas dentro de las 24 semanas posteriores a la interrupción, solo se recomienda la interrupción en los pacientes no respondedores. Sin embargo, por motivos de seguridad, se recomienda evaluar a periodos regulares el balance beneficio-riesgo, y evaluar una disminución de dosis a 2 mg en pacientes que han alcanzado el control de la enfermedad tras un período de mantenimiento.

El análisis de subgrupos para la variable principal no ha demostrado diferencias estadísticamente y clínicamente significativas, por lo que su beneficio es extrapolable a toda la población de pacientes con AA grave.

El perfil de seguridad de baricitinib no ha variado sustancialmente con respecto a los datos de toxicidad que ya se tenían de su uso en otras indicaciones (AR y DA). De los EA, y EA graves observados, éstos fueron algo superiores en los brazos de tratamiento con baricitinib, sin embargo, las interrupciones del tratamiento debidas a EA han sido muy infrecuentes. En particular, los principales problemas de toxicidad incluyen infecciones, cefalea, náuseas, acné, niveles elevados de CPK, y de ALT/AST, foliculitis e hiperlipidemia. Los casos de neoplasias malignas secundarias, los eventos cardiovasculares y los casos de tromboembolismo venoso han ocurrido en pocos casos. Además, se han notificado fracturas óseas, EA que no se había notificado con otros inhibidores JAK, sin embargo, este EA no ha mostrado diferencias con el brazo control en otras indicaciones de baricitinib.

Baricitinib tiene un potencial conocido de generar EA graves, por lo tanto, el balance beneficio-riesgo deberá de ser adecuadamente controlado por el clínico con el fin de evitar exposiciones prolongadas e inadecuadas en los pacientes con AA grave. Los EA graves notificados en otras indicaciones no se han observado de manera tan frecuente en la población estudiada para esta indicación, entre otras cosas, puede ser debido a que la población en estudio de ambos EC presentaba una edad media de 37,5 años (con una proporción baja de pacientes por encima de los 65 años, del 1,9-3,5 %) y sin comorbilidades. En este sentido, la interrupción del tratamiento debe considerarse en pacientes no respondedores, y la disminución de la dosis tras un período de control y mantenimiento de buena respuesta deberá de reevaluarse a períodos regulares.

## Discusión

Baricitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la AA grave en pacientes adultos. Los datos de eficacia se basan en dos estudios, uno en fase II/III (BRAVE-AA1) y otro estudio en fase III (BRAVE-AA2). Ambos estudios son aleatorizados, doble ciego, paralelos, controlados con placebo, de 36 semanas de duración y con fases de extensión de hasta 200 semanas (37). Sin embargo, los resultados finales de estos ensayos aún no se conocen, tienen una duración total de 4 años. El balance beneficio-riesgo se ha probado en una población joven (media de edad de  $37 \pm 13$  años), con un episodio actual de más de 6 meses de AA grave (pérdida de pelo con una extensión  $\geq 50$  % del cuero cabelludo). No se incluyeron pacientes de edad avanzada ( $> 70$  años) porque se quería minimizar el efecto producido por otras alopecias relacionadas con la edad, y así realizar una evaluación más exhaustiva del efecto del tratamiento. La presencia de otras comorbilidades, alopecias difusas, así como tratamientos sistémicos recientes (sin período de lavado apropiado) fueron un motivo de exclusión de los EC.

En ambos estudios principales se logró alcanzar de forma estadísticamente significativa la variable principal  $SALT \leq 20$  % en la semana 36 de tratamiento. Además, los resultados en la variable principal han sido respaldados por los datos en variables secundarias clave. Sin embargo, es importante mencionar que el porcentaje de no respondedores en el análisis agrupado de los dos EC principales para la variable principal es muy elevado, del 95,9 % en el grupo placebo, del 80,3 % en el grupo baricitinib 2 mg y del 66,0 % en el grupo de baricitinib 4 mg. Estos resultados podrían indicar que otros mecanismos de acción diferentes de la inhibición de la vía JAK1/2 están implicados en el desarrollo de la AA, y/o que existe una respuesta o inhibición insuficiente de la vía de JAK/STAT utilizando este inhibidor y/o que es necesario un tiempo de tratamiento superior a 36 semanas. Baricitinib es un inhibidor específico de las quinasas JAK1/2. Se ha demostrado que las vías de señalización de IFN- $\gamma$  (a través de JAK1/2) y citoquinas  $\gamma c$  (a través de JAK1/3) desempeñan un papel clave en la patogénesis de la AA; sin embargo, el papel de IFN- $\alpha/\beta$  (a través de JAK1/TYK2) en AA permanece sin definir (38). JAK2 es esencial para la función de las citocinas relacionadas con la hematopoyesis, por lo que un bloqueo de JAK2, puede provocar EA potenciales como anemia, trombocitopenia y neutropenia (39). Se ha observado que los inhibidores selectivos de JAK1 y JAK3 inducen fuertemente el crecimiento del cabello y disminuyen la inflamación asociada con AA, mientras que los inhibidores selectivos de JAK2 no logran restaurar el crecimiento del cabello en ratones con AA (40), provocando como contrapartida EA hematopoyéticos. Además, a diferencia de JAK1, que se expresa ampliamente en muchos tejidos, la expresión de JAK3 se restringe principalmente a los linfocitos (41). El hecho de que baricitinib inhiba de forma selectiva JAK1 y JAK2, pero no JAK3, podría explicar porque algunos pacientes son no respondedores al mismo.

Los cambios físicos y de apariencia suelen ser un aspecto muy molesto de la condición, la principal causa de angustia (42,43,44), y su evaluación por parte del clínico, así como por el propio paciente se considera muy relevante ya que se trata de una población joven. Así, las variables más exigentes  $SALT_{90}$  y  $SALT \leq 10$  desde el estado basal, hasta después de 36 semanas de tratamiento, y los índices de valoración de la alopecia total y alopecia en cejas y pestañas, evaluados por el clínico y el paciente también se tuvieron en cuenta, y resultaron clínicamente relevantes a la dosis de 4 mg. Sin embargo, la dosis de 2 mg no alcanzó la significación estadística en todas las variables secundarias. Múltiples estudios han demostrado que el deterioro de la calidad de vida y la carga psicológica, con niveles más altos de ansiedad y

riesgo de depresión en estos pacientes, son consideraciones importantes para el manejo terapéutico de los mismos (10,14,45,46,47,48,49). Además, el estado depresivo y de ansiedad tiene un posible impacto en otros factores, como el ausentismo laboral y el desempleo (50). Así, en los EC para AA se evaluaron variables secundarias relacionadas con la calidad de vida (índice *Skindex-16 Adapted for AA*), y la ansiedad y depresión asociadas (índice HADS). Para estas variables, con los datos agrupados de los dos estudios, la dosis de 4 mg resultó ser significativa en más dominios. Como el resultado del recrecimiento del cabello es relativamente más importante para las pacientes femeninas que en los pacientes varones la mejora de todos los dominios de Skindex-16 y HADS en mujeres, se considera importante, aunque según la variable y dominio había diferencias con mejores o peores resultados en función del sexo.

Otros subgrupos analizados, en concreto en función de la duración del episodio de alopecia (< o > de 4 años) y la severidad de la misma (puntuación SALT basal grave o muy grave) mostraron mejora en todos los pacientes, para ambas variables y todos los dominios, observándose mejores resultados en los pacientes con una enfermedad de una duración < de 4 años, y con índice de gravedad de enfermedad no muy grave (SALT 50-94), que habían alcanzado la variable principal SALT  $\leq$  20.

El régimen de tratamiento con 4 mg fue más efectivo que la dosis de 2 mg, y aunque preferentemente se debe de tratar a los pacientes con 4 mg, la dosis de 2 mg debe de tenerse en cuenta para ciertos grupos poblacionales. Concretamente, y debido principalmente al perfil de seguridad de baricitinib, se recomienda una dosis de 2 mg en pacientes  $\geq$  65 años, en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, y en 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. Por otro lado, y en base a los resultados de los subestudios de interrupción y reducción de dosis, y a petición del CHMP, se ha recomendado en la FT (27) que los pacientes que adquieran el control de la enfermedad deben continuar con el tratamiento para evitar recaídas, sin embargo, el beneficio-riesgo del tratamiento debe de evaluarse a períodos regulares.

En los subestudios presentados por el TAC de interrupción y reducción de dosis, se ha observado que existe una elevada probabilidad de rebrote si se interrumpe el tratamiento (el 33 % y el 20 % de los respondedores permanecieron en remisión hasta la semana 76 si se retiraba baricitinib 4 mg y 2 mg, respectivamente). Es por ello que no se ha aconsejado suspender el tratamiento en los pacientes respondedores, donde si se suspende la respuesta, la misma no durará más de 6 meses. No obstante, el balance beneficio-riesgo deberá de reevaluarse constantemente.

La variable principal se ha estudiado durante un mínimo de 36 semanas (aproximadamente 9 meses), si bien se ha realizado un período de extensión (del que existen datos hasta la semana 52) (aproximadamente 1 año) cuya duración máxima será de 4 años. La variable principal, y la mayoría de las secundarias han sido significativas en los pacientes respondedores a la semana 36 y a la 52, y se considera relevante disponer de esta información, ya que así se puede observar si existen o no recaídas. En los estudios realizados en AA con otros tratamientos y con menos seguimiento, aparentemente no existen recaídas, no obstante, el seguimiento a largo plazo (20 años) hace constar una elevada tasa de recaídas en esta enfermedad. En general, la tasa de incidencia global de recaídas es alrededor del 85 %, y prácticamente del 100 % en pacientes observados durante 20 años (51,52). Además, en un estudio retrospectivo reciente (53) se observó que la frecuencia de recaídas y la gravedad de la enfermedad disminuyen según el comienzo de la enfermedad comienza a edades más avanzadas, como consecuencia también la duración de los períodos de remisión es mayor según la edad.

Los problemas de seguridad observados del uso de baricitinib son consistentes con lo ya observado con otros inhibidores de quinasas Janus (54,55), en particular: infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, neumonía, mononucleosis, e infecciones oportunistas como tuberculosis y herpes zoster. Por otro lado, la incidencia de eventos cardiovasculares, de tromboembolismo venoso, y de neoplasias malignas secundarias (principalmente, cáncer de piel no melanoma y cáncer de pulmón, de pecho, linfoma de células B, y gástrico) puede aumentar tras el uso de inhibidores JAK. También se ha notificado la alteración de parámetros de laboratorio, en los valores de lípidos,

CPK, ALT y AST, y alteraciones en los parámetros sanguíneos, siendo frecuentes las anemias, neutropenias, y trombocitopenias. Otros EA reportados incluyen: ganancia de peso, erupciones, fatiga, cefalea, y desórdenes gastrointestinales. Para finalizar, comentar que los EA graves notificados en otras indicaciones no se han observado de manera tan frecuente en la población estudiada para esta indicación, entre otras cosas, puede ser debido a que la población en estudio presentaba una edad media de 37,5 años y sin comorbilidades.

Cabe mencionar que, en el tratamiento de trastornos inflamatorios, baricitinib y otros inhibidores de JAK funcionan de manera similar a tofacitinib. Si bien baricitinib es un inhibidor anti JAK1/2 más selectivo que tofacitinib, que es un inhibidor pan-JAK (JAK1/2/3 and TYK2). El Comité de la EMA encargado de evaluar cuestiones de farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) llevó a cabo una revisión para determinar si ciertos problemas de seguridad graves observados (especialmente, problemas cardiovasculares MACE, mayor riesgo de desarrollar cáncer, muerte debida a cualquier causa, infecciones graves, y coágulos de sangre en los pulmones (tromboembolismo venoso, TEV)) estaban asociados con todos los inhibidores de JAK autorizados en la UE o sólo al tratamiento con tofacitinib, para el tratamiento de trastornos inflamatorios, y si debían modificarse las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos (56). Se han publicado los resultados finales del estudio *ORAL Surveillance* (57), que indican que los pacientes tratados con tofacitinib para la AR y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraron una mayor incidencia con respecto los anti-TNF- $\alpha$ , no pudiéndose demostrar la no inferioridad en determinados EA. En particular se observó un aumento de riesgo de neoplasias malignas, MACE, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del TNF- $\alpha$ . Además, de los estudios en animales, se sabe, que los inhibidores de JAK tienen efectos fetotóxicos y teratogénicos, y su uso está contraindicado durante el embarazo para todo el grupo terapéutico (27,57,58,59,60,61). De este estudio, se han obtenido las siguientes conclusiones de especial relevancia para la evaluación de la seguridad en este IPT: los riesgos extraídos del estudio *ORAL Surveillance* se consideran efectos de clase para todos los inhibidores de la quinasa Janus indicados en enfermedades inflamatorias. Según esto, los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas. En pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia. En caso de tratar algún paciente con alguno de los factores de riesgo mencionados, por no disponer de otra alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis. Por último, se recomienda realizar a todos los pacientes tratados con inhibidores de la quinasa Janus un examen dermatológico periódico.

Debe monitorizarse (a pesar de que la frecuencia haya sido numéricamente baja y que no se han podido confirmar en otras indicaciones) la posibilidad de fracturas óseas. En los ensayos, no hubo una relación dosis-respuesta obvia. Según los datos no clínicos y clínicos, baricitinib (y otros inhibidores JAK) pueden tener efectos sobre el hueso, su desarrollo, y regeneración en adultos. En estudios en animales, con baricitinib se observó un efecto sobre el crecimiento/peso fetal, así como malformaciones esqueléticas (28,30). Como las exposiciones en animales son mayores que en la esperada clínica, no está claro si baricitinib a las dosis de 2 mg y 4 mg produciría efectos óseos relevantes en niños o adultos. Abrocitinib (otro inhibidor JAK) en DA, provoca EA óseos en ratas jóvenes y se necesitan datos adicionales a largo plazo en adolescentes para determinar el balance beneficio-riesgo en esta población (62). Otros inhibidores JAK (en particular, tofacitinib y baricitinib) mejoran la formación ósea y la masa ósea, y se usan terapéuticamente en pacientes con pérdida ósea debido a trastornos inflamatorios como la AR (63,64,65). Así con esto, y a pesar de que en base a la totalidad de los datos clínicos de seguridad disponibles (incluidos pacientes con AR, DA y AA), en el EPAR de baricitinib (28) no se ha considerado que las fracturas óseas sean un EA grave provocado por el tratamiento con baricitinib, el posible aumento de las fracturas podría ser debido a un aumento de la mineralización ósea y reducción de las propiedades elásticas del hueso.



Para finalizar, en lo que respecta a la foliculitis, en la base de datos de AR y DA, no hay asociación de la exposición a baricitinib y foliculitis, pero la asociación ha sido diferente en AA. El TAC de baricitinib proporciona una explicación mecánica para la foliculitis observada en los pacientes con AA, debido a la irritación del folículo por el crecimiento del cabello más que por el tratamiento con baricitinib que pudiera generar inmunosupresión; entre otras razones, porque el lugar predominante de la foliculitis en AA fue el cuero cabelludo (75 %), y fue experimentado por pacientes que respondieron (71 %).

Cabe mencionar que el estudio de soporte que presento el TAC permite conocer el riesgo que la población afectada de AA estaría dispuesta asumir. En la población encuestada el porcentaje de mujeres fue más elevado que en los EC de eficacia (90 % frente al 61 %). Aproximadamente la mitad de los encuestados elegiría el tratamiento con baricitinib, y la otra mitad no aceptaría los riesgos del tratamiento. Estos porcentajes parecidos entre los dos grupos de pacientes 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, que debe abordarse y monitorizarse exhaustivamente.

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. Además, hasta la fecha no existe ninguna comparación directa de los tratamientos utilizados en la práctica clínica con el fin de lograr un mejor posicionamiento.

Debido a la falta de tratamientos autorizados, existen informes de casos y series de estudios no controlados que justifican el uso clínico de diversos tratamientos para AA. Sin embargo, pocos tratamientos se han sometido a EC Aleatorizados (ECA) y, a excepción de la inmunoterapia de contacto, hay pocos datos publicados sobre los resultados a largo plazo (66). 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 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 AA universalis o total (67). Es el único tratamiento que parece efectivo en AA universal o total, aunque la tasa de respuesta es 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 (nefrotoxicidad) 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 (68). 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 AA total y universal (en un ECA, el 45 % de los pacientes presento 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, pero en este caso la evidencia es también limitada (69).

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 (70). 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 (71,72). Dupilumab, un AcMo frente el receptor de IL-4 autorizado en DA, ha demostrado su eficacia en pacientes con AA que presentaban DA concomitante, no obstante, la interrupción del tratamiento daba lugar a recaídas (73,74,75,76). Se han notificado mejoras con el ácido fumárico, cuya función es inhibir la célula T mediante la inhibición de citoquinas INF- $\gamma$ , IL-2, IL-12 y TNF- $\alpha$  (77). Y existen otras terapias, como por ejemplo la IL-2, cuya eficacia aún no se ha podido confirmar (78,79). 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 (80,81,82,83).

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 (84). La eficacia de las formulaciones tópicas en el recrecimiento del pelo en cuero cabello es muy limitada, tofacitinib (inhibidor JAK 1/2/3) (85,86), ruxolitinib (inhibidor JAK1/2) (87,88) y delgocitinib (inhibidor pan-JAK) (National Clinical Trial NCT02561585)), han reportado resultados deficientes e incongruentes (89) con algo de eficacia en la inducción de crecimiento de cejas y pestañas (90,91). En una revisión sistemática y metaanálisis, se observó que la administración oral de los inhibidores (baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib) presentaba una respuesta cuatro veces mejor en comparación con la aplicación tópica (92). 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 severidad SALT de la gravedad, duración del episodio de AA y características demográficas.

Entre los inhibidores JAK de primera generación usados 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 (93,94,95,96,97,98). Tofacitinib en pacientes con AA grave condujo a una mejora de la puntuación SALT ( $\geq$  de 50 % en 32 % de pacientes) (99). 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 (82). 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 (100). Con baricitinib, el porcentaje de pacientes que alcanzan una puntuación SALT de  $\leq$  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), la diferencia de proporciones frente a placebo fue de 15,6 % y 29,9 % (Ver Tabla II del Anexo). Observando estos datos, podría parecer que existe un porcentaje mayor de respondedores y con puntuaciones SALT superiores con otros inhibidores JAK de primera generación que con baricitinib, sin embargo, al tratarse de una comparación indirecta sin ajustar no se pueden extraer conclusiones y se requieren ensayos comparativos directos.

Se han desarrollado inhibidores de segunda generación más dirigidos (101), que podrían suponer una ventaja selectiva aumentando la eficacia, con un perfil de seguridad parecido a los de primera generación. Entre esta segunda generación se encuentran ritlecitinib (inhibidor JAK3/TEC), brepocitinib (inhibidor JAK1 y Tyk2), y CTP-543 (inhibidor JAK1/2) (102,103). Ritlecitinib ha sido recientemente autorizado, el resto aún no se encuentran disponibles para esta indicación.

Ritlecitinib es un inhibidor de segunda generación (de 5 familias de quinasas TEC y de JAK), que ha recibido una autorización de comercialización para el tratamiento de la AA grave en adultos y adolescentes mayores de 12 años de

edad (32, 33). La eficacia y seguridad de ritlecitinib se han evaluado principalmente en el estudio principal de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (B7981015 o ALLEGRO) (104,105) junto con otros estudios de soporte (32). Su eficacia y seguridad se han evaluado en 718 pacientes con AA de 12 años de edad y mayores con  $\geq 50\%$  de pérdida de cabello en el cuero cabelludo, incluyendo pacientes con alopecia total y alopecia universal. En este estudio también se evaluó la dosis-respuesta de ritlecitinib. El período de tratamiento del estudio consistió en un período de 24 semanas controlado con placebo y un período de extensión de 24 semanas. En concreto, todos los pacientes tenían AA con  $\geq 50\%$  de pérdida de cabello (puntuación SALT  $\geq 50$ ), sin evidencia de recrecimiento terminal del cabello en los 6 meses anteriores y con un episodio actual de pérdida de cabello en el cuero cabelludo  $\leq 10$  años, además, no presentaron ninguna otra causa conocida de pérdida de pelo.

En todos los grupos de tratamiento, el 62,1 % eran mujeres, el 68,0 % eran de raza blanca. La edad media de los pacientes fue de 33,7 años y la mayoría (85,4 %) eran adultos ( $\geq 18$  años). Se inscribieron un total de 105 (14,6 %) pacientes de 12 a  $<18$  años y 20 (2,8 %) pacientes de 65 años o más. La puntuación SALT absoluta media inicial osciló entre 88,3 y 93,0. La mayoría de los pacientes presentaban afectación en las cejas (83,0 %) y las pestañas (74,7 %) al inicio del estudio. La mediana de duración desde el diagnóstico de AA fue de 6,9 años y la mediana de duración del episodio actual de AA fue de 2,5 años. Los pacientes fueron aleatorizados según estratificación por tipo de alopecia, total/universal. Las principales diferencias con respecto a la población tratada con baricitinib son que se incluye población pediátrica de 12-18 años, y que con baricitinib, la población tratada presentaba una mediana de duración de AA desde el diagnóstico mayor (de 12,2 años), y la duración media del episodio de AA actual también era mayor (de 3,9 años).

Tras la evaluación de los resultados de eficacia, se estableció como dosis recomendada 50 mg una vez al día por vía oral. Los resultados de eficacia que se van a comentar son los de esta dosis, si bien tanto la variable principal como las secundarias se alcanzaron en todos los grupos de dosis de manera estadísticamente significativa con respecto al placebo. En particular, para la dosis de 50 mg, en la variable principal (SALT  $\leq 10$ ) a las 24 semanas, la diferencia con respecto al placebo fue de 11,9 %. Si bien este resultado se considera modesto, es relevante, ya que es una variable que se consideraría más estricta que por ejemplo SALT  $\leq 20$ . Este resultado fue avalado por los resultados obtenidos en variables reportadas por el paciente como PGIC (por sus siglas en inglés, *Patient-Global Impression of Change*), SALT  $\leq 20$ , y recrecimiento del pelo de cejas y pestañas (medido a través de las variables EBA (por sus siglas en inglés, *eyebrow Assessment*) y ELA (por sus siglas en inglés, *eyelash Assessment*). Las respuestas obtenidas en las SALT  $\leq 10$ , PGIC, y SALT  $\leq 20$  se mantuvieron y mejoraron hasta la semana 48. Al igual que con baricitinib, se ha observado que la suspensión del tratamiento, da lugar a la pérdida de respuesta. No se observaron diferencias de eficacia entre los distintos subgrupos evaluados (edad, sexo, raza, región, peso, duración de la enfermedad desde el diagnóstico, duración del episodio, y tratamiento farmacológico previo, estos subgrupos incluyen los resultados en adolescentes), si bien se consideran resultados exploratorios, sobre todo por el limitado tamaño muestral de algunos de ellos.

En lo que respecta a los datos de seguridad, en el período controlado por placebo, los EA más frecuentes en el grupo de ritlecitinib fueron nasofaringitis, diarrea, cefalea, acné, urticaria, dolor abdominal, pirexia, foliculitis, infección COVID-19, mareos, infecciones del tracto respiratorio superior, y dermatitis atópica. También se observó una mayor frecuencia de tinitus, gastroenteritis, nasofaringitis, aumento de CPK y dolor de espalda. No se dieron casos de neumonía o infecciones del tracto respiratorio inferior, ni de infecciones graves, o MACE, aunque las infecciones se consideran un riesgo importante. Existe incertidumbre sobre el potencial neurotóxico y de generación de distrofias axonales en base a los datos preclínicos. Los riesgos asociados a inhibidores JAK, se dieron con muy baja frecuencia, sin embargo, debido a que la exposición de los pacientes no ha sido muy larga, se debe hacer un seguimiento controlado de los mismos. Los datos en pacientes adolescentes, tanto de eficacia como de seguridad no presentaron diferencias con respecto a lo observado en adultos, pero se esperan más datos a largo plazo, sobre todo, en los aspectos que afectan al crecimiento y efectos en el desarrollo óseo. Además de los resultados del estudio principal,

está en curso un estudio abierto de extensión, en fase III (ALLEGRO-LT) (NCT04006457), que permitirá determinar el efecto de ritlecitinib a largo plazo.

Aunque una comparación indirecta de los resultados de los estudios principales de los dos inhibidores JAK disponibles y autorizados (baricitinib y ritlecitinib) tampoco está exenta de riesgos, se puede observar que los resultados en las variables SALT  $\leq 10$  y SALT  $\leq 20$ , así como los resultados PRO y CRO en el crecimiento de cejas y pestañas, se asemejan en comparación con el placebo con ambos tratamientos. Ambos inhibidores JAK comparten un perfil de seguridad parecido, y las diferencias observadas, como por ejemplo las diferencias en los efectos de clase, deberán de ser evaluadas por el médico prescriptor en función de las características del paciente (106).

Existen varias revisiones sistemáticas (61,107,108) y metaanálisis (85,102,109,110,111) que han evaluado de forma indirecta distintos tratamientos disponibles.

En el metaanálisis de Gupta et al. (94) se evaluaron distintas monoterapias en AA. En AA moderada-grave, los medicamentos que presentaron una mejor puntuación de superficie bajo la curva acumulada (SUCRA, por sus siglas en inglés, *Surface Under the Cumulative RAnking curve*) fueron inmunoterapia con difenilciprona, 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.* (93) incluía tanto monoterapias 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 difenilciprona 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. (99) 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 SALT 50, 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 discontinuación 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 (112) se evaluó la eficacia y seguridad de varios inhibidores JAK (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 los inhibidores de JAK 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 de JAK. No obstante, cabe mencionar que 3 ECA procedían del tratamiento con baricitinib (1 en fase II y 2 estudios de fase III), 1 estudio de fase II con ritlecitinib y brepocitinib, y 1 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.

Para finalizar, una revisión sistemática y metaanálisis en red reciente (113), evaluó la eficacia y seguridad de 5 inhibidores JAK (ritlecitinib, ruxolitinib, delgocitinib, deuroxolitinib, baricitinib) en sus respectivos EC, y todos ellos se asociaban con mejores tasas de eficacia con respecto al placebo. Además, no se observaron más EA relacionados con el tratamiento o EA graves con respecto al placebo. No se pudo realizar un análisis de subgrupos adecuado por limitaciones con el tamaño muestral.

En lo que se refiere únicamente a los datos de seguridad, solo existe un estudio (114) que analizó los perfiles de seguridad de tres inhibidores JAK 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 en baricitinib, luego tofacitinib y luego ruxolitinib. Los EA de tromboembolismo venoso 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 de JAK. 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. Y 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 con inhibidores JAK.

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 (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 (115,116).

Estos datos sugieren la necesidad de mejores tratamientos y más dirigidos hacia el origen de la enfermedad y no tanto a la sintomatología. Además, se requieren más estudios que determinen si existe el requerimiento de dosis de carga inicial, y la mínima dosis de mantenimiento que sea efectiva, así como si se requiere en la totalidad de la población. Hasta la fecha, baricitinib junto con ritlecitinib son los dos inhibidores JAK de los que más datos se dispone, basados ambos en estudios aleatorizados con placebo (con los que 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 complejos y parecidos a los de otros inhibidores JAK, y, por lo tanto, requieren una monitorización estrecha. Dada la elevada tasa de pacientes no respondedores, y de recaídas tras la interrupción del tratamiento se recomienda inicialmente un abordaje no farmacológico donde la terapia psicológica debe ser muy importante. En los casos en los que esto no sea posible, 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 AR y DA). El uso de inhibidores JAK, como baricitinib o ritlecitinib 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, baricitinib, supone una alternativa terapéutica a ritlecitinib, como medicamento de segunda línea, preferible frente al tratamiento con inmunosupresores clásicos en monoterapia en pacientes adultos, principalmente, debido a que ambos tratamientos han demostrado su eficacia y seguridad en ECA de fase II/III. 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 en pacientes de 12-18 años de edad, por lo que, en esta población, el único inhibidor JAK disponible autorizado, es ritlecitinib.

## Conclusión

Baricitinib 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  $\geq 50$  % del cuero cabelludo) en adultos. Baricitinib, a dosis de 4 mg y 2 mg, ha demostrado frente a placebo un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante medido por la variable principal SALT  $\leq 20$  en la semana 36 (34 %, 18 % y 4 % respectivamente). Estos resultados fueron respaldados por los resultados secundarios clave, en particular por la proporción de pacientes con un SALT  $\leq 10$  o SALT 90 en la semana 36; la proporción de pacientes con una puntuación *PRO Scalp Hair Assessment* de 0 o 1 con una mejora de  $\geq 2$  puntos; y las proporciones de pacientes con una respuesta (0 o 1 con una mejora de  $\geq 2$  puntos) en el crecimiento del vello de las cejas o las pestañas. Además, los parámetros relacionados con la calidad de vida, y escalas de depresión y ansiedad evaluadas por el paciente mostraron el beneficio del tratamiento con baricitinib. El régimen de dosificación de 4 mg fue más efectivo que la dosis de 2 mg, pero también la dosis más baja fue más efectiva que el placebo, en el criterio principal de valoración y algunos de los secundarios. Por lo tanto, se recomienda la dosis de 4 mg para la población general, y por motivos de seguridad o reducción de dosis se considera la dosis de 2 mg en algunas poblaciones (pacientes  $\geq 75$  años, en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, y en pacientes que hayan logrado un buen control y sean aptos para reducción de dosis).

El análisis de subgrupos con datos agrupados de dosis, no demostró diferencias entre los mismos (sexo, edad, peso, tasa de filtración glomerular estimada, raza, región geográfica, gravedad de la enfermedad, y duración del episodio de AA actual) y fueron consistentes con lo observado en la población general.

Se ha probado el efecto del tratamiento a largo plazo hasta la semana 52, siendo así uno de los tratamientos de AA que ha demostrado su uso de manera prolongada. Se ha demostrado que el porcentaje de pacientes respondedores es mayor con el tiempo, y se mantiene hasta la semana 76 (96 % de los respondedores mantuvieron respuesta), o se reduce en el caso de los pacientes que fueron reautorizados a 2 mg (74 % mantuvieron la respuesta). Se espera obtener resultados del tratamiento crónico hasta una duración de 4 años.

Baricitinib presenta un perfil de seguridad complejo y con EA graves. Es un perfil que no difiere mucho de los problemas de toxicidad ya observados con otros inhibidores JAK, en particular infecciones, riesgo cardiovascular y de tromboembolismo venoso, riesgo de neoplasias secundarias, alteración de valores lipídicos y enzimas hepáticas, y modificación de parámetros sanguíneos entre otros. Específicamente, además, se ha observado con baricitinib en AA, una mayor incidencia de fracturas óseas que no se habían notificado anteriormente con otros inhibidores JAK, si bien estas diferencias frente a placebo no se han confirmado en otras indicaciones. Se deberán seguir las pautas y recomendaciones de la EMA de minimización de riesgos de seguridad, aplicables a los inhibidores de la JAK en pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias. Según estas recomendaciones, los inhibidores de quinasas Janus deben utilizarse en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas; y en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo o de tromboembolismo venoso diferente, se deberá reducir la dosis o llevar a cabo una especial vigilancia,

respectivamente. Además, se recomiendan exámenes dermatológicos periódicos. Todas estas recomendaciones de seguridad resultan de especial relevancia teniendo en cuenta que los pacientes con AA componen una población joven, donde los EA deben ser estrechamente monitorizados y notificados.

Dada la ausencia de comparaciones directas entre baricitinib 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. Baricitinib, supone una alternativa terapéutica a ritlecitinib, como medicamento de segunda línea, preferible frente al tratamiento con inmunosupresores clásicos en monoterapia en pacientes adultos. La población de los EC es una población especialmente joven, con un mayor porcentaje de mujeres, una población especialmente vulnerable a los trastornos psicológicos de depresión y ansiedad. Baricitinib deberá de utilizarse en una población lo más parecida a la de los EC, pacientes adultos, con un episodio actual de más de 6 meses de AA y una pérdida de pelo de una extensión  $\geq 50$  % del cuero cabelludo. En el caso de pacientes con AA grave o muy grave, con un episodio de más de 8 años, solo deberá de utilizarse en aquellos donde se hayan observado episodios de recrecimiento, espontáneo o tras tratamiento, en las áreas afectadas del cuero cabelludo durante los últimos 8 años. No serán elegibles los pacientes con AA de subtipo difuso u otras formas de alopecia, o con otras comorbilidades que pudieran interferir en los resultados de evaluación de eficacia, por no haberse demostrado la eficacia y seguridad de baricitinib en estas poblaciones.

## 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 Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), 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

**Figura 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas terapéuticas utilizadas en la práctica clínica en segunda línea, en el tratamiento de la AA grave.

Nombre	Prednisona (en monoterapia o en combinación con inmunosupresores clásicos)	Baricitinib	Ritlecitinib
<b>Presentación</b>	Comprimidos 5, 10, 50 mg.	Comprimidos recubiertos con película de 2 y 4 mg.	Cápsulas duras, 50 mg.
<b>Posología</b>	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 como los de edad $\geq 75$ años 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.
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	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 en adultos y adolescentes $\geq$ de 12 años.
<b>Efectos adversos</b>	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 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 %).	Los EA más frecuentes son: aumento del colesterol LDL, infecciones del tracto respiratorio superior (incluida neumonía), cefalea, herpes simple, herpes zóster, e infecciones del tracto urinario.	Los EA más frecuentes son: diarrea, acné, infecciones del tracto respiratorio superior, urticaria, erupción, foliculitis, y mareos.

<p><b>Conveniencia</b></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 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 sufren varicela o sarampión. Su uso en deportistas se considera dopaje.</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 (52).</p> <p>Baricitinib ha demostrado su eficacia y seguridad en una población adulta. No se dispone de datos en población pediátrica.</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. También está contraindicado en los casos de insuficiencia hepática grave.</p> <p>Se recomienda seguir las recomendaciones de seguridad pautadas por la EMA con respecto al tratamiento con inhibidores de quinasas JAK (52).</p> <p>El uso de ritlecitinib en pacientes menores de 12 años no se ha establecido.</p>
<p><b>Otras características diferenciales</b></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>Se debe suspender el tratamiento gradualmente, siempre bajo una estrecha monitorización. Los riesgos asociados con la interrupción brusca del tratamiento son exacerbación o recurrencia de la enfermedad subyacente.</p>	<p>Admón. oral.</p>



**Tabla 2.** Resultados agregados de los estudios principales BRAVE-AA1 (parte de fase III del estudio fase II/III) y BRAVE-AA2 (estudio fase III) en la semana 36.

Datos agregados de los estudios BRAVE-AA1 (Fase III) Y BRAVE-AA2 (estudio en Fase III) <sup>a</sup>			
Variables	Placebo N = 345	Baricitinib 2 mg N = 340	Baricitinib 4 mg N = 515
<b>Variable principal</b>			
<b>SALT ≤ 20</b>			
Respuesta, n (%), IC 95 %	14 (4,1) (2,4-6,7)	67 (19,7) (15,8-24,3)	175 (34,0) (30,0-38,2)
Diferencia frente a placebo, % (IC 95 %)	NA	15,6 (11,0-20,5)	29,9 (25,2-34,4)
P-valor frente a placebo	NA	< 0,001 *	< 0,001*
<b>Variables secundarias clave</b>			
<b>SALT ≤ 10</b>			
Respuesta, n (%), IC 95 %	8 (2,3) (1,2-4,5)	40 (11,8) (8,8-15,6)	128 (24,9) (21,3-28,8)
Diferencia frente a placebo, % (IC 95 %)	NA	9,4 (5,7-13,5)	22,5 (18,4-26,6)
P-valor frente a placebo	NA	< 0,001 *	< 0,001*
<b>SALT<sub>90</sub></b>			
Respuesta, n (%), IC 95 %	7 (2,0) (1,0-4,1)	34 (10,0) (7,2-13,6)	113 (21,9) (18,6-25,7)
Diferencia frente a placebo, % (IC 95 %)	NA	8,0 (4,5-11,8)	19,9 (16,0-23,8)
P-valor frente a placebo	NA	< 0,001 *	< 0,001 *
<b>Evaluación PRO de Pérdida de Pelo, con una puntuación de 0-1 con una mejoría ≥ 2</b>			
Respuesta, n (%), IC 95 %	15 (4,5) (2,8-7,3)	52 (16,0) (12,5-20,4)	165 (33,7) (29,6-38,0)
Diferencia frente a placebo, % (IC 95 %)	NA	11,5 (7,0-16,3)	29,2 (24,2-33,8)
P-valor frente a placebo	NA	< 0,001*	< 0,001*
<b>Evaluación ClinRO de Pérdida de Pelo en las Cejas, con una puntuación de 0-1 o con una mejoría ≥ 2 puntos con respecto al inicio b</b>			
Respuesta, n/N2 (%), IC 95 %	9/236 (3,8) (2,0-7,1)	38/240 (15,8) (11,8-21,0)	115/349 (33,0) (28,2-38,0)
Diferencia frente a placebo, % (IC 95 %)	NA	12,0 (6,8-17,5)	29,1 (23,4-34,5)
P-valor frente a placebo	NA	< 0,001*	< 0,001*
<b>Evaluación ClinRO de Pérdida de Pelo en las Pestañas, con una puntuación de 0-1 o con una mejoría ≥ 2 puntos con respecto al inicio b</b>			
Respuesta, n/N2 (%), IC 95 %	8/186 (4,3) (2,2-8,3)	24/200 (12,0) (8,2-17,2)	104/307 (33,9) (28,8-39,3)
Diferencia frente a placebo, % (IC 95 %)	NA	7,7 (2,2-13,3)	29,6 (23,1-35,4)
P-valor frente a placebo	NA	0,007	< 0,001*
<b>Otras variables secundarias adicionales</b>			
<b>Cambio en índice Skindex-16 adaptado para AA (N3)</b>	256	249	392
Dominio de emociones , media (EE)	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Dominio funcional , media (EE)	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

Abreviaturas: SALT = *Severy of Alopecia Tool* por sus siglas en inglés (gravedad de la alopecia total); SALT ≤ 20: índice que evalúa la cobertura ≥ 80 % del cuero cabelludo con pelo; SALT ≤ 10: índice que evalúa la cobertura ≥ 90 % del cuero cabelludo con pelo; SALT 90: mejora del 90 % en la puntuación desde el estado basal; PRO = Patient Reported Outcomes, por sus siglas en inglés (resultado comunicado por el paciente); ClinRo = Clinician Reported Outcome, por sus siglas en inglés (resultado comunicado por el clínico); IC; Intervalo de Confianza; EE = Error Estándar.

a. Datos de eficacia de la población agregada de los estudios BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2 en la semana 36. Los resultados del análisis agregado están en línea con los de los estudios individuales.

b. Ambas medidas ClinRo utilizan una escala de respuesta de 4 puntos con un margen que va desde 0, indicando que no hay pérdida de pelo, a 3 que es indicativo de que no se aprecia pelo en cejas/pestañas.

\* Estadísticamente significativo con ajuste para multiplicidad para cada estudio individual.

## 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, Díaz 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. 1ª Edición marzo 2019.
10. Macbeth AE, Holmes S, Harries M, Chiu W, Tziotziou C, de Luisngan 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](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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_es.pdf)
34. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, H, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022. 386(18):1687-1699.
35. Meah N, Wall D, York K, Bhojral 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.
36. Información disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10941>
37. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, H, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022. 386(18):1687-1699.
38. Diqin Y, Huaying F, Min C, Lin X, Simin W, Wenliang D, et al. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Frontiers in Pharmacology*. 2022.13:1-13.
39. Neubauer H, Cumano A, Müller M, Wu H, Huffstadt U, et Pfeffer K. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell*.1998. 93 (3), 397-409.
40. Dai Z, Chen J, Chang Y, et Christiano AM. Selective inhibition of JAK3 signaling is sufficient to reverse alopecia areata. *JCI Insight*. 2021. 6 (7), 142205.
41. Elwood F, Witter DJ, Piesvaux J, Kraybill B, Bays N, Alpert C, et al. Evaluation of JAK3 Biology in Autoimmune Disease Using a Highly Selective, Irreversible JAK3 Inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017. 361:229-244.
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. Radcliffe-Crocker, H. Diseases of the Skin, Philadelphia, Pa., P. Blakiston, 3rd ed. 1903. p. 1402.
52. Walker SA, Rothman S. A statistical study and consideration of endocrine influences. *J Invest Dermatol.* 1950. 14(6):403-13.
53. Lyakhovitsky A, Aronovich A, Gilboa S, Baum S, et Barzilay A. Alopecia areata: a long-term follow-up study of 104 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 33: 1602-1609.
54. Gilhar A, Keren A, et Paus R. Correspondence. JAK inhibitors and alopecia areata. *The Lancet.* 2019. 393, 10169: 318-319.
55. 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.
56. Información disponible en página web de la EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki.html>
57. 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.
58. Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases - Part 2: Pharmacodynamics. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022. 20(12):1621-1631.
59. Ficha técnica de ruxolitinib, Jakavi®, comprimidos. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_es.pdf)
60. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf)
61. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf)
62. Ficha técnica de baricitinib, Cibinqo®, comprimidos recubiertos con película, disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_es.pdf)
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Dillon KL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021. 14:691-714.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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 Immun.* 2016; 137:301-4.
72. Ortolan LS, Kim SR, Crotts 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 Immun.* 2019.144, 1731- 1734.e1.
73. 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.
74. 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.



75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Juhász MLW, et Mesinkovska NA. The use of phosphodiesterase inhibitors for the treatment of alopecia. *J Dermatol Treat*. 2019. 31:245-53.
81. Magdaleno-Tapia 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Craiglow BG, Tavares D, et King BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*. 2016. 152(4):490-491.
89. 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.
90. Craiglow BG. Topical tofacitinib solution for the treatment of alopecia areata affecting eyelashes. *JAAD Case Rep*. 2018. 4(10):988-989.
91. 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.
92. Phan K, et Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol*. 2019. 33:850-6.
93. 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.
94. 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
95. 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.
96. 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.
97. 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.



98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
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, 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. 401(10387):1518-1529.
105. 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.
106. Ramírez-Marín HA, et Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther*. 2022. 16:363-374.
107. Delamere FM, Sladden MJ, Dobbins HM, et Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008. 2, CD004413.
108. 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.
109. 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.
110. Gupta AK, Carviel JL, Foley KA, Shear NH, Piraccini BM, Piguet V, et al. Monotherapy for Alopecia Areata: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Skin Appendage Disord*. 2019. 5(6):331-337.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.

