

Ritlecitinib, o novo fármaco aprovado pelo FDA para o tratamento de alopecia areata grave em adolescentes e adultos

Editorial

Estudos científicos demonstram que os cabelos possuem uma influência na autoestima do indivíduo, tanto nos tipos de cabelo como em quadros de perda de cabelo^{1,2}.

A queda de cabelo pode levar à diminuição da autoestima, em que o indivíduo relaciona com o final da juventude e, portanto, à chegada do envelhecimento, à incapacidade de gerar um estilo, à insatisfação com a aparência e imagem, à falta de atratividade para o outro, à vergonha ou emoções subconscientes de raiva e inveja, e até a problemas no trabalho ou efeitos negativos na vida social².

A Alopecia Areata (AA) é uma doença autoimune crônica que atinge especificamente os folículos, resultando na perda de cabelo que pode ser parcial ou total, incluindo a queda de todos os pelos do corpo. Afeta até 2% da população geral e pode ter o fator psicológico como um dos gatilhos para seu desenvolvimento^{3,4}. Embora a genética seja um dos fatores predisponentes, evidências sugerem que o colapso do privilégio imunológico do folículo piloso (FP), subsequente a eventos desencadeantes como infecções virais e estresse, podem levar a uma resposta autoimune na qual as células T citotóxicas autoreativas CD+ NKG2D+ têm, como alvo, autoantígenos do FP expostos. A AA havia sido reconhecida como

uma doença inflamatória do tipo 1; entretanto, pesquisas recentes sugerem que mediadores associados ao tipo 2 e Th17 estão envolvidos na patogênese da AA⁴.

O tratamento convencional é limitado, incluindo o uso de corticoides, imunossuppressores, minoxidil, entre outros, que apresentam baixa eficácia na AA grave, além de promover efeitos adversos e indesejáveis com o uso prolongado. Estes tratamentos, embora possam induzir uma remissão sustentada não garantem o controle da doença, pois mesmo aqueles que recuperam todo o cabelo durante o tratamento podem sofrer recaídas⁴⁻⁶.

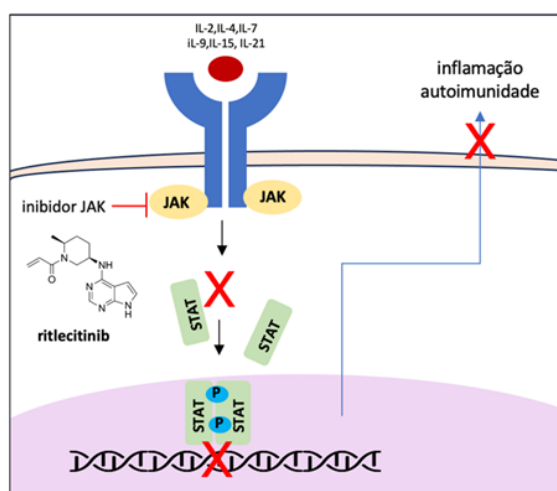
Uma boa notícia foi publicada em 23 de junho de 2023, pelo órgão regulatório americano Food and Drug Administration (FDA), aprovando o uso do ritlecitinib (PF 06651600), com nome comercial LITFULO® - Pfizer, sendo o primeiro e único fármaco aprovado pelo FDA para tratamento de AA grave em adolescentes (12+)⁷.

O ritlecitinib é um inibidor de quinase dual (dois alvos terapêuticos), que inibe a Janus quinase 3 (JAK3) e a tirosina quinase (TEC). O fármaco, inédito, foi desenvolvido como inibidor irreversível da JAK3, tendo sido alcançado alto nível de seletividade devido à sua interação com o resíduo Cys-909 no domínio

catalítico da JAK3. Além disso, cinco quinases pertencentes à família das quinases TEC incluindo BTK, BMX, ITK, RLK e TEC também foram inibidas pelo ritlecitinib, responsáveis pela inibição citolítica das células T CD8+ e células NK^{8,9}.

A figura 1 mostra a via JAK/STAT: as citocinas se ligam ao receptor ativando as proteínas JAK por meio de fosforilação. Em seguida, a JAK fosforila a proteína STAT, ativando-a. Na sequência, a STAT ativada é translocada para o núcleo, o qual atua como fator de transcrição que se liga ao DNA, regulando a transcrição de uma grande variedade de genes que atuam no crescimento celular e apoptose. Os inibidores de JAK (JAKi) se ligam ao sítio de ligação do trifosfato de adenosina do dímero JAK, impedindo a autofosforilação e ativação. Sem essa ativação, a proteína STAT também não pode ser ativada e nem translocada para o núcleo, resultando na inibição da transcrição dos genes pró-inflamatórios⁸.

Figura 1. Inibição da via JAK/STAT pelo ritlecitinib



Fonte: Adaptado de Xu et al, 2019

Ensaio Clínico ALLEGRO (NCT02974868, NCT03732807)¹⁰⁻¹²

O estudo clínico Fase 2b/3 ALLEGRO, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego investigou o ritlecitinib (LITFULO®) em pacientes com AA com 12 anos de idade ou mais, sendo realizado em 118 centros e abrangência de 18 países. Os pacientes incluídos no estudo tinham uma perda de cabelo no couro cabeludo de 50% ou mais, avaliada pela Escala de Gravidade da Alopecia (Severity of Alopecia Tool- SALT), consistindo a amostra de 718 pacientes com AA total e universal, que estavam em um episódio atual de AA com duração entre seis meses e 10 anos.

Os pacientes receberam o ritlecitinib 200 mg uma vez ao dia enquanto o grupo controle recebeu placebo uma vez ao dia, ambos por 30 dias. Após, todos os pacientes do grupo teste foram aleatorizados para receber uma vez ao dia (50 mg, 30 mg ou 10 mg) por 24 semanas. Na Semana 24, os grupos que receberam ritlecitinib continuaram com suas doses designadas, enquanto os pacientes inicialmente designados para o grupo placebo mudaram para o ritlecitinib (50 mg, dose de carga 200 mg + 50 mg ou dose de carga 200 mg + 30 mg) por mais 24 semanas.

Os resultados mostraram que pacientes tratados com 50 mg de ritlecitinib apresentaram uma cobertura capilar no couro cabeludo de 80% ou mais (SALT≤20), após seis meses de tratamento, em comparação ao placebo (23% tratados com 50 mg de ritlecitinib em comparação com 1,6% com placebo). A eficácia e segurança do ritlecitinib foram consistentes entre adolescentes (12 a 17 anos de idade) e

adultos (18 anos de idade ou mais).

Os eventos adversos mais comuns, ocorrendo em pelo menos 1% dos pacientes, durante as 24 semanas foram dor de cabeça, diarreia, acne, erupção cutânea, urticária, foliculite, febre, dermatite atópica, tontura, aumento da creatinina fosfoquinase no sangue, herpes zoster, diminuição do número de células vermelhas no sangue e estomatite. Também foram relatados casos de infecções graves, malignidades, eventos tromboembólicos e anormalidades laboratoriais. Os eventos adversos mais comuns, relatados em pelo menos 4% dos pacientes, com ritlecitinib incluem dor de cabeça (10,8%), diarreia (10%), acne (6,2%), erupção cutânea (5,4%) e urticária (4,6%).

Os resultados completos, bem como o protocolo do estudo de Fase 2b/3 ALLEGRO foram publicados na revista *The Lancet*, em abril de 2023: King B et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial.

O estudo clínico ALLEGRO-LT (NCT04517864, Allegro 2a) é um estudo de ritlecitinib Fase 3 em andamento, aberto e de longo prazo, para investigar a segurança e eficácia do ritlecitinib em adultos portadores de alopecia areata com perda de cabelo de 25% ou mais e adolescentes a partir de 12 anos de idade portadores de alopecia areata com perda de cabelo de 50% ou mais.

Outros estudos também estão sendo conduzidos: NCT05549934 para alopecia cicatricial (em recrutamento); NCT05650333 AA severa em crianças de 6-12 anos de idade, fase1 (ativo, ainda não recrutando). Informações

detalhadas sobre os estudos clínicos podem ser obtidas em www.clinicaltrials.gov.

Apesar dos efeitos colaterais relatados, o fármaco pode se constituir em opção terapêutica efetiva, particularmente para adolescentes com AA, uma vez que na adolescência a autopercepção pode afetar diretamente a autoestima e influenciar diversos aspectos da vida do indivíduo, sendo a autoestima adolescente uma das bases para o futuro do adulto¹³.

Profa. Dra. Chung Man Chin

Profa. Dra. Priscila Longhin Bosquesi

Profa. Dra. Silvana Regina Perez Orrico

Editoras-Adjuntas *Ulakes Journal of Medicine*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hunt N, McHale S (2005) The psychological impact of alopecia. *BMJ* 331:951–953. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7522.951>
- eMedExpert, Hair loss: emotions and feelings. <http://www.emedexpert.com/tips/hair-loss-effects.shtml>, acesso em 23/08/2023
- Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Dec;61(3):403-423. doi: 10.1007/s12016-021-08883-0. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34403083.
- 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 Jan;49(1):19-36. doi: 10.1111/1346-8138.16207. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709679
- Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I, Altamirano-García ML. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr.* 2017 Dec 1;115(6):e404-e411. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.eng.e404. PMID: 29087123
- Barton VR, Toussi A, Awasthi S, Kiuru M. Treatment of

pediatric alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jun;86(6):1318-1334. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.077. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33940103; PMCID: PMC8556406.

7. Pfizer. FDA approves Pfizer's LITFULO™ (ritlecitinib) for adults and adolescents with severe alopecia areata [media release]. 23 June 2023. Disponível em <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda-approves-pfizers-litfulotm-ritlecitinib-adults-and>.

8. Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, Lin TH, Sharif MN, Xue L, Nguyen C, Everley RA, Trujillo JI, Johnson DS, Point GR, Thorarensen A, Kilty I, Telliez JB. PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol.* 2019 Jun 21;14(6):1235-1242. doi: 10.1021/acscchembio.9b00188. Epub 2019 May 22. PMID: 31082193.

9. Eisman S, Sinclair R. Ritlecitinib: an investigational drug for the treatment of moderate to severe alopecia areata. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021 Dec;30(12):1169-1174. doi: 10.1080/13543784.2021.2012149. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34826225.

10. Garcia-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 1 — General Considerations and Applications in Vitiligo and Alopecia Areata. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 112(6):503-515, 2021

11. Winnette R, Banerjee A, Sikirica V, Peeva E, Wyrwich K. Characterizing the relationships between patient-reported outcomes and clinician assessments of alopecia areata in a phase 2a randomized trial of ritlecitinib and brepocitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Apr;36(4):602-609. doi: 10.1111/jdv.17909. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35000236; PMCID: PMC9303953.

12. King B, Zhang X, Harcha WG, Szepletowski JC, Shapiro J, Lynde C, Mesinkovska NA, Zwillich SH, Napatalung L, Wajsbrot D, Fayyad R, Freyman A, Mitra D, Purohit V, Sinclair R, Wolk R. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet.* 2023 May 6;401(10387):1518-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00222-2. Epub 2023 Apr 14. Erratum in: *Lancet.* 2023 Jun 10;401(10392):1928. PMID: 37062298.

13. Retrospectiva Momento Saúde: Autoestima na Adolescência. Sociedade de pediatria de São Paulo.

www.spsp.org.br/2019/01/23/retrospectiva-momento-saude-autoestima-na-adolescencia.