

# Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide

MARTÍNEZ-FERRER A, AGUILAR ZAMORA M, MONTOLIO CHIVA L, VALLS PASCUAL E, YBÁÑEZ GARCÍA D, ALEGRE SANCHO JJ  
S. Reumatología. Hospital Universitari Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: Dr. Àngels Martínez-Ferrer - S. Reumatología Hospital U. Dr Peset - Av. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia  
✉ lesrotesdenia@gmail.com

## RESUMEN

Las proteínas cinasas desempeñan un papel fundamental en las vías de señalización intracelular implicadas tanto en la inmunidad, como en la hematopoyesis. El mejor conocimiento de estas vías metabólicas en la patogenia de las artropatías inflamatorias ha facilitado el desarrollo de un nuevo grupo de fármacos en el tratamiento de estas enfermedades y de otros procesos inflamatorios. Los inhibidores de las cinasas, concretamente las Janus cinasas (JAK), representan una

nueva clase de terapias para la artritis reumatoide (AR), los llamados FAME sintéticos dirigidos, que inhiben la señalización intracelular de forma selectiva. Están disponibles como fármacos orales, lo que representa un cambio respecto a los biológicos disponibles actualmente. Los ensayos sugieren que baricitinib, por su rápido inicio de acción y su eficacia en monoterapia, representa una nueva herramienta muy interesante dentro del arsenal terapéutico de la AR.

**Palabras clave:** Enfermería reumatológica, enfermería, consulta de enfermería.

## INTRODUCCIÓN

La introducción de la terapia biológica en la pasada década supuso un gran avance en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide (AR), ya que permite conseguir respuestas superiores a los tratamientos sistémicos clásicos con una toxicidad menor. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes, entre el 20 y el 40%, no responde o no consigue una respuesta satisfactoria<sup>1</sup>, por lo que sigue existiendo un gran interés en desarrollar nuevos fármacos que sean efectivos en un mayor número de pacientes. El mejor conocimiento de la patogénesis y de las vías metabólicas intracelulares, sobre todo relacionadas con la transducción de la señal celular, ha generado nuevas perspectivas en el tratamiento de la AR. Las últimas investigaciones apuntan a que el cambio en el paradigma del tratamiento de la AR no vendrá de la mano de nuevos biológicos con actividad extracelular, sino de compuestos con capacidad de inhibir determinadas proteínas intracelulares involucradas en la respuesta inmunológica. La inhibición de estas proteínas consigue modificar la respuesta inmunológica que se desencadena en la AR sin afectar órganos relevantes.

El rápido avance de estos fármacos en el campo de la oncología ha permitido el desarrollo de múltiples moléculas con capacidad para bloquear proteínas citoplasmáticas involucradas en la respuesta inmunológica tanto de la AR, como de otros procesos inflamatorios como la artritis psoriásica, la psoriasis y la enfermedad de Crohn (Tabla 1). Algunas de ellas ya están disponibles en nuestro arsenal terapéutico, como es el caso de baricitinib, recientemente aprobado por la EMA (European Medicines Agency) y tofacitinib. Estos fármacos son compuestos sintéticos de pequeño tamaño molecular, lo que permite su administración vía oral, factor que puede facilitar una reducción de costes respecto a la terapia biológica actual.

### Proteínas cinasas

Entre las moléculas actualmente en desarrollo para el tratamiento de la AR se encuentran básicamente las dirigidas contra algunas proteínas cinasas. Las proteínas cinasas son enzimas intracelulares presentes en todas las células y que, mediante la fosforilación, activan o desactivan otras proteínas, con la consiguiente transmisión y amplificación de información fundamental para el con-

trol de la fisiología celular<sup>2</sup>. Ejercen esta función de fosforilación a través de moléculas de adenosin trifosfato (ATP) y la mayoría de fármacos inhibidores van a actuar a este nivel. Estas proteínas cinasas son necesarias para muchos receptores de membrana, los cuales no tienen actividad cinasa propia y necesitan asociarse a ellas para poder transmitir su señal desde el exterior de la célula hasta el núcleo. El genoma humano codifica más de 500 proteínas cinasas diferentes. Estas proteínas se pueden dividir en 8 grandes grupos, según las semejanzas en la secuencia del dominio catalítico (Tabla 2). La mayor parte de las proteínas cinasas transfieren grupos fosfatos a residuos serina o treonina en un sustrato proteínico. El grupo en el que más se está investigando es el grupo de las tirosina cinasas (TK).

### Proteínas tirosina cinasas

Son uno de los principales grupos de proteínas cinasas, pero a diferencia del resto, éstas fosforilan selectivamente residuos de tirosina, por lo que son llamadas proteínas tirosina cinasas. Hay unas 90 proteínas TK que están divididas en 2 grandes familias: proteínas TK tipo receptoras (son receptores de mem-

TABLA 1

INHIBIDORES DE LAS TK EVALUADAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS. ADAPTADO DE HERNÁNDEZ-FLÓREZ ET AL.<sup>7</sup>

Diana Terapéutica	Fármaco/Molécula	Laboratorio	Indicación	Estado
<b>Syk</b>	Fostamatinib disodium/R935788	AstraZeneca- Rigel	AR LES PTI	Suspendido Suspendido Terminado
<b>JAK 1</b>	GSK2586184	Glaxo Smith Kline	CU LES y Pso	Suspendido Terminado
	Filgotinib/GLPG0634	Galapagos NV	AR EA EC CU Uveítis	Reclutando Reclutando Reclutando Reclutando Reclutando
	PF-04965842	Pfizer	Pso	Terminado
<b>JAK 2</b>	AC-430	Ambit Biosciences Co.	AR	Terminado
<b>JAK 3</b>	ASP015K/JNJ-54781532	Astellas Pharma Inc.	AR y Pso CU	Reclutando Terminado
	Decernotinib/VX-509	Vertex Pharma. Inc.	AR	Terminado
<b>JAK 3 y Syk</b>	R-333	Rigel Pharmaceuticals	LES	Terminado
<b>JAK 1/2</b>	Baricitinib /INCB-28050 - LY-3009104 Ruxolitinib/INCB-018424	Incyte and Eli Lilly Co. Incyte Co. Y Novartis	AR y Pso AR y Pso	Terminado Terminado
<b>JAK 1/3</b>	Tofacitinib /CP-690-550	Pfizer	AR EA EC Pso CU	Terminado Terminado Terminado Terminado Reclutando
<b>JAK 2/3</b>	Lestaurtinib/CEP-701	Cephalon	Pso	Terminado
<b>p38</b>	Dilmapimod/SB-681323	Glaxo Smith Kline	AR	Terminado
	Semapimod/CNI-1493	Ferring Pharmaceuticals	EC	Terminado
	Pamapimod/RO4402257	Hoffman- La Roche	AR	Terminado
	PH-797804	Pfizer	AR	Terminado
	VX-702	Vertex Pharma. Inc.	AR	Terminado
	BMS-582949	Bristol-Myers Squibb	AR y Pso	Terminado
	Talmapimod/SCIO-469	Scios Inc.	AR	Terminado
	ARRY-371797	Array BioPharma	AR y EA	Terminado
<b>Btk</b>	Azacitidine /CC-292	Celgene Corporaion	AR	Terminado
	Evobrutinib/M2951	Merck KGaA	AR LES	Reclutando
	HM71224	Hanmi Pharmaceutical Company Limited	AR	Terminado
	Tirabrutinib GS-4059	Galapagos NV	AR Sd Sjögren	Terminado Reclutando

AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, PTI: púrpura trombocitopénica idiopática, CU: colitis ulcerosa, Pso: psoriasis, EA: espondilitis anquilosante, EC: enfermedad de Crohn, Syk: tirosina cinasa esplénica, JAK 1, 2 y 3: proteína cinasa Janus tipos 1,2 y 3 respectivamente, p38: proteína cinasa activada por mitógeno p38, Btk: tirosina cinasa de Bruton.

brana celular con actividad cinasa intrínseca) y las proteínas TK citoplasmáticas o no receptoras.

Las proteínas TK citoplasmáticas están estrechamente relacionadas con funciones celulares esenciales como la regulación del crecimiento, diferenciación, supervivencia y migración celular, así como la señalización inmunológica celular<sup>2-5</sup>. Desempeñan un papel clave en la respuesta celular ante cualquier señal química, como pueden ser las citoquinas inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa [TNF  $\alpha$ ]), patógenos como los virus y factores de crecimiento celular. Tienen un papel relevante en la activación de linfocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos, además de regular funciones tan diversas como la actividad hormonal, la división celular y la expresión génica<sup>6</sup>.

Su importancia clínica deriva de la relación de la actividad de las proteínas TK con numerosas enfermedades relacionadas con la inflamación local, tales como la psoriasis y la aterosclerosis, u otros procesos inflamatorios sistémicos, como la sepsis. Además, es conocido, que la expresión de proteínas TK mutantes o aberrantes puede derivar en cáncer por una división celular descontrolada. Por todo ello, el bloqueo o inhibición de la actividad de ciertas proteínas TK representa una interesante diana terapéutica, tanto para procesos neoplásicos como para procesos inflamatorios. El éxito clínico de varias moléculas inhibitoras de las proteínas TK en el tratamiento de tumores y leucemias (cáncer colorrectal, gástrico y mamario, carcinoma hepatocelular, sarcoma, melanoma, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica) ha favorecido el aumento de estudios preclínicos y clínicos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

### Proteínas cinasas Janus

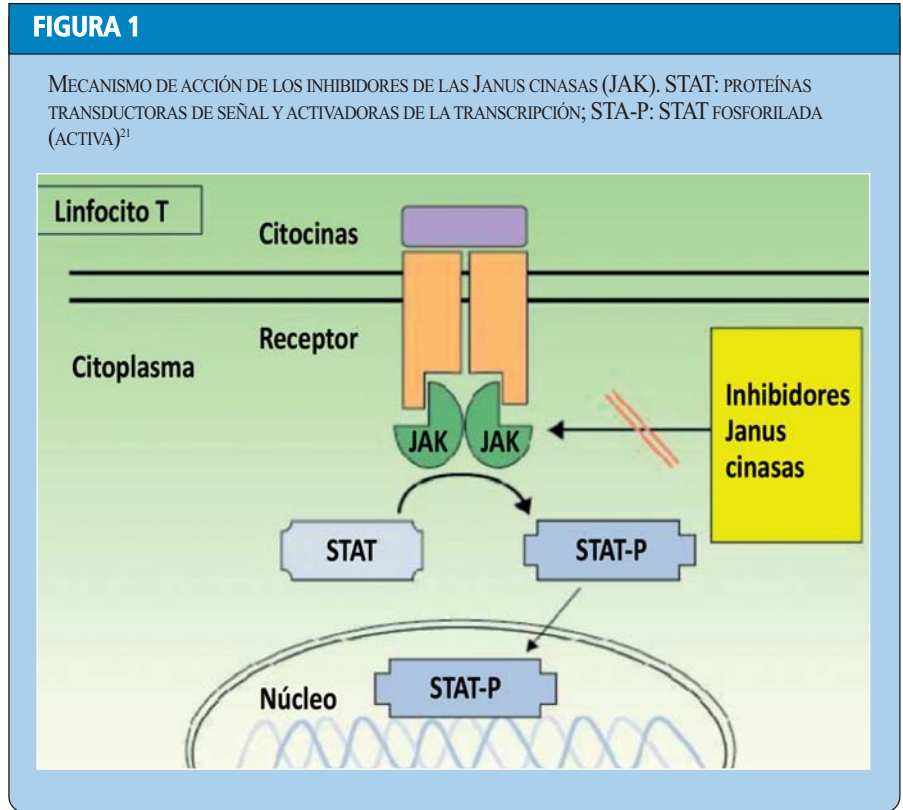
Las proteínas cinasas Janus (JAK) son un subgrupo de proteínas TK de tipo citoplasmático esenciales en la iniciación de las vías de señalización activadas por citoquinas, y que están relacionadas con la fosforilación y activación de

las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT). Las proteínas STAT activadas controlan la expresión de las dianas nucleares en los genes e inducen la transcripción de genes proinflamatorios. Señalizan aproximadamente 40 citocinas y factores de crecimiento diferentes.

Existen 4 tipos de JAK: las Janus cinasa 1, 2 y 3 (JAK 1, JAK 2 y JAK 3) y la TK 2 (TyK 2). Estas JAK actúan en parejas en la porción intracitoplasmática del receptor de la citocina (Figura 1); cada pareja puede ser activada por varias citocinas y a su vez activar a diferentes proteínas STAT (existen hasta 6 tipos). La JAK 1 se asocia a receptores de interferón, interleucina (IL) 6 e IL-10 y a aquellos que contengan la cadena común gamma ( $\gamma$ ). La JAK 2 se asocia sobre todo a receptores hematopoyéticos, pero también a las IL-12 y 23, y actúa en forma de dímero. La JAK 3 es la más específica, ya que solo actúa junto con la JAK 1 en receptores que contengan la cadena común  $\gamma$  (IL-2, 4, 7, 9, 15 y 21). La TyK 2 se asocia al receptor del interferón y a la IL-12 y 23, junto con la JAK 2. Por lo tanto, la inhibición de una JAK impedirá la acción de más de una citocina y, por consiguiente, la transcripción de diversos genes responsables de la inflamación y del control de la inmunidad innata y adaptativa<sup>7</sup>.

**Baricitinib**

El baricitinib (Olumiant<sup>®</sup>) es un inhibidor selectivo y reversible de la JAK 1 y la JAK 2. Es el segundo fármaco de esta categoría, después de tofacitinib, aprobado para el tratamiento de la AR por la Food and Drug Administration (FDA) y el primero aprobado por la EMA en esta indicación<sup>8,9</sup>. Como resultado de su acción, se inhibe la síntesis de diversas citoquinas (IL-2, 6, 12 y 23), así como del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y del IFN- $\gamma$ . En modelos animales de artritis inflamatoria, el baricitinib demostró tener efectos antiinflamatorios y, además, consiguió la preservación del cartílago y del hueso sin producir una supresión



**TABLA 2**  
 CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS CINASAS

Grupo	Característica principal
ACG	Enlazadas a proteínas G
CAMK	Cinasas reguladas por calmodulina
CMGC	Cinasas dependientes de ciclinas
CK1	Caseína-cinasas
RGC	Receptores asociados a guanilato-ciclasas
STE	MAP-cinasas
TK	Tirosina-cinasas
TKL	Proteínas de tipo tirosina-cinasas

detectable de la inmunidad humoral o efectos hematológicos adversos<sup>10</sup>. La eficacia y seguridad de baricitinib se ha evaluado en 4 ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, en pacientes con AR activa de moderada a grave diagnosticados de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2010.

**EFICACIA**

El ensayo RA-BEGIN se diseñó para valorar la eficacia y la seguridad de baricitinib (dosis de 4 mg al día) administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX), comparado con MTX en monoterapia, en pacientes con AR de reciente inicio. La duración del

estudio fue de 52 semanas. El 91% de la población era naïve a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Se observó que baricitinib en monoterapia es superior a MTX en monoterapia en la semana 24, con una tasa de respuesta ACR20 superior (77% frente a 62%  $p<0.01$ ). En los 2 grupos de baricitinib se observó una mejoría significativa desde la primera semana, tanto de la actividad de la enfermedad como de la función física, comparado con MTX en monoterapia, y esta mejoría se mantuvo a lo largo de las 52 semanas. La progresión radiográfica, según el índice de Sharp modificado por Van der Heijde (SVH), fue inferior en ambos grupos de tratamiento con baricitinib frente al de MTX en monoterapia, aunque estas diferencias sólo fueron significativas en el grupo de baricitinib asociado a MTX<sup>11</sup>. A las 52 semanas, los pacientes en el grupo de baricitinib en monoterapia y baricitinib en combinación con MTX mostraron una tasa de respuesta ACR20 (73% vs 56%), ACR50 (57% vs 38%) y ACR70 (42% vs 25%) superior a la de los pacientes con MTX en monoterapia. También se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzó la mínima actividad de la enfermedad o la remisión clínica según el CDAI (Clinical Disease Activity Index), el SDAI (Simplified Disease Activity Index) y el DAS28, así como en aquellos que obtuvieron una reducción igual o superior a 0.22 en el índice de discapacidad HAQ-DI.

Más de 680 pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a FAME, y que no habían recibido tratamientos biológicos, se aleatorizaron a recibir baricitinib 2 mg o 4 mg al día o placebo en el estudio RA-BUILD. La mayoría de pacientes estaba tomando MTX, sólo o asociado a otro FAME. La tasa de respuesta ACR20 a la semana 12 fue del 62% en el grupo de baricitinib 4 mg, 66% en el de baricitinib 2 mg y de 39% en el grupo placebo ( $p<0.001$ ). Esta tasa de respuesta se mantuvo a las 24 semanas (65%, 61% y 42% respectivamente). La respuesta estuvo asociada con mejorías en la función física y con una

reducción en la actividad de la enfermedad medida a través del DAS28-PCR y el DAS28-VSG, el SDAI, y el CDAI. Además, se observó que, a las 24 semanas la progresión radiográfica fue significativamente inferior con ambas dosis de baricitinib que con placebo<sup>12</sup>.

En el estudio RA-BEACON se incluyeron 527 pacientes con respuesta inadecuada o efectos adversos no tolerables a inhibidores de TNF-alfa u otros tratamientos biológicos, que fueron aleatorizados a recibir baricitinib 2 mg o 4 mg diariamente o placebo, además de la medicación con FAME previamente establecida (la mayoría con MTX y glucocorticoides). Se trataba de una población con una AR especialmente refractaria al tratamiento, en la que el 42% de los pacientes había recibido una terapia biológica; el 30% habían recibido dos fármacos y el 27% hasta tres fármacos. La tasa de respuesta ACR20 a las 12 semanas fue de 55% con baricitinib 4 mg, de 49% con baricitinib 2 mg y de 27% con placebo ( $p<0.001$ ). Estas diferencias se mantuvieron a las 24 semanas (46%, 45%, 27% respectivamente). Las diferencias entre el grupo de baricitinib 4 mg y el grupo placebo también fueron significativas para el HAQ-DI (54% vs 35%  $p\leq 0,001$ ). Sorprendentemente, las tasas de respuesta no fueron diferentes entre aquellos pacientes que habían fracasado a una o varias terapias biológicas<sup>13</sup>.

En el estudio RA-BEAM, 1.307 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX fueron aleatorizados en tres brazos de tratamiento: baricitinib 4 mg al día, adalimumab 40 mg cada 14 días o placebo (manteniendo la terapia con previa con MTX). A las 12 semanas, baricitinib mostró una respuesta clínica superior a placebo y a adalimumab según la tasa de respuesta ACR20: baricitinib (70%), adalimumab (61%) ( $p<0.014$ ) o placebo (40%) ( $p\leq 0.001$ ), así como una disminución de la actividad de la enfermedad según DAS28-PCR. Esta superioridad en la respuesta ACR20 se mantuvo durante las 52 semanas de duración del estudio, 71% con baricitinib y 62% con adalimumab ( $p\leq 0.01$ ). Además, baricitinib redujo la

progresión radiográfica comparado con placebo a las 24 semanas, y mejoró la función física a las 52 semanas de forma superior a adalimumab<sup>14</sup>.

Los pacientes que completaron RA-BUILD, RA-BEGIN o RA-BEAM se incluyeron en un estudio de extensión llamado RA-BEYOND. En este estudio, los pacientes que recibieron baricitinib 4 mg durante al menos 15 meses y que alcanzaron una baja actividad o remisión de la enfermedad se aleatorizaron a seguir recibiendo la misma dosis de baricitinib (4 mg al día) o a reducir la dosis a la mitad (2 mg al día). A las 12 semanas, la mayoría de los pacientes mantenía un estado de baja actividad o de remisión de la enfermedad en ambos grupos. Sin embargo, en comparación con el grupo de 4 mg al día, el grupo de 2 mg presentó un aumento estadísticamente significativo del recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, de la evaluación global del médico, del DAS28-PCR y de los índices CDAI y SDAI (todas  $p<0,05$ ). Estos datos, en concordancia con el resto de estudios fase III comentados, indican que 4 mg diarios es la dosis más eficaz de baricitinib<sup>15,16</sup>.

## SEGURIDAD

En un análisis conjunto, se revisó la seguridad de baricitinib en todos los estudios desde la fase I a la fase III, incluyendo el estudio de extensión. Un total de 3.464 pacientes estuvieron expuestos a baricitinib (de estos, 2.166 pacientes durante más de un año) sin haber observado un aumento de neoplasias malignas, infecciones graves, eventos cardiovasculares mayores, o efectos adversos que condujeran a la interrupción del fármaco, o a un incremento de la mortalidad. Sí se ha notificado una tasa más elevada de herpes zoster en el grupo de baricitinib (4,3% en las primeras 24 semanas) en comparación con el placebo.

En los ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes incluyen infección del tracto respiratorio superior (14,7%), aumento del colesterol total (49%) y del colesterol LDL (33,6%), náuseas (2,8% en monoterapia y 9,3%

combinado con MTX), trombocitosis, y elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hepáticas. Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a alteraciones analíticas. Se evidenció un incremento de todas las infecciones con baricitinib comparado con placebo (101 vs 83% pacientes-años de exposición). La mayoría de infecciones fueron de gravedad leve a moderada. La tasa de neutropenia (recuento de neutrófilos  $<1 \times 10^9$  células/l) registrada fue del 0,3% de los pacientes tratados con baricitinib en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones graves<sup>17</sup>.

Baricitinib está indicado en el tratamiento de la AR activa, de moderada a grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Se puede utilizar en combinación con MTX o en monoterapia (en caso de contraindicación o intolerancia a MTX). La dosis recomendada es de 4 mg vía oral, una vez al día. En pacientes con edad  $\geq 75$  años, en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en pacientes con enfermedad renal crónica (aclaramiento creatinina 30-60 ml/min) la dosis es de 2 mg al día. Si bien no se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, baricitinib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con un recuento de linfocitos absolutos menor de  $0,5 \times 10^9$  células /L, un recuento de neutrófilos absolutos menor de  $1 \times 10^9$  células /L o con un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL<sup>18</sup>.

#### Otros inhibidores de las Janus cinasas

El más conocido de ellos es el tofacitinib. Denominado previamente tasocitinib, el tofacitinib (CP-690550) tiene una actividad inmunosupresora amplia. Inhibe

específicamente la JAK 3, pero también inhibe la JAK 1 y, en menor medida, la JAK 2. En estudios preclínicos, se observó que este inhibidor reducía los niveles de quimiocinas, interleucinas, reactivos de fase aguda y RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand), favoreciendo la reducción de la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos y la inflamación. Del mismo modo, se ha observado que inhibe la respuesta proinflamatoria de los linfocitos Th1 y Th17, y previene el daño del cartílago en modelos animales. En estudios más recientes, se ha observado que en pacientes con AR tratados con tofacitinib hay una inhibición de la proliferación de linfocitos T CD4+ sin afectar el número absoluto de éstos en la periferia. Además, se ha identificado que la presencia de un bajo número de linfocitos T CD8+ antes de iniciar el tratamiento se correlaciona con el desarrollo de efectos secundarios<sup>19</sup>. Tofacitinib dispone de un extenso programa de investigación no sólo en AR, sino también en psoriasis y artritis psoriásica, en colitis ulcerosa, en enfermedad de Crohn y en espondilitis anquilosante. Aprobado y comercializado como Xeljanz® desde 2012 en EE.UU. y en otros países, ha sido recientemente aprobado por la EMA para el tratamiento de la AR activa.

Los resultados obtenidos en diversos ensayos clínicos con otras moléculas dirigidas contra las enzimas JAK para el tratamiento de la AR han sido prometedores. En modelos de AR tratados con decernotinib, una molécula dirigida específicamente contra la JAK 3, se observó una reducción de la inflamación articular significativa, aunque resultados preliminares revelaron un incremento del riesgo de infecciones y de los niveles de transaminasas. El filgotinib (GLPG0634/GS-6034) otro fármaco oral que inhibe de forma selectiva la JAK 1, es efectivo en monoterapia en pacientes con AR<sup>20,21</sup>.

#### CONCLUSIONES

Los inhibidores de las cinasas son una nueva clase de pequeñas moléculas que inhiben la señalización intracelular y

representan una importante ampliación del arsenal terapéutico para el manejo de la AR. Los resultados de los ensayos de fase III y los datos a largo plazo para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad del baricitinib son muy esperanzadores. De momento, los datos actuales demuestran que baricitinib, con una dosis oral de 4 mg diaria y un rápido inicio de acción representa una opción de tratamiento muy atractiva. Son necesarios estudios a largo plazo para confirmar su efectividad y seguridad en condiciones de práctica clínica real, pero no cabe duda de que la aparición de las pequeñas moléculas supone una revolución que modificará el esquema de tratamiento actual de la AR.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Andrea Rubbert-Roth and Axel Finckh. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(Suppl 1): S1.
2. Ben-Bassat H, Levitzki A. Inhibitors of tyrosine kinases in the treatment of psoriasis. *IMAJ.* 2000; 2 Suppl:69-73.
3. Pawson T. Protein modules and signalling networks. *Nature.* 1995;16:573-80.
4. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? *Nat Immunol.* 2009;10:356-60.
5. Ben Bassat H, Klein BY. Inhibitors of tyrosine kinases in the treatment of psoriasis. *Curr Pharm Des.* 2000;6:933-42.
6. Kyriakis JM, Avruch J. Protein kinase cascades activated by stress and inflammatory cytokines. *Bioassays.* 1996;18:567-77.
7. Hernández-Flórez D, Valor L. Los inhibidores de las proteínas-cinasas en enfermedades autoinmunes e inflamatorias: presente y futuro de nuevas dianas terapéuticas. *Reumatol Clin.* 2016;12(2):91-9.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Xeljanz for rheumatoid arthritis, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm> (accessed October 2016).
9. Eli Lilly and Company. Lilly and Incyte announce submission of new drug application to FDA for oral once-daily baricitinib for treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis, <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=950678> (accessed 15 October 2016).
10. Fridman J, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: Preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol.* 2010, 184 (9) 5298-5307.
11. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or

limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Mar; 69(3):506-17.

12. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis. Ann Rheum.* 2017;76:88-95.

13. Genovese M, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2016.374:1243-52.

14. Taylor P, Keystone E, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017.376:652-62.

15. Kuriya B, Cohen M, Keystone E. *Ther Adv Musculoesk Dis.* 2017.9.37-44.

16. Takeuchi T, Genovese M, Xie L, et al. Baricitinib dose stepdown following disease control in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75(Suppl. 2): 144.

17. Smolen J, Genovese M, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active RA: an integrated analysis. *Ann Rheum Dis* 75(Suppl. 2):243-4.

18. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/.../anx\\_136870\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/.../anx_136870_es.pdf).

19. Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, Hirata S, Fukuyo S, Maeshima K, et al. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis:

Relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53: 914-8.

20. A Kavanaugh, J Kremer, L Ponce, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). [dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210105](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210105).

21. Farmer LJ et al. Discovery of VX-509 (Decernotinib): A Potent and Selective Janus Kinase 3 Inhibitor for the Treatment of Autoimmune Diseases. *J Med Chem.* 2015 Sep 24;58(18):7195-216.