

Ritlecitinib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อม

Ritlecitinib: A New Approach for Alopecia areata



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2567

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2567

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2568

สุวิชา สเวกกุลชล, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwitcha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

Ritlecitinib เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม selective Janus kinase3 (JAK3) / Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) inhibitor ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในวันที่ 23 มิถุนายน ค.ศ. 2023 สำหรับการรักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อม ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง JAK3 และ TEC family โดยไปปิดกั้น adenosine triphosphate binding site แบบไม่ผันกลับซึ่งส่งผลในการยับยั้งสัญญาณของตัวรับ gamma-chain สำหรับโมเลกุลส่งสัญญาณ IL-15 และ IL-21 รวมทั้งยับยั้งการทำลายเซลล์ของ CD8+ T cell และ natural killer cell ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นสาเหตุของการเกิดโรคผมร่วงเป็นหย่อม ข้อดีของ ritlecitinib เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม JAK inhibitor ตัวอื่น ๆ คือ ยาไม่ส่งผลกระทบต่อทางคลินิกในการยับยั้ง JAK1/JAK2 รวมถึงผลทางเภสัชพลศาสตร์ เช่น การเพิ่มระดับคอเลสเตอรอลและค่าเอนไซม์ตับ การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะโลหิตจาง อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงความปลอดภัยในระยะยาวของ ritlecitinib ยังคงมีข้อมูลไม่มากนัก ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องติดตามผลการศึกษาในระยะยาวเพิ่มเติมต่อไป

Abstract

Ritlecitinib is the first selective Janus kinase 3 (JAK3) and Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) inhibitor to be approved by the United States Food and Drug Administration on June 23, 2023, for the treatment of alopecia areata. The drug works by inhibiting JAK3 and the TEC kinase family through the irreversible blockade of the adenosine triphosphate (ATP) binding site. This inhibition results in the suppression of signaling through gamma-chain receptors for cytokines IL-15 and IL-21, as well as the prevention of the destruction of CD8+ T cells and natural killer cells, all of which contribute to alopecia areata. An advantage of ritlecitinib, compared to other JAK inhibitors, is that it does not exhibit clinical effects associated with JAK1/JAK2 inhibition, including pharmacodynamic effects such as increased cholesterol levels and elevated liver enzymes, as well as a reduced incidence of

รับบทความ: 8 ตุลาคม 2566

แก้ไข: 20 กรกฎาคม 2567

ตอบรับ: 6 สิงหาคม 2567

thrombocytopenia and anemia. However, there is limited research on the long-term safety of ritlecitinib, therefore, additional long-term studies are necessary.

คำสำคัญ: ritlecitinib; JAK3/TEC inhibitor; โรคผมร่วงเป็นหย่อม

Keyword: ritlecitinib; JAK3/TEC inhibitor; alopecia areata

การอ้างอิงบทความ:

สุวิชา สเวกุลชล. Ritlecitinib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อม. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):261-71.

Citation:

Sawekkulchol S. Ritlecitinib: a new approach for alopecia areata. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):261-71.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ ritlecitinib ในด้านเภสัชวิทยาและด้านการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

โรคผมร่วงเป็นหย่อม (alopecia areata; AA) เป็นโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองชนิดหนึ่งซึ่งทำให้เกิดผมร่วงเป็นหย่อม โดยพบเป็นอันดับ 2 รองจากโรคผมร่วงที่เกิดจากกรรมพันธุ์ (androgenetic alopecia) ซึ่งส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในทุกช่วงอายุ เชื้อชาติ และเพศ โดยเพศชายและหญิงพบโรคนี้ใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีผมร่วงเริ่มตั้งแต่อายุ 40 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 25-36 ปี¹ อาการที่พบคือ มีผมร่วงเฉพาะที่อย่างเฉียบพลัน และในบางครั้งอาจมีการร่วงของขนบริเวณอื่นร่วมด้วย เช่น คิ้ว หนวด ขนรักแร้ เป็นต้น² โรคผมร่วงเป็นหย่อมมีความชุกทั่วโลกประมาณร้อยละ 0.1-0.2 และมีอุบัติการณ์ที่จะพบตลอดชีวิตประมาณร้อยละ 2.13 สาเหตุของโรคเกี่ยวข้องกับการทำงานของ T-cell ซึ่งผู้ป่วยจะมีโรคเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันต้านตนเองอื่น ๆ ร่วมด้วย สาเหตุและระยะเวลาของโรคนั้นไม่สามารถทำนายได้ รวมทั้งการกลับมาเป็นซ้ำและการบรรเทาอาการของโรค ดังนั้นโรคนี้จึงเป็นโรคเรื้อรังที่ทำให้การรักษาแตกต่างจากผมร่วงรูปแบบอื่น ๆ

ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคผมร่วงเป็นหย่อมมีรายละเอียดดังนี้³

1. พันธุกรรม จากการศึกษารูปแบบความเชื่อมโยง

ในจีโนม (genome-wide association study; GWAS) ที่เกี่ยวกับโรคผมร่วงเป็นหย่อนั้นมียีนที่เกี่ยวข้องคือ human leukocyte antigen (HLA) class II loci, UL16-binding protein 3/6 loci, cytotoxic T lymphocytes-associated protein 4 (CTLA-4), IL-2/IL-21 locus, IL-2RA locus และ Eos locus ซึ่งยีนเหล่านี้มีบทบาทในการกระตุ้นหรือการอยู่รอดของ T cell

2. วงจรการเจริญเติบโตของเส้นผม ปกติวงจรการเจริญเติบโตจะประกอบด้วย ช่วงเติบโต (anagen phase) ช่วงควบคุมการตายของเซลล์เยื่อ (catagen phase) และช่วงพัก (telogen/resting phase) อภิสิทธิ์ทางภูมิคุ้มกันของเส้นผม (hair follicle immune privilege) ที่ทำให้ไม่เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันจะคงอยู่ใน anagen phase แต่จะเสียไปใน telogen phase และ catagen phase ในโรคผมร่วงเป็นหย่อม การอักเสบจะทำให้ anagen phase สั้นลงและการที่เส้นผมเติบโตไม่เต็มที่ที่จะทำให้เข้าสู่ telogen phase ส่วนในระหว่าง catagen phase นั้นการเพิ่มขึ้นของ leukocyte จะเพิ่มการตายของเซลล์ (apoptosis) การอักเสบจะสำรองส่วนประกอบเซลล์ต้นกำเนิดของเส้นผมทำให้เกิดผมร่วงซึ่งโดยปกติสามารถกลับมาเป็นเหมือนเดิมได้

3. การสูญเสียอิมมูโนลิตีทางภูมิคุ้มกันของเส้นผม ใน anagen phase สามารถคงอยู่เนื่องจากขาด major histocompatibility complex (MHC) class I และการพบ CD200 ที่รากผมส่วนนอก โรคผมร่วงเป็นหย่อมเกิดจากเซลล์ที่ทำให้เกิดการอักเสบรุนแรงต่อเซลล์โดยเซลล์เส้นผมของผู้ที่เป็นโรคผมร่วงเป็นหย่อมจะมีการทำงานของ MHC class I และ MHC class II เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้มี autoantigens ต่อ CD8+ T-cells, CD4+ T-cells และ natural killer (NK) cells เพิ่มขึ้น

4. วงจรสะท้อนกลับเชิงบวกทำให้เกิดการอักเสบและโรคผมร่วงเป็นหย่อม ในช่วงที่สูญเสียอิมมูโนลิตีทางภูมิคุ้มกันของเส้นผม เซลล์ของเส้นผมจะมีการหลั่ง cytokines และ chemokines เพื่อให้มีการรวมตัวกันของ CD4+ T-cells และ NK cells Interferon (IFN) และ IFN-inducible chemokines เป็นตัวกระตุ้นหลักในการรวมตัวกันของ leukocyte ที่เส้นผม การจับกันที่ตัวรับของ IFN ทำให้มีการสร้างโมเลกุลส่งสัญญาณที่ทำให้เกิดการอักเสบได้แก่ interleukin-15 (IL-15) และ IFN-gamma รวมทั้งเพิ่มการหลั่ง cytotoxic granzymes ได้แก่ granzyme B IL-15 จะไปกระตุ้น Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway ของ CD8+ T-cells ทำให้มีการสร้าง IFN-gamma เพิ่มขึ้นและเกิดการสร้างวงจรสะท้อนกลับเชิงบวก โดย CD8+ T-cells จะเพิ่มจำนวนมากขึ้นภายในเส้นผม เมื่อเกิดการสะสมของ cytotoxic granzymes และ IFN-gamma ทำให้มีการทำลายเซลล์เส้นผมและหยุดวงจรการเจริญเติบโตของเส้นผม โมเลกุลส่งสัญญาณ IL-15 นอกจากจะเป็น serum biomarker ของโรคผมร่วงเป็นหย่อมแล้วยังเป็นส่วนสำคัญในการสร้างความจำระยะยาวของ T cell สำหรับโรคต่าง ๆ (vitiligo) และโรคผิวหนังที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันด้านตนเองอื่น ๆ ด้วย

จากการศึกษาของ Xing และคณะ⁴ พบว่า หนูทดลองที่เป็นโรคผมร่วงเป็นหย่อมนั้น T cell มีส่วนสำคัญในการเกิดโรค ซึ่งสามารถทำให้กลับมาเป็นแบบเดิมได้โดยการยับยั้งการทำงานของ JAK/STAT pathway IL-15 ที่หลังจากเซลล์เยื่อของเส้นผมจะไปกระตุ้น CD8+ natu-

ral killer, gene 2D-expressing CD81 (NKG2D+) T cell ทำให้เกิดการหลั่ง IFN-gamma ซึ่งมีตัวรับอยู่บนเซลล์เยื่อของเส้นผมและไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง IL-15 เพิ่ม โดยทั้ง IL-15 และ IFN-gamma จะส่งสัญญาณผ่าน JAK/STAT pathway (NKG2D+ T cell, IL-15 เพิ่มการสร้าง perforin และ cytotoxic granzymes ซึ่งกระตุ้นผ่าน JAK/STAT pathway โดย NKG2D+ T cell และ CD4+ T cell สามารถจับกับ NKG2D ligands บนรูขุมขนได้ เมื่อมีการกระตุ้นยังมีการหลั่ง perforin และ cytotoxic granzymes ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์รูขุมขน³) ดังนั้นโรคผมร่วงเป็นหย่อมจึงมีลักษณะคือทำให้เกิด deregulation ของ JAK/STAT pathway โดยเฉพาะอย่างยิ่งการส่งสัญญาณของโมเลกุลส่งสัญญาณ gamma-chain และ IFN-gamma การทำให้เกิด upregulation ของ IL-15 ในเส้นผมจะไปกระตุ้น NKG2D+ T cells ซึ่งส่งผลให้เพิ่มการผลิต IFN-gamma ทำให้เกิดการสูญเสียภูมิคุ้มกันของเส้นผมและทำให้เกิดผมร่วง

โรคผมร่วงเป็นหย่อมสามารถแบ่งชนิดตามตำแหน่งและความรุนแรง ได้แก่ ผมร่วงเป็นหย่อมที่หนังศีรษะ (alopecia areata) ผมร่วงเป็นบริเวณกว้างทั่วศีรษะ (alopecia totalis; AT) และ ผมร่วงทั้งหมดที่ศีรษะและขนบริเวณอื่น ๆ (alopecia universalis; AU) เกณฑ์การวัดระดับความรุนแรงของโรคผมร่วงเป็นหย่อมจะใช้ severity of alopecia tool score (SALT) โดยมีคะแนนอยู่ในช่วง 0 ถึง 100 โดยคะแนน 100 หมายถึงผมร่วงทั้งหมด คะแนน 0 หมายถึง ไม่มีผมร่วงเลย ซึ่งโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับรุนแรงจะมีค่า SALT มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ในผู้ป่วยโรคนี้จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่แย่ลง ซึ่งนำไปสู่การเกิดโรควิตกกังวลและโรคซึมเศร้าได้²

ยาที่ใช้รักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมมีดังนี้⁵⁻⁹

1. Corticosteroid กรณีผมร่วงมีบริเวณจำกัด การฉีดหรือทา corticosteroid บริเวณรอยโรคจะเป็นทางเลือกแรกที่ใช้ โดยการฉีดยาเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด แต่มีข้อพิจารณา คือ ความเจ็บปวดบริเวณที่ฉีด จำนวนเข็มที่ต้องฉีดและความถี่ที่ต้องฉีดทุก 1-2

เดือน ซึ่งไม่เหมาะสมในเด็กและผู้ที่มีผมร่วงเป็นบริเวณกว้าง ส่วนยาในรูปแบบรับประทานจะใช้กรณีผมร่วงเป็นจำนวนมากและบริเวณกว้าง โดยมีการศึกษาให้ prednisolone⁵ ที่ขนาดน้อยกว่า 0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ และการให้ prednisolone ขนาด 20 – 30 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 3 – 5 เดือน สามารถรักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมได้แต่ผลการรักษาอยู่ได้ไม่นาน ผู้ป่วยจะกลับมามีผมร่วงใหม่ภายใน 4 – 9 สัปดาห์หลังจากหยุดยาแล้ว

2. Topical calcineurin inhibitor ได้แก่ tacrolimus, pimecrolimus ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี พิจารณาใช้ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมที่กลับมาเป็นซ้ำ หรือผู้ที่มีผลข้างเคียงจาก topical corticosteroid

3. Topical calcipotriol พิจารณาใช้ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมที่กลับมาเป็นซ้ำหรือผู้ที่มีผลข้างเคียงจาก topical corticosteroid

4. Minoxidil ไม่สามารถใช้เป็นยาหลักในการรักษาได้ ใช้เป็นตัวเสริมเท่านั้นเนื่องจาก minoxidil ไม่สามารถส่งเสริมให้เส้นผมเติบโตอย่างสมบูรณ์ได้

5. Prostaglandin analogs ได้แก่ latanoprost, bimatoprost พิจารณาใช้ในผู้ที่มีขนตาร่วงได้

6. Topical immunotherapy ได้แก่ การทำ diphenylcyclopropenone (DPCP) ได้ผลการรักษาประมาณร้อยละ 60 ถึง 70 และเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มีผมร่วงเป็นปริมาณมาก (ผมร่วงที่ศีรษะมากกว่าร้อยละ 50) และมีข้อควรระวังคือ สามารถทำให้เกิด allergic contact dermatitis และเกิดการเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกันของเส้นผมได้ ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ DPCP อาจใช้ squaric acid dibutylester แทนได้

7. Topical anthralin ใช้ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมที่กลับมาเป็นซ้ำหลังจากใช้ topical immunotherapy หรือใช้ร่วมกับ topical immunotherapy ได้

8. Janus kinase (JAK) inhibitor ยามีทั้งรูปแบบทาและรับประทาน โดยรูปแบบทา ได้แก่ ruxolitinib และ tofacitinib ส่วนรูปแบบรับประทานได้แก่ ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib และ ritlecitinib

โดยแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยได้แนะนำให้ใช้ JAK inhibitor รูปแบบรับประทานสำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับรุนแรง ซึ่ง ritlecitinib เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม selective Janus kinase3 (JAK3) / Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) inhibitor ที่ได้รับขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 23 มิถุนายน ค.ศ. 2023¹⁰

9. ยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ได้แก่ cyclosporine, azathioprine, methotrexate และ sulfasalazine ซึ่งใช้รักษาโรคผมร่วงระดับรุนแรง โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroid รูปแบบรับประทาน

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Cytokines และ downstream pathway มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย² โดยการส่งข้อมูลสภาพแวดล้อมภายนอกเซลล์ไปสู่นิวเคลียสของเซลล์ ระบบภูมิคุ้มกันนั้นขึ้นอยู่กับ JAK-STAT pathway เอนไซม์ใน กลุ่ม JAK family (JAK1, JAK2, JAK3 และ tyrosine kinase 2; TYK2) เป็น tyrosine kinases ที่อยู่ภายในเซลล์และทำหน้าที่จับคู่และส่งสัญญาณจาก type I/II cytokine receptors โดยหลังจากเริ่มส่งสัญญาณถ่ายโอนข้อมูลจากเยื่อหุ้มเซลล์ แล้วส่งสัญญาณต่อเข้ามาภายในเซลล์ภูมิคุ้มกัน แล้วเอนไซม์ JAK จะไปกระตุ้น STAT pathway แล้วทำให้เกิดการถอดรหัส ส่งผลให้มีการสร้าง cytokines เพิ่มขึ้นและทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังซึ่งเป็นลักษณะของโรคแพ้ภูมิตนเอง

Ritlecitinib จะไปยับยั้ง JAK3 และ TEC kinase family แบบไม่ผันกลับ โดยไปปิดกั้น adenosine triphosphate (ATP) binding site และในระดับเซลล์ ritlecitinib ยับยั้งการส่งสัญญาณ (IL-15 และ IL-21) ที่ไปเหนี่ยวนำ STAT phosphorylation ผ่าน JAK3-dependent receptors นอกจากนั้น ritlecitinib ยังยับยั้งการส่งสัญญาณของตัวรับที่ขึ้นกับ TEC kinase family members อีกด้วย สำหรับความเกี่ยวข้องการยับยั้งเอนไซม์ JAK หรือ TEC family อย่างเฉพาะเจาะจงถึงประสิทธิภาพในการรักษานั้นยังไม่ทราบแน่ชัด^{11,12}

ความจำเพาะของ ritlecitinib ต่อเอนไซม์ JAK3 เนื่องจากยาไปจับกับ Cys-909 ใน JAK3 ซึ่ง JAK isoforms อื่น ๆ จะถูกแทนที่ด้วย serine residue โดยยามีค่า half-maximal inhibitory concentration (IC50) สำหรับการยับยั้ง JAK3 เท่ากับ 33.1 nM แต่ไม่มีการยับยั้ง JAK kinases อื่น ๆ (JAK1, JAK2 และ TYK2) โดยมีค่า IC50 > 10,000 nM ซึ่งหมายความว่ายาไม่มีความจำเพาะต่อ JAK3 สูง และแทบจะไม่มีผลต่อ JAK1, JAK2 และ TYK2 เลย การที่ ritlecitinib มีความจำเพาะต่อ JAK3 ทำให้ยาไม่มีผลต่อการส่งสัญญาณของ IL-6 เช่นเดียวกับสารส่งสัญญาณที่ขึ้นกับ JAK-1 เช่น IL-10, IL-27 และ IL-3513 ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม JAK inhibitors แสดงด้วยค่า IC50 ตามตารางที่ 1¹³

เภสัชพลศาสตร์

ผลต่อ lymphocyte subsets¹²

การลดลงของระดับ lymphocyte ได้แก่ T lymphocytes (CD3) และ T lymphocytes subsets (CD4, CD8) ขึ้นกับขนาด ritlecitinib ในระยะเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อม นอกจากนั้นยังมีการลดลงของ

NK cells (CD16/56) ที่ขึ้นกับขนาด ritlecitinib ในระยะเริ่มต้น โดยระดับของ CD16/56 จะเริ่มคงที่ที่ระดับต่ำในสัปดาห์ที่ 48 สำหรับการให้ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และมีการลดลงของระดับ median lymphocyte ในระยะเริ่มต้นซึ่งจะมีระดับเพิ่มขึ้นอย่างคงที่ในสัปดาห์ที่ 48 และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ B lymphocytes (CD19) ในทุกกลุ่มที่ได้รับการรักษา

ผลต่อสรีรวิทยาคลื่นไฟฟ้าหัวใจ¹²

Ritlecitinib ขนาด 600 มิลลิกรัมซึ่งเป็น 12 เท่าของขนาดปกติที่แนะนำให้ใช้ (50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมนั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่มีผลต่อ QTc interval

เภสัชจลนศาสตร์¹²

ค่า AUC_{0-tau} และ Cmax ของ ritlecitinib จะเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนกับขนาดของยาจนถึง 200 มิลลิกรัม โดยระดับ ยาจะถึง steady state ประมาณวันที่ 4

การดูดซึมยา¹²

ยามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 64 ค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดจะถึงภายใน 1

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม JAK inhibitors สำหรับการรักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อม¹³

รายการยา	IC50* (nM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib	15	71	45	472
Ruxolitinib	3.3	2.8	428	19
Baricitinib	0.78	2	253	14
Abrocitinib	29	803	>10,000	1,253
Delgocitinib	2.6	2.8	13	8
Upadacitinib	0.76	19	224	118
Brepocitinib	23	17	77	6,494
Ritlecitinib	>10,000	>10,000	33.1	>10,000

*IC50 (inhibitory concentration ที่ 50%) คือ ความเข้มข้นของยาที่สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ JAK ลงร้อยละ 50

ชั่วโมง หลังรับประทานยา

ผลของอาหารต่อยา¹²

อาหารไม่มีผลกระทบต่อการศึกษา การให้ ritlecitinib ในขนาด 100 มิลลิกรัม รูปแบบแคปซูลร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงลดระดับ Cmax ของ ritlecitinib ประมาณร้อยละ 32 และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 11 ในการศึกษาทางคลินิกนั้นให้ยา ritlecitinib ไม่ได้คำนึงถึงมื้ออาหาร

การกระจายของยา^{2,12}

ค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) อยู่ที่ 1.3 ลิตร/กิโลกรัม ค่า protein binding ประมาณร้อยละ 14

การกำจัดยา^{2,12}

ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) อยู่ที่ประมาณ 2 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของยา (terminal half life) อยู่ในช่วง 1.3 – 2.3 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา¹²

ยาเปลี่ยนแปลงผ่านหลากหลายกระบวนการซึ่งไม่มีทางใดที่เปลี่ยนแปลงยามากกว่าร้อยละ 25 ทางที่เปลี่ยนแปลงยามีดังนี้

- Glutathione S-transferase (GST): cytosolic GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 และ microsomal GST 1/2/3
- CYP enzymes (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 และ CYP2C9)

การขจัดยา¹²

radiolabeled ritlecitinib ถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 66 และทางอุจจาระประมาณร้อยละ 20 นอกจากนั้น ritlecitinib ยังถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป unchanged drug ประมาณร้อยละ 4

ปฏิกิริยาระหว่างยา¹²

Ritlecitinib เป็น CYP3A inhibitor การใช้ยาร่วมกับ CYP3A substrates จะเพิ่ม AUC และ Cmax ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก CYP3A substrates ได้ ดังนั้นควรมีการติดตามและปรับขนาดยาเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเมื่อมีการใช้ยา

ร่วมกับ ritlecitinib

Ritlecitinib เป็น CYP1A2 inhibitor การใช้ยาร่วมกับ CYP1A2 substrates จะเพิ่ม AUC และ Cmax ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก CYP1A2 substrates ได้ ดังนั้นควรมีการติดตามและปรับขนาดยาเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเมื่อมีการใช้ยาร่วมกับ ritlecitinib

การให้ ritlecitinib ร่วมกับ strong CYP3A inducer เช่น rifampin อาจลด AUC และ Cmax ของ ritlecitinib ซึ่งส่งผลต่อผลการรักษาได้ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ strong CYP3A inducer

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ¹²

หญิงตั้งครรภ์

ข้อมูลความเสี่ยงการเกิดความผิดปกติโดยกำเนิดและการแท้งบุตรยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ หญิงตั้งครรภ์ทุกคนมีความเสี่ยงเกิดความผิดปกติโดยกำเนิด การแท้งบุตรและอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

มารดาให้นมบุตร

ไม่พบข้อมูลว่า ritlecitinib ผ่านน้ำนมมนุษย์หรือมีผลต่อทารกที่ดูดนมแม่ หรือผลต่อการสร้างน้ำนม อย่างไรก็ตามพบว่ายาสามารถผ่านน้ำนมของหนูได้ ดังนั้นยาน่าจะผ่านน้ำนมมนุษย์ได้เช่นกันและจากผลข้างเคียงที่รุนแรงของยาที่เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อและมะเร็ง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้มารดาที่ให้นมบุตรจะให้นมทารกในช่วงที่รับประทาน ritlecitinib เป็นระยะเวลาประมาณ 14 ชั่วโมงหลังจากที่รับประทานยาครั้งสุดท้าย

การใช้ยาในเด็ก

มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป โดยยามีประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์เหมือนการใช้ยาในผู้ใหญ่ ส่วนข้อมูลการใช้ยาในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี ยังไม่มีข้อมูล

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี แต่เนื่องจากมีข้อมูลอุบัติการณ์ของการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นในผู้สูงอายุ ดังนั้นจำเป็นต้องมี

การใช้และติดตามอย่างระมัดระวังในผู้สูงอายุ

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับอ่อน (Child Pugh A) หรือปานกลาง (Child Pugh B) สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child Pugh C) ไม่แนะนำให้ใช้ยา

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษา ALLEGRO¹⁴ เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ritlecitinib กับ brepocitinib ซึ่งเป็น TYK2/JAK1 inhibitor ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมเป็นการศึกษาในเฟส 2a แบบ multicenter ปกปิดสองทางและสุ่ม ซึ่งมีผู้ป่วยรวมทั้งหมด 14,218 คน อายุเฉลี่ย 75 ปี โดยผู้ป่วยเป็นโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับปานกลางจนถึงรุนแรง (มีผมร่วงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50) รวมถึงผู้ป่วย AT และ AU วัตถุประสงค์หลักคือ ศึกษาค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนน SALT เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐานในสัปดาห์ที่ 24 โดยการศึกษาเน้นรวมการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนน SALT เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐานเพื่อพิจารณาระยะเวลาครั้งแรกที่ยามีค่าสถิติแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และรวมถึงการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มย่อยเพื่อประเมินระยะเวลาที่ส่งผลต่อการเกิดโรคผมร่วงเป็นหย่อม (น้อยกว่า 3.5 ปี เปรียบเทียบกับมากกว่า 3.5 ปี) จากการศึกษาพบว่า ritlecitinib มี onset ในสัปดาห์ที่ 6 และการตอบสนองใน 24 สัปดาห์ ยาอาจมีผลดีกว่าในผู้ป่วยที่มีผมร่วงเป็นหย่อมในกลุ่มที่มีระยะเวลาผมร่วงที่สั้นกว่าจากการศึกษาของ King และคณะพบว่า ผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อม 48 คน ซึ่งมีผู้ป่วยอย่างน้อยร้อยละ 50 ที่ได้รับ ritlecitinib มีคะแนน SALT30 และผู้ป่วยที่เหลือร้อยละ 25 มีคะแนน SALT90 หลังจาก 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีรายงานการพัฒนาของขนตาร้อยละ 81 และมีรายงานการพัฒนาของขนคิ้วร้อยละ 72 นอกจากนี้ยังใช้คะแนน Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS) เพื่อประเมินอาการโรคผมร่วงเป็นหย่อมและผลกระทบ

ต่อการใช้ชีวิตประจำวันด้วย โดยคะแนนมีการพัฒนาดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไปแล้ว 24 สัปดาห์ (-10.8 [90%CI: -15.6, -5.9]) แต่คะแนนไม่ดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ดังนั้น ritlecitinib จึงช่วยพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา ALLEGRO ในเฟส 2b/3¹⁵ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี ซึ่งมีผู้ป่วยรวมทั้งหมด 718 คน ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีผมร่วงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และเกิดในช่วงที่มีผมร่วงล่าสุด 6 เดือนถึง 10 ปี ผู้ป่วยจะแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 30 มิลลิกรัม (ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับ ritlecitinib 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ใน 1 เดือนแรกที่เริ่มการรักษา) ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก โดยมีการติดตามผู้ป่วยทุกคนต่อไปอีก 24 สัปดาห์ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในช่วง 24 สัปดาห์แรกนั้นจะได้รับ ritlecitinib 1 ใน 2 สูตรคือ สูตร ritlecitinib 200 มิลลิกรัม นาน 4 สัปดาห์ ตามด้วย ritlecitinib 50 มิลลิกรัม นาน 20 สัปดาห์ หรือสูตร ritlecitinib 50 มิลลิกรัม นาน 24 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 10 มิลลิกรัม จะใช้สำหรับประเมินช่วงขนาดยาแต่ไม่มีประสิทธิภาพการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก วัตถุประสงค์หลักคือ คะแนน absolute SALT น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ในสัปดาห์ที่ 24 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 30 มิลลิกรัมหรือ 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยมีการเริ่มต้นให้ ritlecitinib 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์หรือไม่มีการให้ยานั้น พบว่า มีอัตราส่วนคะแนน absolute SALT เท่ากับ 20 หลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 24 สัปดาห์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา ALLEGRO LT¹⁶ เป็นการศึกษาการใช้ ritlecitinib ในระยะยาว ซึ่งเป็นการศึกษาเฟส 3 ทั่วโลก โดยมีเป้าหมายเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี) ที่เป็นโรคผมร่วงเป็นหย่อม การศึกษานี้

ในปัจจุบันยังสรรหาผู้เข้าร่วมการศึกษาอยู่ โดยเป็นการศึกษาแบบเปิด ผู้ป่วยที่เข้าร่วมจะได้รับ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม การศึกษาในกลุ่มย่อยมีผู้ป่วยประมาณ 60 คน ซึ่งทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดา การศึกษาในกลุ่มย่อยนี้จะประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนบาดทะยัก และวัคซีนไขกัฟหลังแอ่น (meningococcal vaccine) ในผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

นอกจากนี้มีการศึกษาทางคลินิกของ ritlecitinib ในเฟส 2 ของการรักษา Crohn's disease โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (ulcerative colitis) และโรคต่างชาวยกด้วย¹⁵ โดยจากการศึกษาของ Robinson และคณะ พบว่า การให้ ritlecitinib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ มีความสัมพันธ์กับอาการของโรคที่ดีขึ้น รวมทั้งผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี¹⁷

ข้อบ่งใช้¹²

Ritlecitinib ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจาก U.S. FDA สำหรับใช้รักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับรุนแรงในผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี

ขนาดยา¹²

ขนาดยาที่แนะนำคือ 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ กลืนแคปซูลทั้งเม็ด ไม่บด แบ่ง หรือเคี้ยวเม็ดยา

คำเตือนและข้อแนะนำการใช้ยา¹²

1. ภาวะภูมิไวเกิน กรณีเกิดปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินให้หยุด ritlecitinib
2. ควรมีการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ absolute lymphocyte count (ALC) และ platelet count ก่อนเริ่มให้ ritlecitinib กรณีมีผลทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติให้หยุดยา
3. การฉีดวัคซีน ให้หลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนเชื้อเป็นในช่วงที่รับประทาน ritlecitinib
4. ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับระดับรุนแรง (Child Pugh C) ไม่แนะนำให้ใช้ ritlecitinib

แรง (Child Pugh C) ไม่แนะนำให้ใช้ ritlecitinib

อาการไม่พึงประสงค์¹⁸

อาการที่พบทั่วไป

- ผิวหนัง: สิวร้อยละ 6.2 รุขุมขนอักเสบร้อยละ 3.1 ผื่นร้อยละ 5.4 ลมพิษร้อยละ 4.6
- ทางเดินอาหาร: ท้องเสียร้อยละ 10
- ระบบประสาท: ปวดศีรษะร้อยละ 10.8
- อาการอื่น ๆ: ไข้ร้อยละ 3.1

อาการรุนแรง

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด: กล้ามเนื้อหัวใจตาย (0.06 ต่อผู้ป่วย 100 คนต่อปี)
- ระบบเลือด: ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
- ระบบภูมิคุ้มกัน: อาการแพ้รุนแรง มะเร็ง งูสวัด ร้อยละ 1.3 – 1.5 ภาวะภูมิไวเกิน มะเร็งต่อมน้ำเหลือง วัณโรค
- ระบบประสาท: กลุ่มอาการทางระบบประสาท ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของระบบการไหลเวียนของเลือดไปที่สมอง

- ระบบทางเดินหายใจ: มะเร็งปอด ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด ร้อยละ 0.06
- อาการอื่น ๆ: โรคติดเชื้อร้อยละ 0.4

การศึกษาของ King และคณะ¹⁹ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib ร้อยละ 67 มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 อย่าง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ ปวดศีรษะร้อยละ 10 ช่องจมูกอักเสบร้อยละ 10 และการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนร้อยละ 8 ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ สิวร้อยละ 10 และคลื่นไส้ ไม่มีรายงานความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกของค่าสรีรวิทยาคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ค่าผลเลือด หรือ สัญญาณชีพ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน มีรายงานพบผู้ป่วย 1 คน มี lymphocyte count ลดลง ผู้ป่วย 2 คน หยุด ritlecitinib เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ โดยผู้ป่วย 1 ใน 2 คนนี้เกิด angioedema และอีกคนพบระดับของ creatine phosphokinase (CPK) สูงขึ้น และยังพบว่ามีผู้ป่วย

กลุ่มที่ได้รับ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม มี 8 คนเป็นโรค
งูสวัดระดับอ่อนถึงปานกลาง มี 1 คนพบภาวะลิ่มเลือด
อุดตันในปอด (pulmonary embolism) นอกจากนั้น
พบมะเร็งเต้านม 2 คน ซึ่งผู้ป่วยรวม 11 คนนี้ต้องหยุด
ใช้ ritlecitinib ในการศึกษาไม่พบเหตุการณ์ชนิดรุนแรง
จากสาเหตุหัวใจและหลอดเลือด (major adverse car-
diovascular events) การติดเชื้อฉวยโอกาส หรือการ
เสียชีวิต

เนื่องจาก ritlecitinib ออกฤทธิ์ยับยั้ง JAK3 อย่าง
เฉพาะเจาะจงจึงลดผลข้างเคียงหลักของยาในกลุ่ม JAK
inhibitors รุ่นเดิมได้ คือ ภาวะไวต่อการติดเชื้อที่พบส่วน
ใหญ่ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ซึ่งพบในผู้-
ป่วยมากกว่าร้อยละ 10 ส่วนการติดเชื้ออื่น ๆ ที่พบได้แก่
วัณโรค เริม งูสวัด และการติดเชื้อราในช่องปาก ritleci-
tinib ยังลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งจากการไม่ได้ยับยั้ง
JAK1 โดยการยับยั้ง JAK1 จะไปลดการส่งสัญญาณของ
IFN type I, IFN type II และลดจำนวน NK cells ที่เป็น
ส่วนสำคัญในการกำจัดเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ ritleci-
tinib ยังลดความเสี่ยงของระดับคอเลสเตอรอลที่เพิ่มขึ้น
จากการที่ไม่ได้ยับยั้ง JAK1 ทำให้ลดความเสี่ยงการเกิด
โรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดและ
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก สำหรับการ
ที่ ritlecitinib ไม่ได้ยับยั้ง JAK2 จึงส่งผลลดความเสี่ยง
การเกิดภาวะโลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และอาการ
เกี่ยวกับทางเดินอาหารเช่น ท้องเสีย คลื่นไส้

ข้อห้ามใช้ยา¹²

1. ห้ามใช้ ritlecitinib ในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีภาวะ
ภูมิไวเกินต่อ ritlecitinib หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของ
ritlecitinib
2. ห้ามใช้ ritlecitinib ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ
เรื้อรัง หรือมีการติดเชื้อแล้วจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ
แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 6 เดือน รวมทั้งผู้ป่วย

ที่มีระดับอักเสบ วัณโรค และงูสวัดแบบแพร่กระจาย เนื่อง-
จากยาเพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อ

การติดตามการใช้ยา¹²

1. ติดตามการติดเชื้อที่รุนแรง ได้แก่ การติดเชื้อ
โควิด-19 ปอดบวม การติดเชื้อในกระแสเลือด รวมทั้ง
การติดเชื้อฉวยโอกาส และงูสวัด
2. ติดตามการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด
3. ติดตามค่าความผิดปกติของผลเลือด ได้แก่
ALC และ platelet count โดยถ้า ALC น้อยกว่า 500/
mm³ ให้หยุด ritlecitinib ก่อนและกลับมาให้ยาอีกครั้ง
เมื่อ ALC มากกว่า 500/mm³ ในส่วนของ platelet
count ถ้าน้อยกว่า 50,000/mm³ จะให้หยุดยา
4. ติดตามระดับ CPK

สรุป

Ritlecitinib เป็นยาในกลุ่ม JAK3/TEC inhibitor
ที่มีประสิทธิภาพรักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมได้ดี โดย
แนวทางเวชปฏิบัติในหลายประเทศแนะนำให้ใช้ ritleci-
tinib รักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับรุนแรง นอกจาก-
นี้ยายังมีข้อมูลความปลอดภัยสูงและพบอาการไม่พึง-
ประสงค์ที่รุนแรงน้อย ซึ่งข้อดีเหล่านี้ทำให้ ritlecitinib
แตกต่างจากยาในกลุ่ม JAK inhibitor ตัวอื่น ๆ เช่น ru-
xolitinib, tofacitinib และ baricitinib ที่ไม่ได้ออกฤทธิ์
อย่างจำเพาะเจาะจงต่อ JAK3 อย่างไรก็ตามเภสัชกรควร
มีหน้าที่พิจารณาความเหมาะสมของขนาดยา การใช้ยา
ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ประจำ รวมทั้งการให้คำ
แนะนำอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆที่อาจเกิดจากการใช้ยา
เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วยด้วย สำหรับ
ประเทศไทยยาดังนี้ยังไม่ได้มีการขึ้นทะเบียนจากสำ-
นักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนั้น ritlecitinib
จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคผมร่วง
เป็นหย่อมได้เมื่อยาได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

- King B, Pezalla E, Fung S, Tran H, Bourret JA, Peebles-Lamirande K, et al. Overview of alopecia areata for managed care and payer stakeholders in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(7): 848-56. doi: 10.18553/jmcp.2023.22371.
- Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the therapeutic potential of ritlecitinib for the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:363-74. doi: 10.2147/DDDT.S334727.
- Olayinka JJT, Richmond JM. Immunopathogenesis of alopecia areata. *Curr Res Immunol*. 2021;2:7-11. doi: 10.1016/j.crimmu.2021.02.001.
- 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. doi: 10.1038/nm.3645.
- Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):15-24. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1142.
- Park H, Kim JE, Choi JW, Kim DY, Jang YH, Lee Y, et al. Guidelines for the management of patients with alopecia areata in Korea: part I topical and device-based treatment. *Ann Dermatol*. 2023;35(3):190-204. doi: 10.5021/ad.22.168.
- Park H, Kim JE, Choi JW, Kim DY, Jang YH, Lee Y, et al. Guidelines for the management of patients with alopecia areata in Korea: part II systemic treatment. *Ann Dermatol*. 2023;35(3):205-16. doi: 10.5021/ad.22.167.
- Fatani MIA, Alkhalifah A, Alruwaili AFS, Alharbi AHS, Alharithy R, Khardaly AM, et al. Diagnosis and management of alopecia areata: a Saudi expert consensus statement (2023). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023; 13(10):2129-51. doi: 10.1007/s13555-023-00991-3.
- 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. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.006.
- Pfizer Inc. FDA approves Pfizer's LITFULO™ (Ritlecitinib) for adults and adolescents with severe alopecia areata [Internet]. New York: Pfizer Inc.; 2023 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda-approves-pfizers-litfulotm-ritlecitinib-adults-and>
- Eisman S, Sinclair R. Ritlecitinib: an investigational drug for the treatment of moderate to severe alopecia areata. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(12): 1169-74. doi: 10.1080/13543784.2021.2012149.
- Pfizer Labs. LITFULO™ (ritlecitinib) capsules, for oral use [Internet]. New York: Pfizer Labs division of Pfizer Inc.; 2023 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19638>
- Lensing M, Jabbari A. An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. *Front Immunol*. 2022;13:955035. doi: 10.3389/fimmu.2022.955035.
- National Library of Medicine. Study to evaluate the efficacy and safety profile of PF-06651600 and PF-06700841 in subjects with alopecia areata [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2020 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974868?tab=results>
- Pfizer Inc. Pfizer announces positive top-line results from Phase 2b/3 trial of ritlecitinib in alopecia areata [Internet]. New York: Pfizer Inc.; 2021 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-2b3-trial>
- National Library of Medicine. Long-term PF-06651600 for the treatment of alopecia areata (ALLEGRO-LT) [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2023 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04006457?tab=history&a=33>
- Robinson MF, Damjanov N, Stamenkovic B, Radunovic G, Kivitz A, Cox L, et al. Efficacy and safety of PF-06651600 (ritlecitinib), a novel JAK3/TEC inhibitor, in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrex-

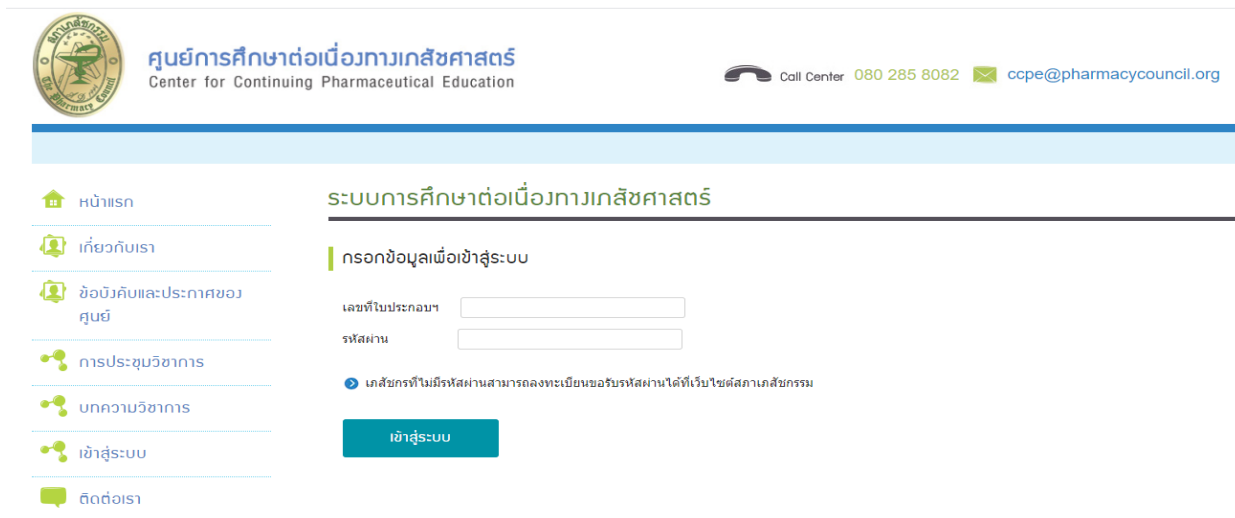
- xate. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1621-31. doi: 10.1002/art.41316.
18. Merative Corporation. Micromedex, DRUGDEX [Internet database]. Ann Arbor (MI): Merative Corporation; 2023 [cited 2024 July 15]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true>
- [Subscriber is required]
19. 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):379-87. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.050.

คำชี้แจง

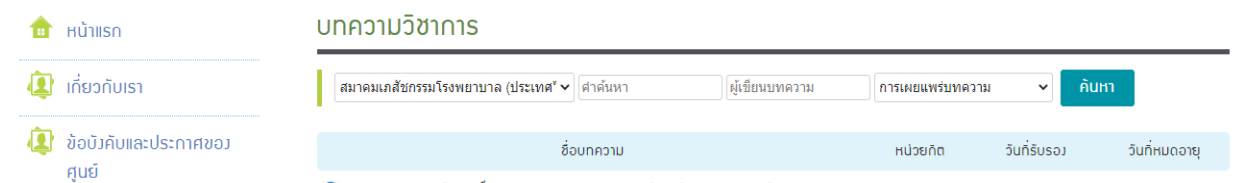
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล
(ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูล
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน
เกณฑ์