10º
CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
SERPE 2013
GRANADA
14 al 16 de noviembre 2013

Nuevas dianas terapéuticas: moléculas pequeñas en artritis inflamatorias:

Raimon Sanmartí
Hospital Clínic de Barcelona

X Congreso SERPE.
Granada, 15 de Noviembre de 2013

Conflictos de interés

- Miembro del consejo asesor de la Comissió d'Avaluacio de MHDA. Cat-Salut. Generalitat de Catalunya.
- Conferencias/ *advisory boards* patrocinadas por empresas:
  - Abbott/Abvie, BMS, MSD, Roche, UCB, Pfizer
- Financiación de proyectos de investigación:
  - Privados: FER, SCR.BMS, MSD, Roche, UCB, Pfizer.
  - Públicos: (FIS, MaratoTV3)
- Financiación de proyectos de formación:
  - MSD, BMS, Abvie
- IP en diversos ensayos clinicos fase II-III (tocilizumab sc, abatacept sc y baricitinib)
- Otros conflictos: NO

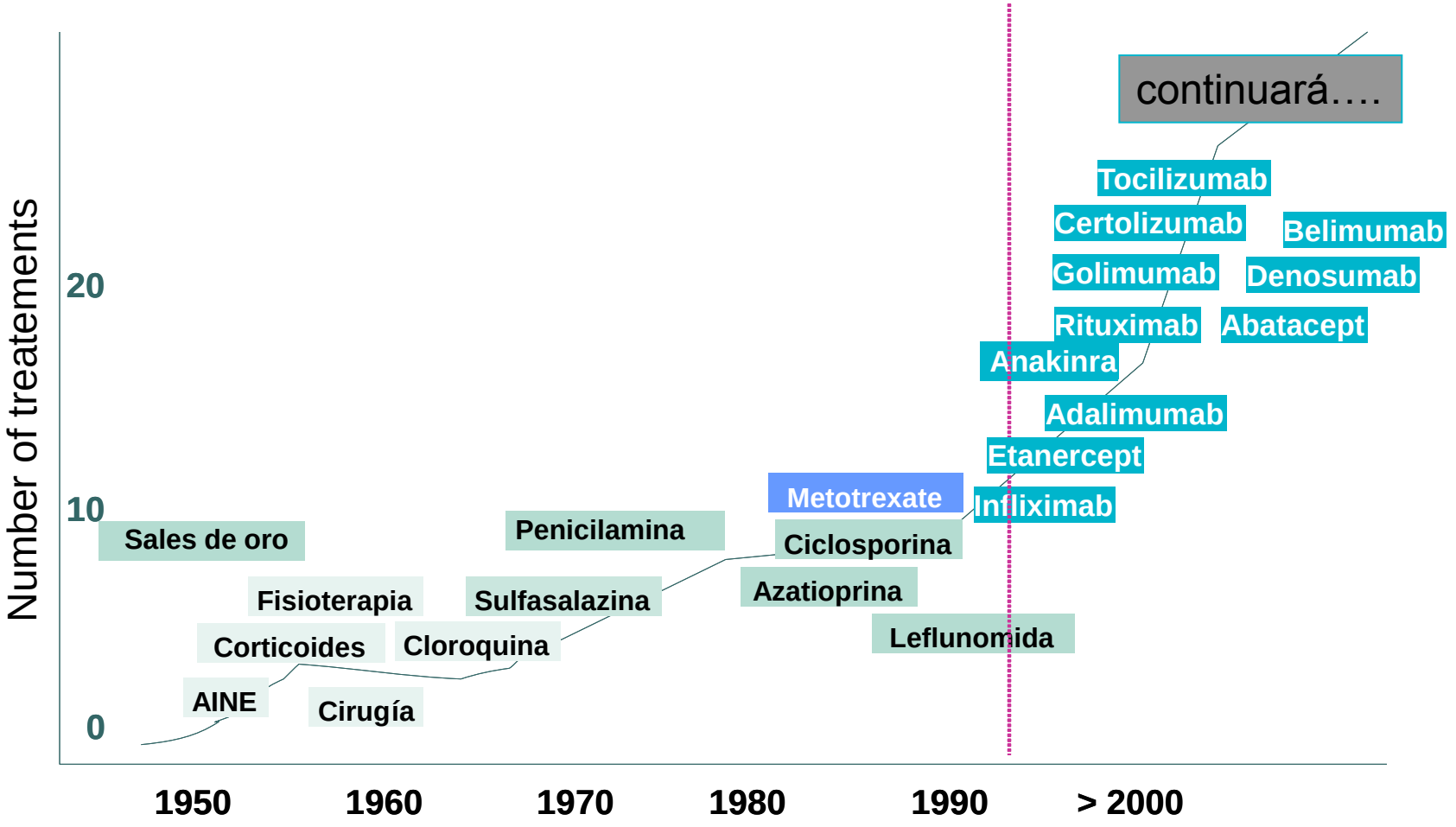
Contenido

- Las necesidades no cubiertas en el tratamiento de la artritis reumatoide
- Nuevas dianas terapéuticas en artropatias inflamatorias
- Pequeñas moléculas: inhibidores de tirosin-quinasas

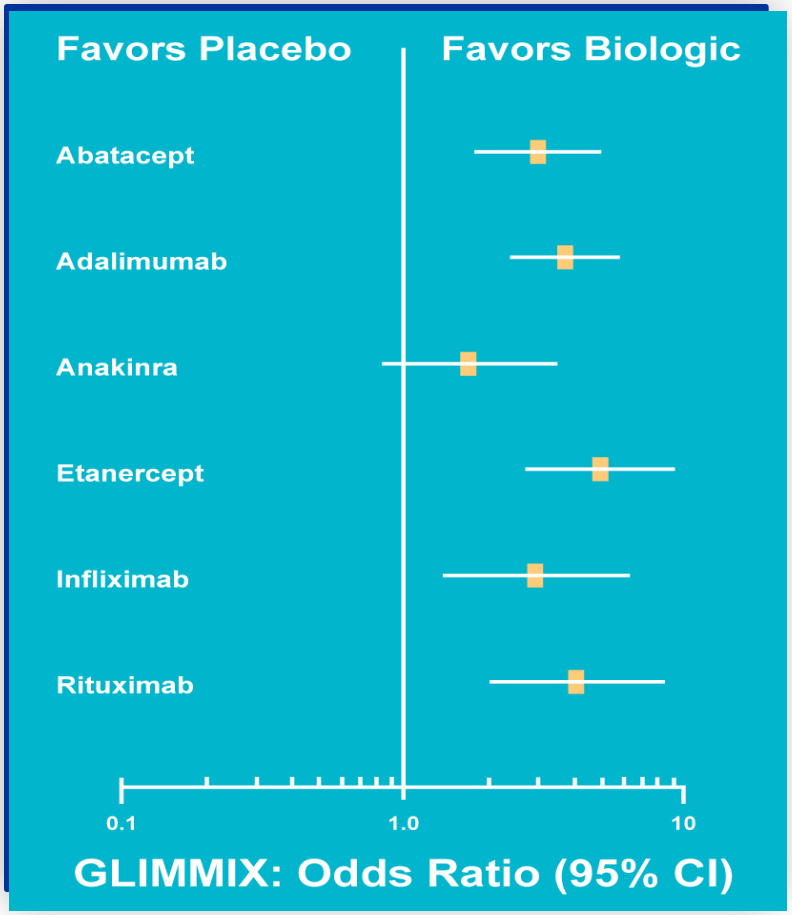
Contenido

- Las necesidades no cubiertas en el tratamiento de la artritis reumatoide
- Nuevas dianas terapéuticas en artropatias inflamatorias
- Pequeñas moleculas: inhibidores de tirosin-quinasas

La era de los biológicos en Reumatología



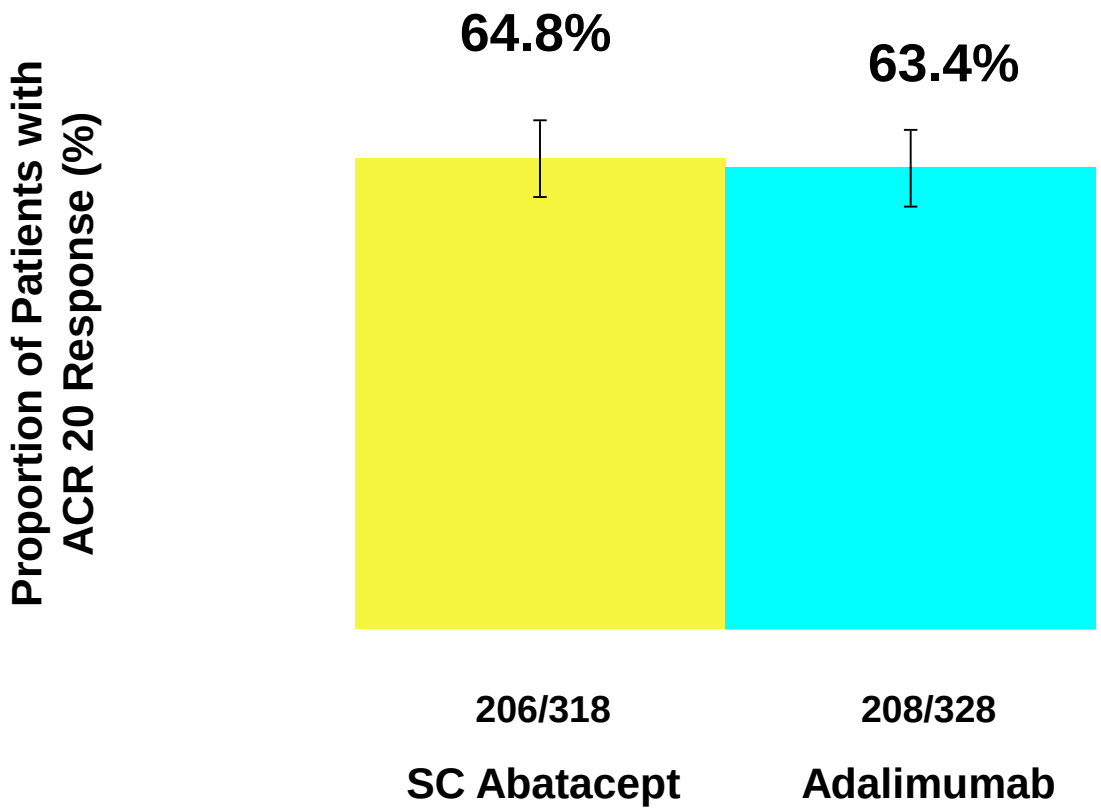
Revisión Cochrane review. Respuestas ACR 50 Biologics vs placebo en AR



Eficacia similar en la comparación de biológicos a excepción de anakinra

Singh JA, et al. ***Cochrane*** *Database Syst Rev* 2009;**4**:CD007848

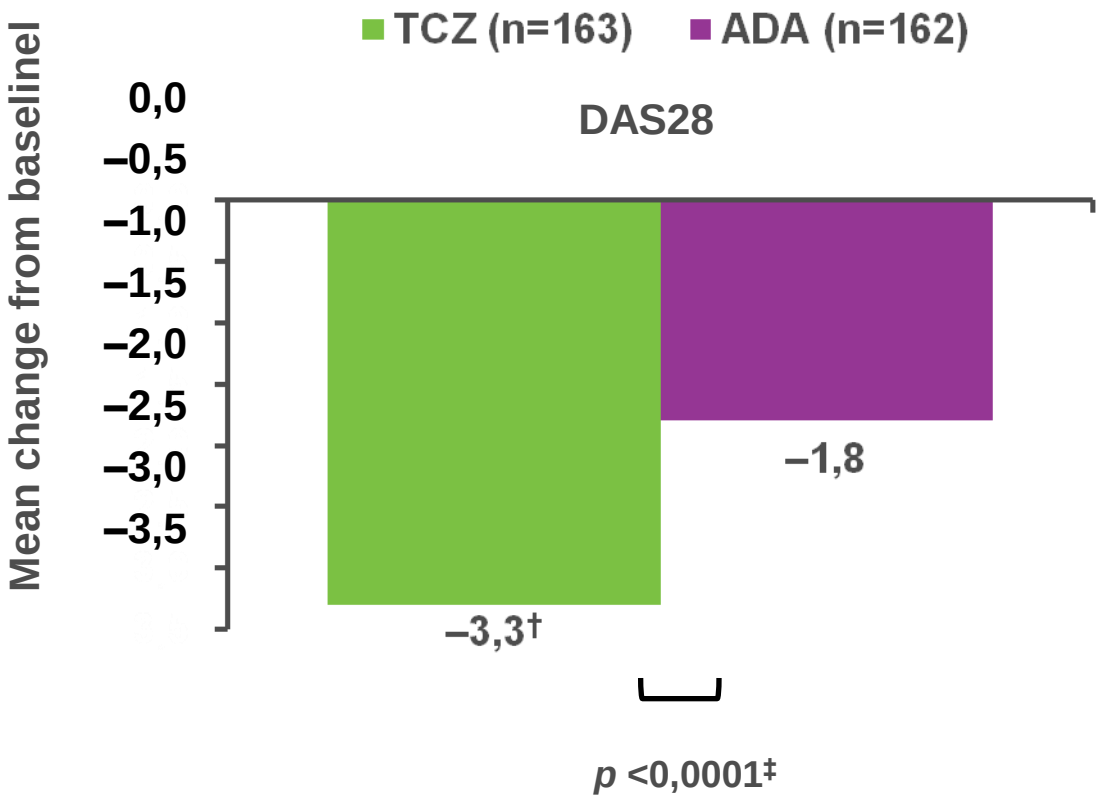
Estudio AMPLE:
Abatacept (+MTX) =Adalimumab (+MTX)



Estimación de la diferencia (95% CI) entre grupos fue 1.8 (–5.6, 9.2); análisis por IT

Schiff M et al. Ann Rheum Dis 2013 Aug 20.

Estudio ADACTA: tocilizumab (TCZ) vs adalimumab ADA) en monoterapia: reducción significativa de DAS28 con TCZ en comparación con ADA (semana 24)



Gabay C, et al. Lancet 2013; March 18.

*

infliximab original vs biosimilar (CT-P13)

- Estudio comparativo *head to head* infliximab (3 mg/Kg) vs CT-P13 (INF biosimilar) en AR (fallo a FAME). Estudio PLANETRA

- 606 pacientes. Objetivo primario: ACR20 semana 30 (EMA).

	INF	CT-P13
ACR20	58.6%	60.9%
ACR50	40.6%	42.3%

Hricaj P et al. Ann Rheum Dis 2013; 72:1613-20.

Altos índices de remisión en AR de inicio en trat combinado (biológico+MTX).Estudio COMET

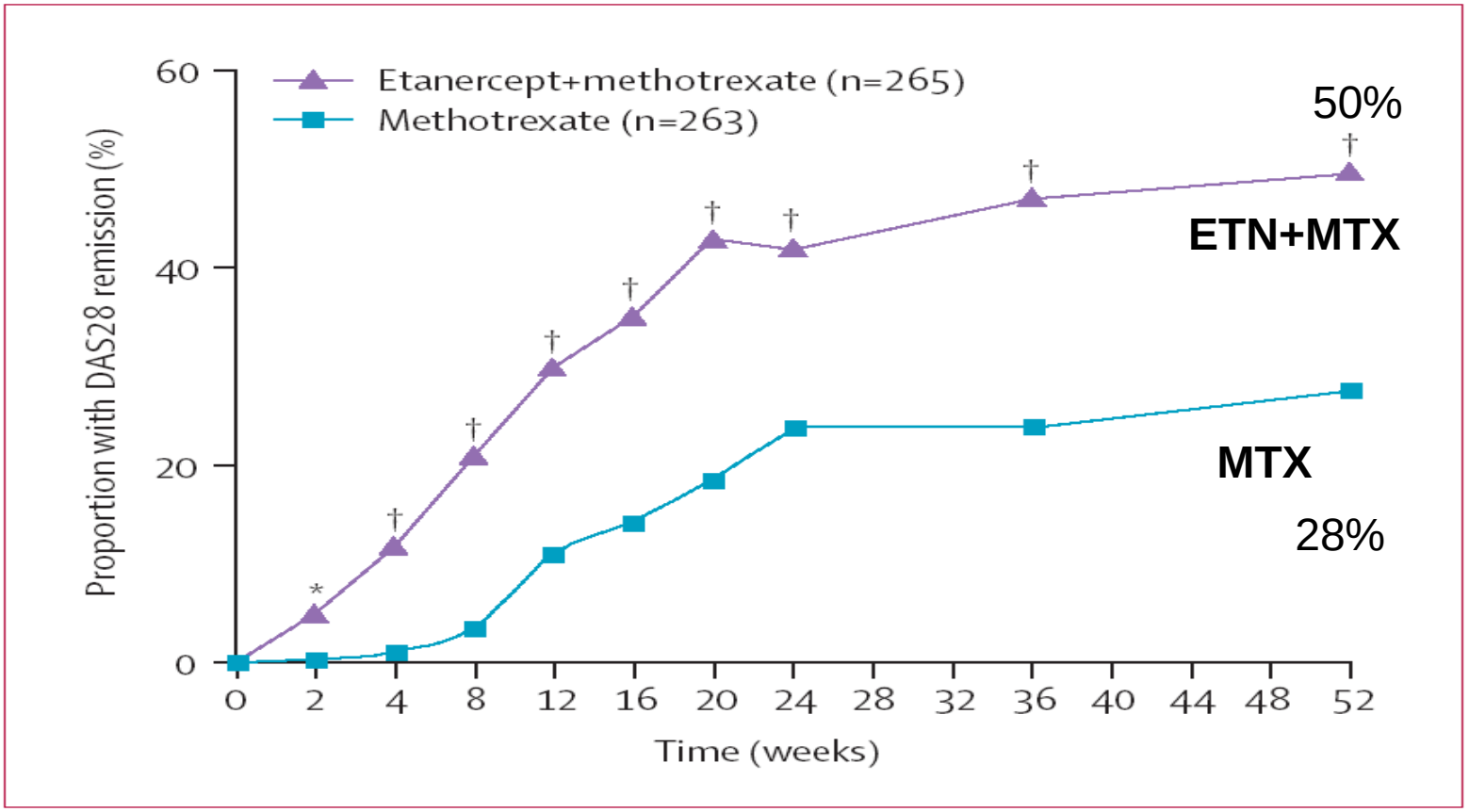
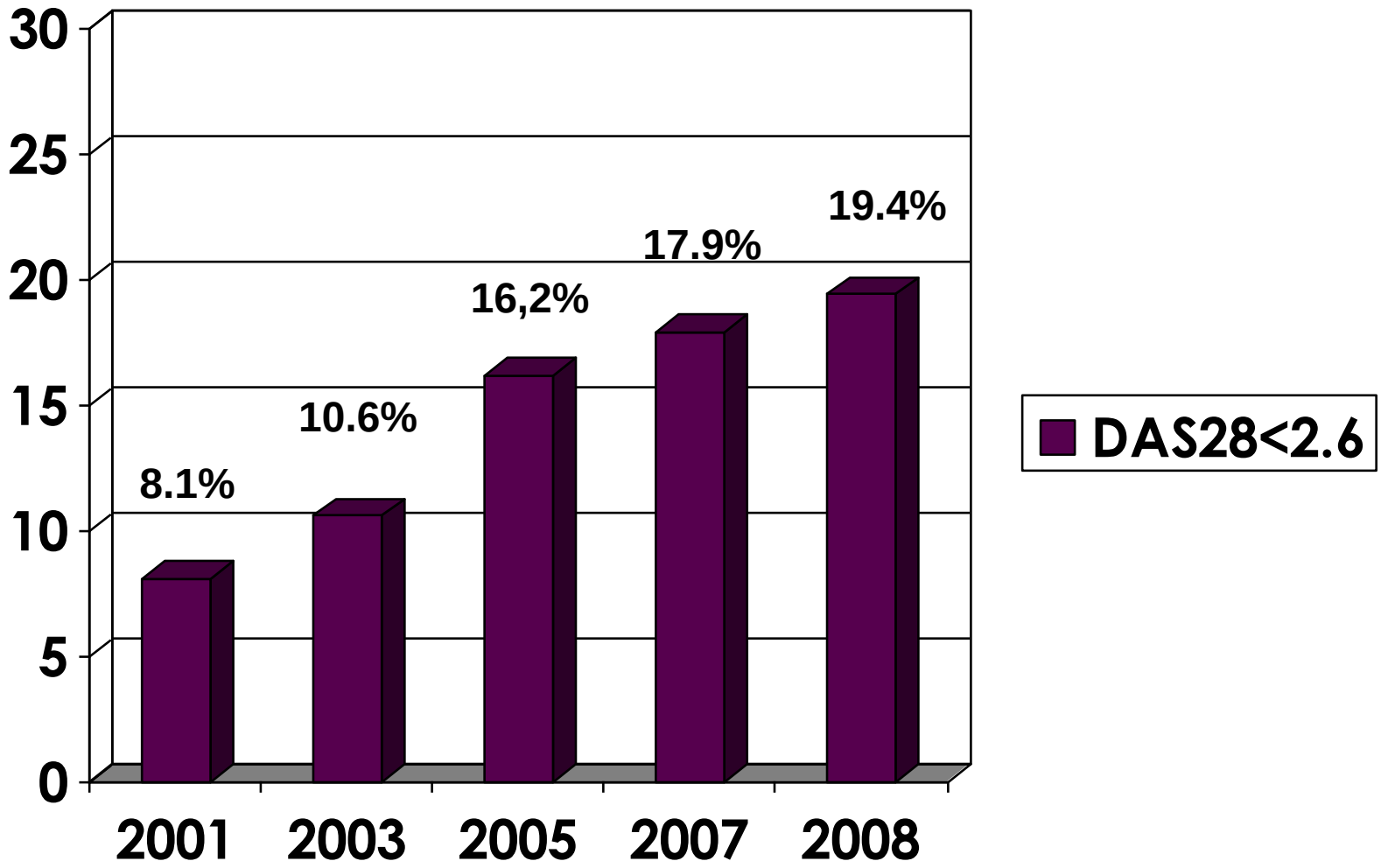


Figure 2: **DAS28 remission over 52 weeks of treatment**
A significant difference in the proportion of patients in DAS28 remission was seen in week 2 and persisted for the study period. *p=0·002. †p<0·0001.

Emery P et al. Lancet 2008

Aumento de la frecuencia de remisión en pacientes con terapia biológica: datos del registro británico



Hyrich KL et al. Rheumatology (Oxford) 2011

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2012;51:1610–1617
doi:10.1093/rheumatology/kes078
Advance Access publication 26 April 2012

Original article

The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry

Yvonne M. R. de Punder[1], Jaap Fransen[1], Wietske Kievit[1], Pieternella M. Houtman[2], Henk Visser[3], Mart A. F. J. van de Laar[4] and Piet L. C. M. van Riel[1]

Prevalencia de remisión (DAS28<2.6): 27%
Prevalencia de remisión ACR/EULAR : 6%

Rheumatology (Oxford) 2012;51:1610-7

Alta frecuencia de remisión con control estricto. estudio TICORA:

	Intensive group (n=55)	Routine group (n=55)	Odds ratio (95% CI)	p*
EULAR good response	45 (82%)	24 (44%)	5·8 (2·4–13·9)*	<0·0001
EULAR remission	36 (65%)	9 (16%)	9·7 (3·9–23·9)*	<0·0001
ACR 20 response	50 (91%)	35 (64%)	5·7 (1·9–16·7)*	<0·0001
ACR 50 response	46 (84%)	22 (40%)	6·1 (2·5–14·9)*	<0·0001
ACR 70 response	39 (71%)	10 (18%)	11 (4·5–27)*	<0·0001

Intention-to-treat analysis of all patients randomised, including those who died or withdrew from the study. Analysis of patients completing the study is very similar (data not shown). *Mantel-Haenszel procedure used.

***Table 2*: Number of patients responding at 18-month assessment**

Grigor et al. Lancet 2004;364:263-9

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide

Uno de los mayores avances que se han producido en los últimos años en la AR es la modificación de la estrategia terapéutica. Los dos elementos clave de este cambio son la utilización precoz de FAME y establecer un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión o grados de actividad baja[2–4]. Se ha demostrado que esto tiene tanta importancia como el fármaco o los fármacos que utilicemos para conseguirlo[5].

Tornero J et al. Rheumatol Clin 2010.

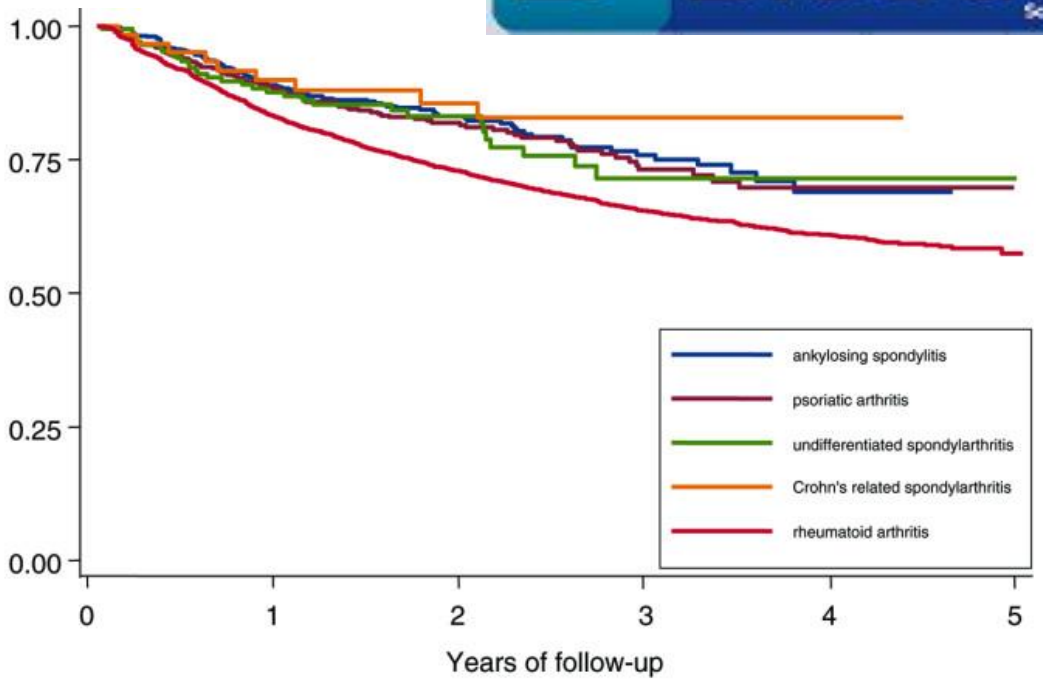
Un numero significativo de pacientes deben abandonar el agente biológico

- Tasa de abandono a 3 años: 41%

Biobadaser
Sociedad Española de Reumatología

Causas de retirada

- Efectos adversos:44%
- Ineficacia: 41%
- Otros:14%



EA

AR

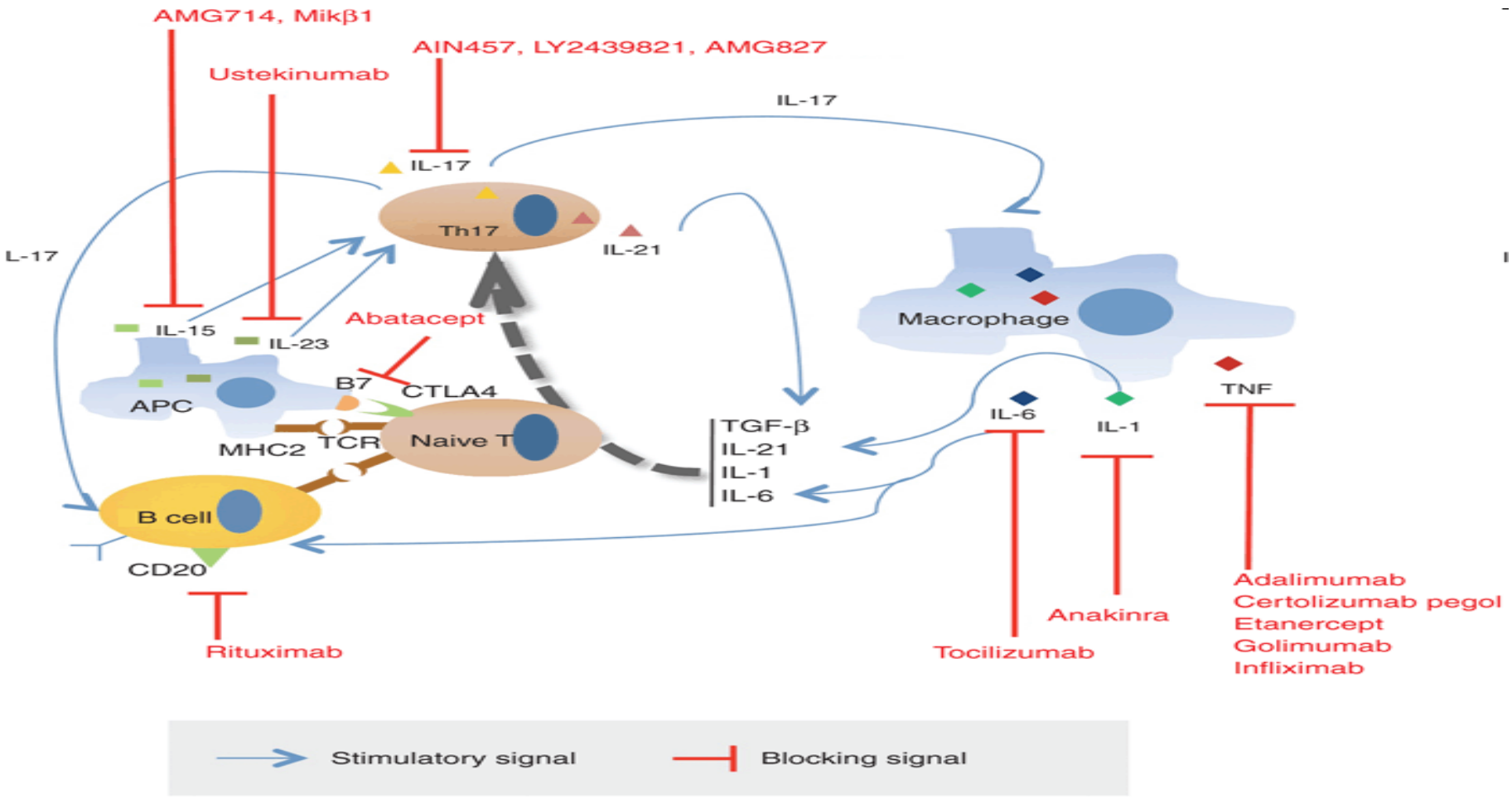
Rheumatoid arthritis	3,609	2,314	1,411	786	337
Ankylosing spondylitis	624	362	163	74	13
Psoriatic artritis	552	344	157	67	21
Undifferentiated SpA	174	103	51	19	6
Chron's related SpA	104	67	42	19	6

Carmona L *et al. Arthritis Res Ther* 2006 **8**:R72

Contenido

- Las necesidades no cubiertas en el tratamiento de la artritis reumatoide
- Nuevas dianas terapéuticas en artropatias inflamatorias
- Pequeñas moléculas: inhibidores de tirosin-quinasas

Diferentes dianas terapéuticas en AR



Colmegna I et al. Clin Pharm Ther 2012

Y el futuro próximo..?

- Nuevas formulaciones de biológicos EV (***abatacept, tocilizumab***…sc)
- Dianas conocidas con fármacos distintos
  - Anti CD20: ***ofatumumab****…*
  - Anti IL-6
    - » Anti-RIL6: ***sarilumab,***
    - » Anti IL-6: ***sirukumab, clazakizumab***
- Nuevas terapias anticitocinas:
  - Anti IL-17: ***secukinumab, ixekizumab*****.** Anti-RIL17: **brodalimumab**
  - Anti IL-20, IL-21…
  - Receptor GM-CSF*:* ***mavrilimumab***

…/…

)

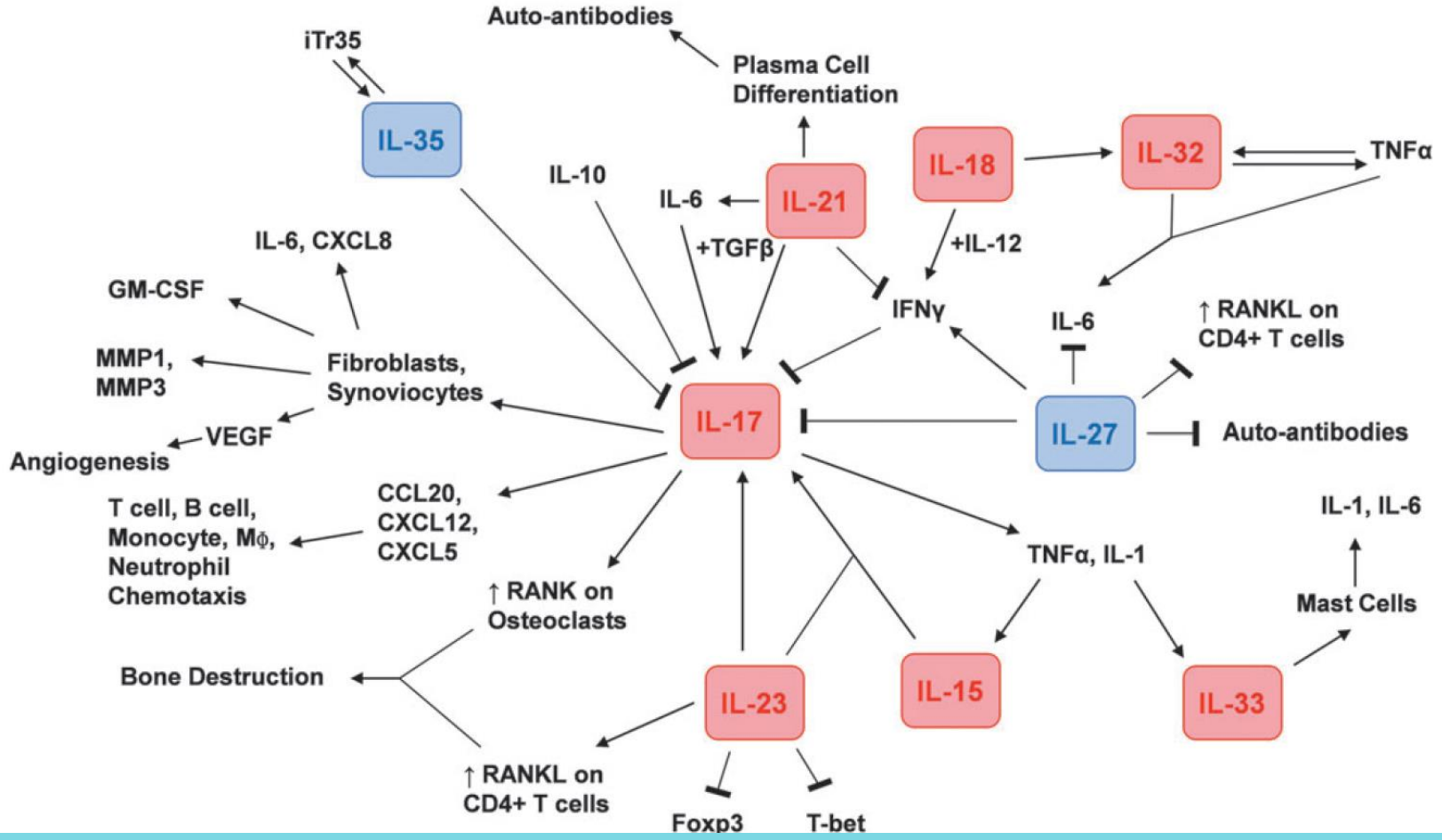
Terapia Anti-IL6 (además de tocilizumab)
Nuevos anticuerpos monoclonales contra IL-6R/IL-6

Estudios fase II en pacientes con no respuesta a MTX (sem 12))

SARILUMAB	CLAZAKIZUMAB	SIRUKUMAB
IL-6R: human	**IL-6: humanized**	**IL-6: human**
SC (1-2 w)	IV (8 w) SC (4 w)	SC (2-4 w)
ACR 20: 49-72% vs 46.% PBO Mas eficacia con dosis altas y cada semana	ACR 20: 71-82% vs 27% PBO	Objetivo primario: : remisión ACR/EULAR 23%
Genovese MC et al ACR 2011 (L2)	Mease P et al. Ann Rheum 2012;71:1183-9	Hsu B et al ACR 2011 (abs 2632) Hsu B et al EULAR 2012 OP0025

Estudios fase III en marcha…

IL-17: citocina proinflamatoria con un papel central en AR y otras artropatías inflamatorias



Blocking IL-17: potential role in RA, psoriasis, psoriatic arthritis,uveitis and AS

Astry B et al. J Int Cyt Res 2001

Anti IL-17: ¿mas efectivo en espondiloartritis que en AR?

USTEKINUMAB(anti IL12/23)

Aprobado en artritis psoriásica
McInnes IB et al. Lancet 2013;382:780-9

Eficaz en EA (TOPAS)
Poddubny D et al. ACR2013 abs 1798

- **Secukinumab (anti-IL17)**
  - Eficacia no totalmente demostra
    - AR. Genovese M. Ann Rheum Dis 2013;72: 863
    - Artritis psoriásica. McInnes IB et al. Ann Rheum Dis 2013 :doi 10.1136.
  - Eficacia en espondiloartritis (fase II). Baeten D et al. Lancet 2013 Sep
- **Ixekizumab (anti-IL17)**
  - Muy eficaz en psoriasis. Leonardi G et al. NEJM 2012; 366-1190
  - Eficaz en AR. Genovese M et al. EULAR 2012;OP0021. Genovese M et al ACR2013. abs 434
- **Brodalumab (anti R-IL17)**
  - Eficaz en artritis psoriásica. Genovese M et al ACR 2013 abs 817

Contenido

- Las necesidades no cubiertas en el tratamiento de la artritis reumatoide
- Nuevas dianas terapéuticas en artropatias inflamatorias
- Pequeñas moléculas: inhibidores de tirosin-quinasas

Pequeñas moléculas

- Componentes de naturaleza química
- Bajo peso molecular (< 1kDa)
- Administración oral
- Menor coste (expectativa?) que los fármacos biológicos
- Inhibidores de tirosin-quinasas (mayoría)
- Mecanismo acción: inhibición de señal intracelular
- Múltiples moléculas para el tratamiento de enfermedades hematológicas (LMC..), oncológicas e inmunomediadas.

Pequeñas moléculas en desarrollo en AR

Rheumatoid arthritis

Table 2. Small molecular agents in clinical development for rheumatoid arthritis

	Specific target	Stage of clinical development
Tofacitinib	JAK 3, 1, (2)	Phase III completed; approved in U.S.
Baricitinib (INCB28050, LY3009104)	JAK 2, 1	Phase II completed, phase III ongoing
Fostamatinib	SYK	Phase II completed, phase III ongoing
VX509	JAK 3	Phase II completed
GLPG0634	JAK 1	Phase Ib completed, phase II ongoing
Apremilast	Phophodiesterase 4	Phase II–III in other rheumatological indications

van Vollenhoven RF.Curr Opin Rheumatol 2013

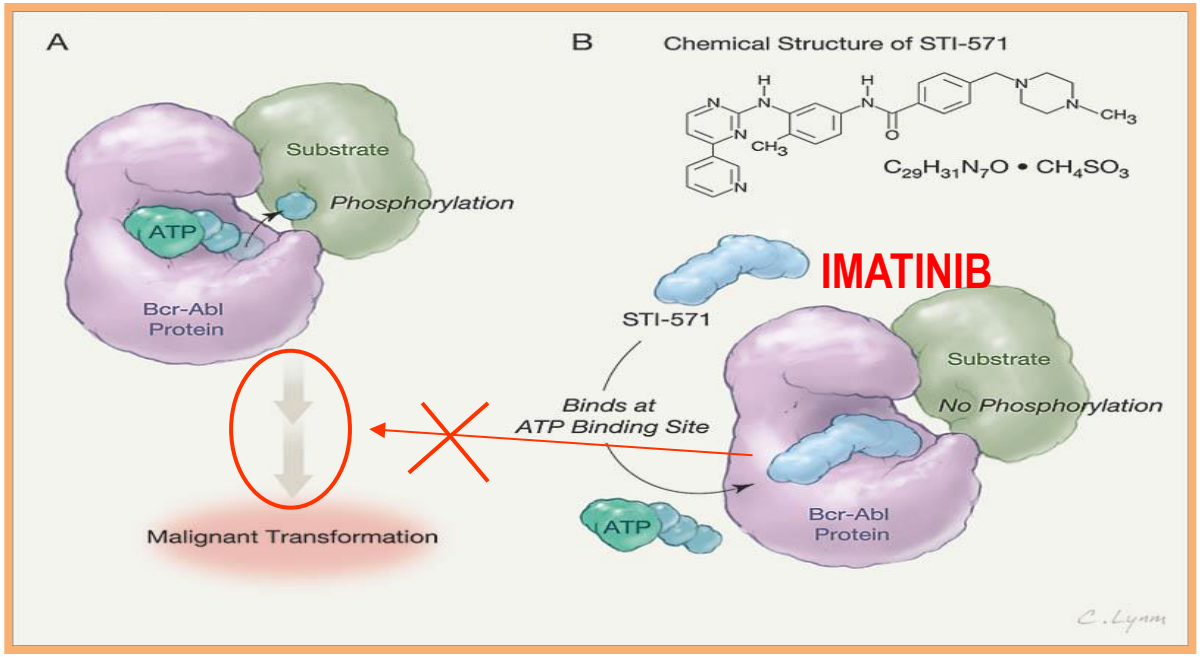
Nueva nomenclatura propuesta

- **FAMES**
  - Sintéticos o químicos (sDMARDs)
    - » Convencionales (csDMARDS): MTX, LFN…)
    - » **Dirigidos (*targeted*) (ts DMARDs): inh de quinasas (tofacitinib…), apremilast**
  - *Biológicos (bDMARDS)*
    - » *Originales (boDMARDs): infliximab….secukinumab…*
    - » *Biosimilares (bsDMARDs):*

Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2013; doi.1136

El primer inhibidor de tirosinquinasa….

- **Imatinib**: uno de los mayores avances terapéuticos en hematología:
  - Tratamiento Leucemia Mieloide Crónica
  - Tratamiento: LAL (Cr Ph+), sindrome hipereosinofilico, tumores GIST.
- Inh tirosinquinasa de 2ª generación: **nilotinib, dasatinib**



Inhibidores de quinasas aprobados por la FDA:

Table 1. US FDA-approved kinase inhibitors

Agent	Targets for therapeutic activity	US FDA-approved indication
Direct kinase inhibitors by competing for the ATP-binding pocket		
Imatinib	BCR–ABL, PDGFR and KIT	CML and GIST
Dasatinib	BCR–ABL	CML
Nilotinib	BCR–ABL	CML
Gefitinib	EGFR	Non-small cell lung cancer
Erlotinib	EGFR	Non-small cell lung cancer and pancreatic cancer
Lapatinib	EGFR and ERBB2	Breast cancer
Sunitinib	VEGFR2, PDGFR and KIT	Renal cell carcinoma, GIST, pancreatic cancer
Sorafenib	VEGFR2 and PDGFR	Renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma
Pazopanib	VEGFR2, PDGFR and KIT	Renal cell carcinoma
Crizotinib	ALK/c-MET	Non-small cell lung cancer
Vemurafenib	BRAF	Melanoma
Vandetanib	VEGFR-2, EGFR, RET and ErbB-1	Medullary thyroid cancer
Ruxolitinib	JAK1/JAK2	Myelofibrosis

Kontzias A. Medicine Reports 2012

Vias de señalización: transmisión de señales a través de las protein quinasas

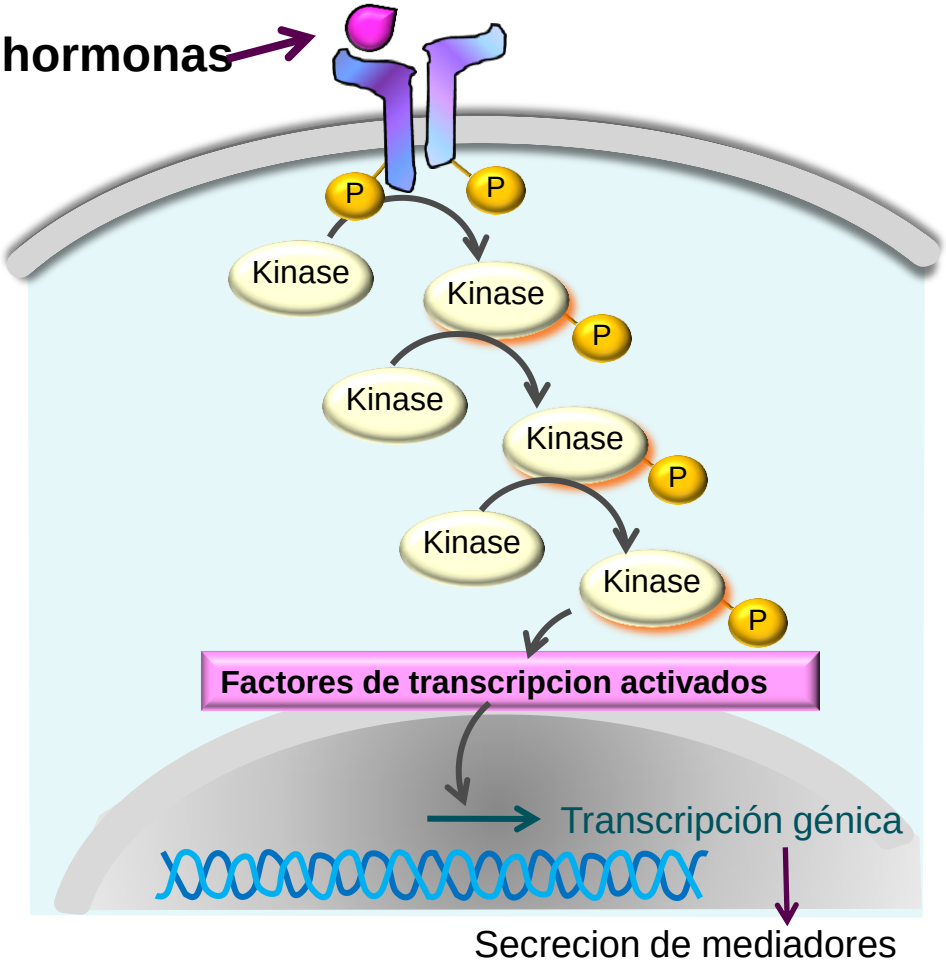
Quinasas: enzimas que fosforilan otras proteinas

Citocinas, factores de crecimiento,hormonas

1 Union de citocina a su receptor de de superficie. Polimerización y activación de quinasas

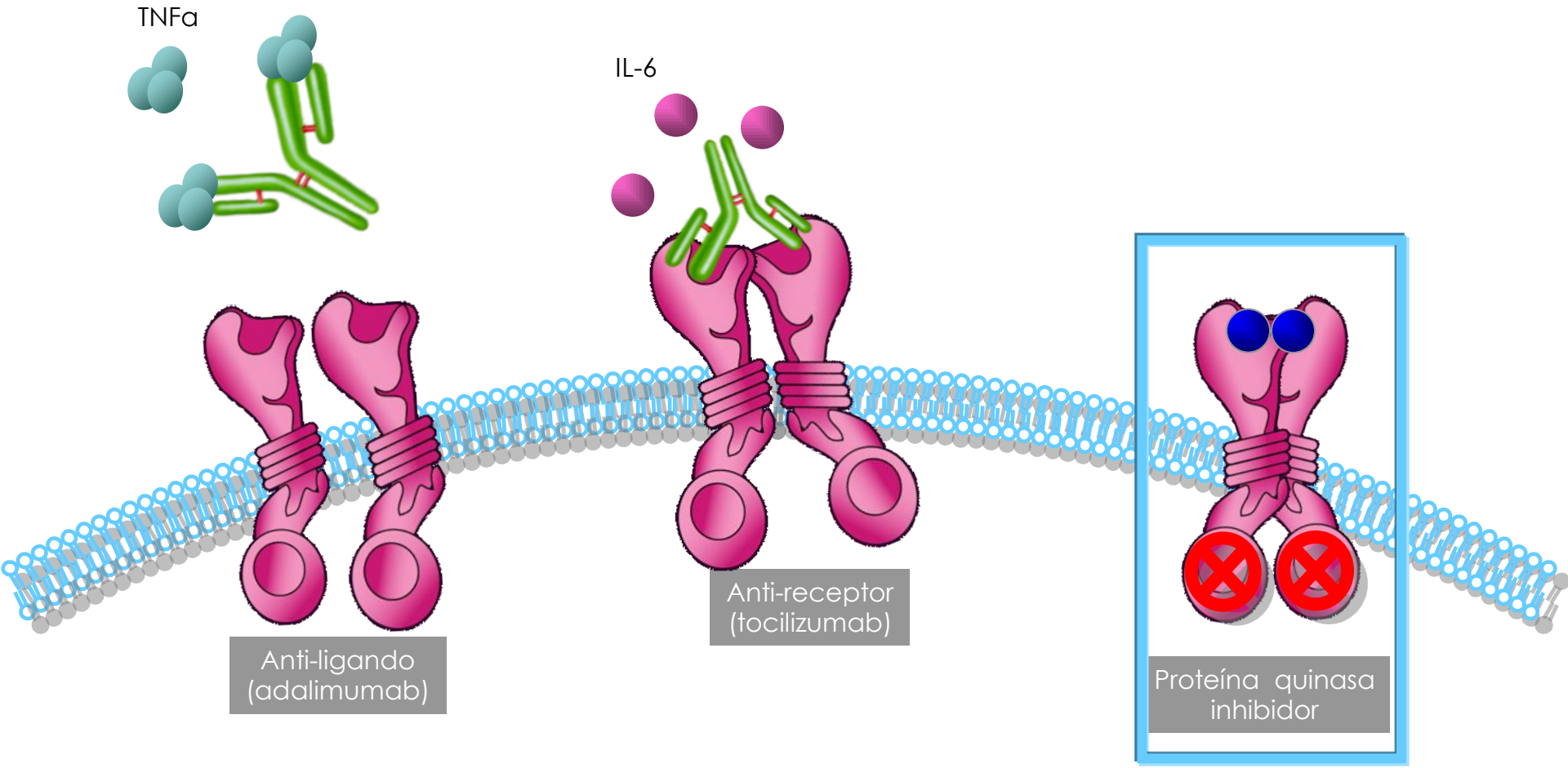
2 Activacion (fosforilación) del receptor. Activación protein quinasas intermedias.

3 Quinasas activan factores de transcripción que migran al núcleo y activan la transcripcion genica

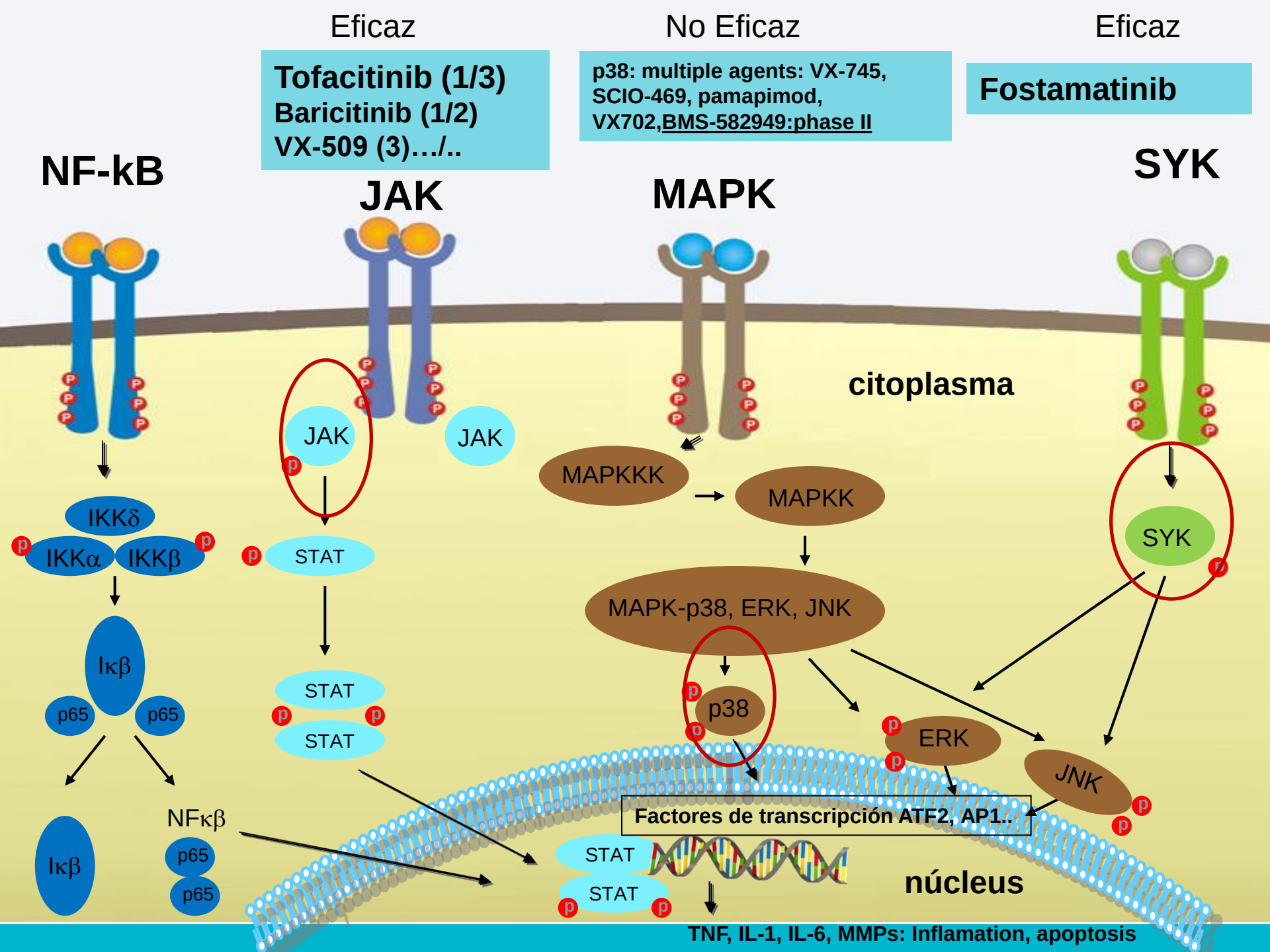


.

Mecanismo acción de inhibidores de quinasas



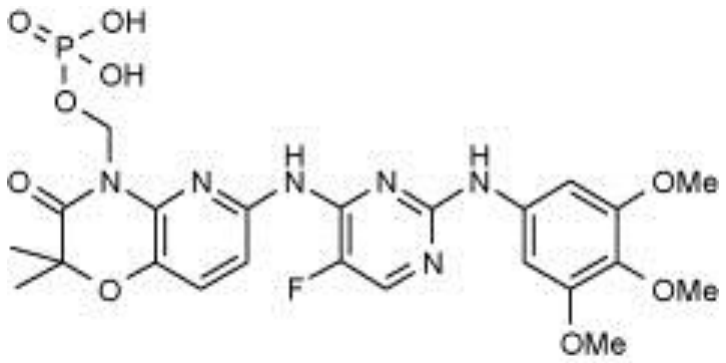
Cortesia de R. Blanco


Eficaz
Tofacitinib (1/3)
Baricitinib (1/2)
VX-509 (3)…/..
No Eficaz
p38: multiple agents: VX-745, SCIO-469, pamapimod, VX702,BMS-582949:phase II
Eficaz
Fostamatinib
NF-kB
JAK
MAPK
SYK
citoplasma
IKKδ
IKKα
IKKβ
Iκβ
p65
p65
NFκβ
p65
p65
Iκβ
JAK
JAK
STAT
STAT
STAT
MAPKKK
MAPKK
MAPK-p38, ERK, JNK
p38
ERK
JNK
SYK
Factores de transcripción ATF2, AP1..
STAT
STAT
núcleus
TNF, IL-1, IL-6, MMPs: Inflamation, apoptosis

Los dos inhibidores de tirosinquinasas eficaces en AR

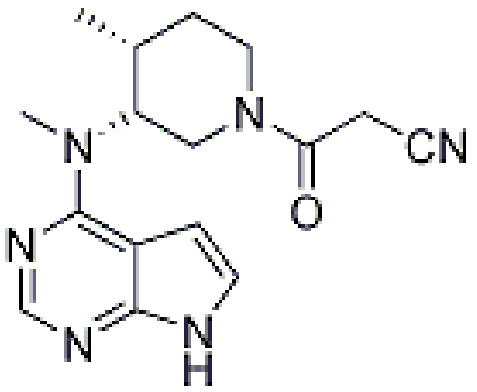
FOSTAMATINIB

- Inhibidor de quinasa Syk
- Via oral
  - Dosis: 100 mg/12 h

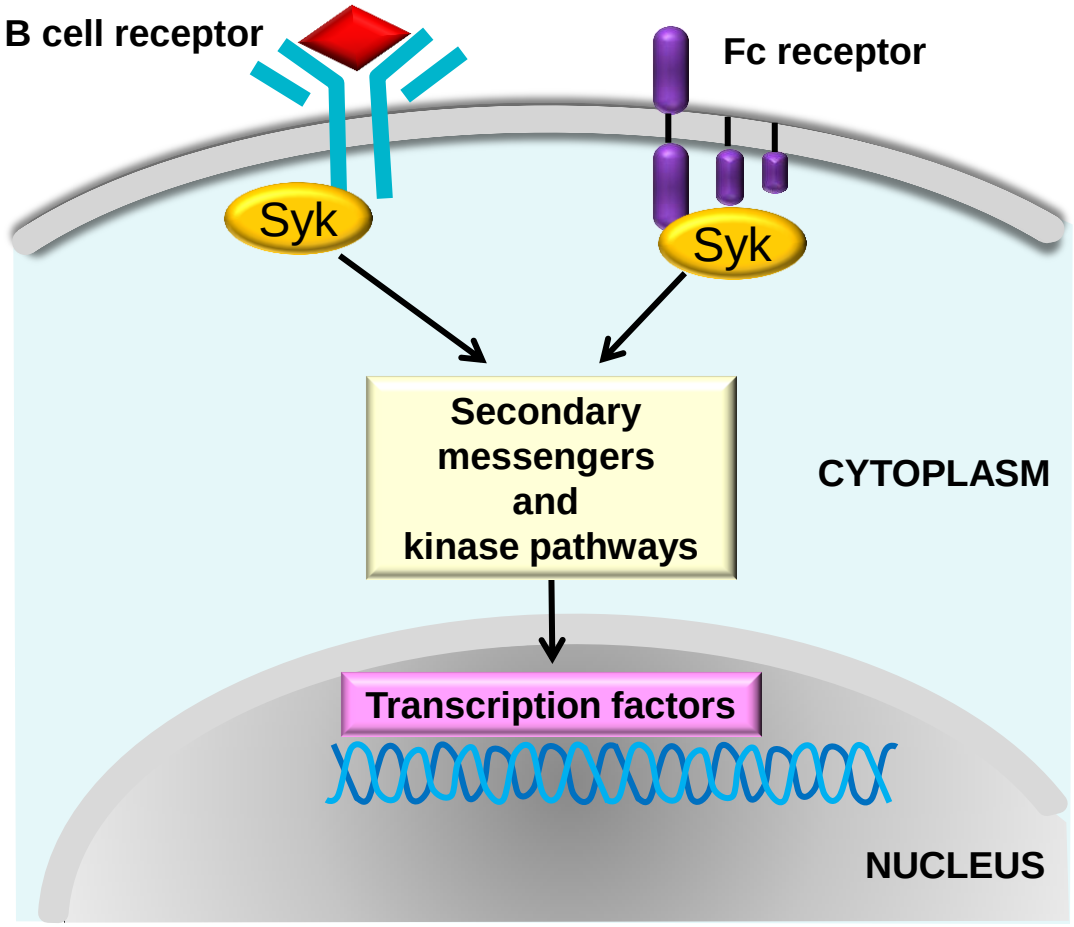


TOFACITINIB

- Inhibidor de quinasa JAK (JAK1/JAK3)
- Via oral:
  - Dosis de 5-10 mg/12 h.
- Anteriormente:
  - Tasocitinib/ CP690550.



FOSTAMATINIB: inhibidor de quinasa SYK



- Quinasa SYK se expresa en
  - Linfocito B
  - Neutrófilos
  - Macrófagos
  - Sinoviocitos
- Syk se une al dominio citoplasmático de receptores que contienen ITAM (immune-receptor tyrosine-based activation motif (eg, Fc receptors)
- Diferenciacion y activacion linfocito B, fagocitosis, activación plaquetaria, degranulación mastocitos, funcion osteoclástica.
- Syk en sinoviocitos incrementa expresion de IL-6 y MMPs

1. Waldburger J, et al. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:206-216; 2. Mavers M, et al. *Curr Rheum Rep*. 2009;11:378-385;
3. Hammaker D, et al. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:i77-i82; 4. Siraganian RP, et al. *Mol Immunol.* 2001;38:1229-1233.

Ensayo clinico Fase II con fosfamitinib en AR a fallo a MTX

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

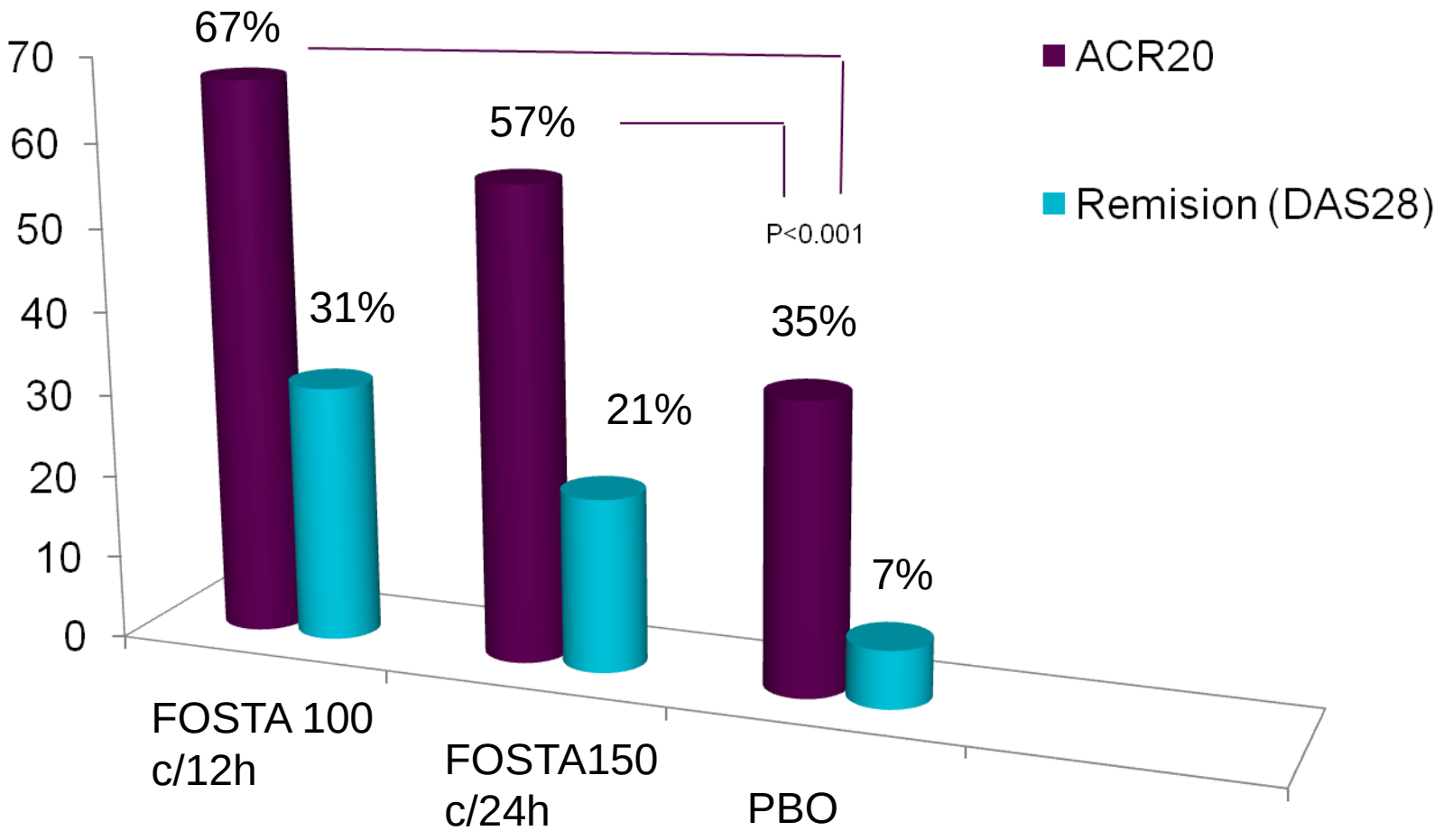
ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 30, 2010 VOL. 363 NO. 14

An Oral Spleen Tyrosine Kinase (Syk) Inhibitor for Rheumatoid Arthritis

Michael E. Weinblatt, M.D., Arthur Kavanaugh, M.D., Mark C. Genovese, M.D., Theresa K. Musser, B.A., Elliott B. Grossbard, M.D., and Daniel B. Magilavy, M.D.

457 pacientes: FOSTA 100 mg/12h vs FOSTA 150 mg/24h vs placebo. Objetivo primario. ACR 20 a semana 24

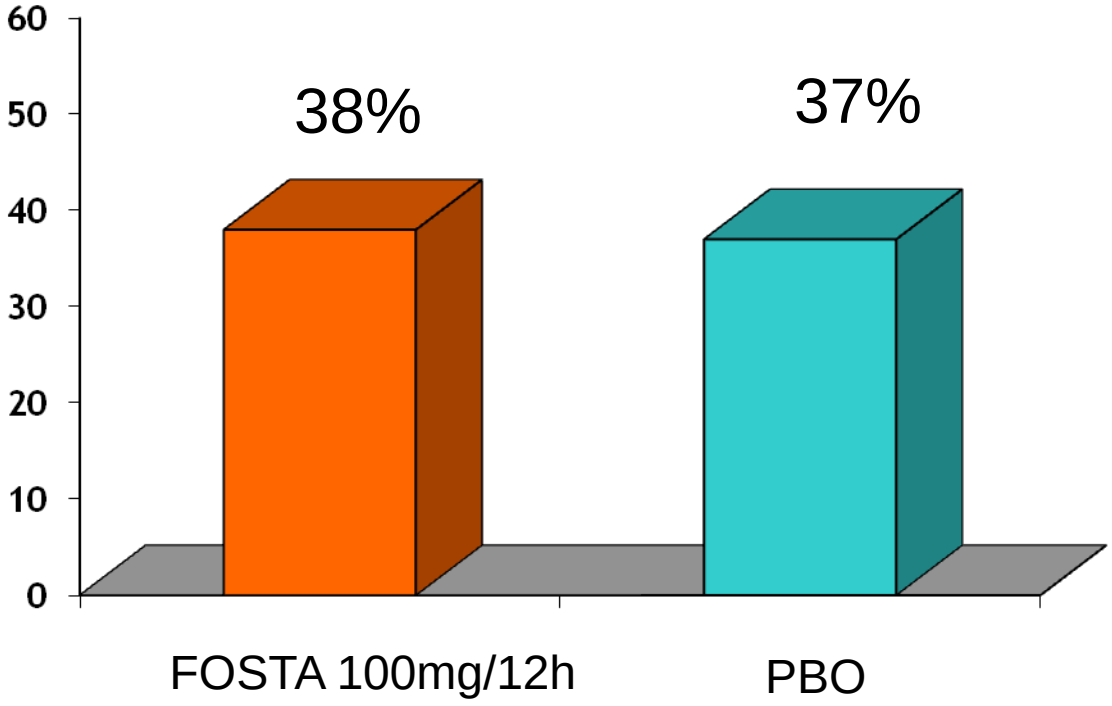
Fostamatinib a fallo a MTX
Respuestas ACR20 y remisión a 6 meses



Weinblatt M et al. NEJM 2010

Fostamatinib vs placebo en pacientes con fallo a anti-TNF. Respuesta ACR20 a 3 meses

No diferencias en respuestas ACR entre fostamatinib y placebo
Mejoría sinovitis por RMN y mayor disminución PCR en grupo tratado con Fostamatinib.



Genovese MC et al. Arthritis Rheum 2011

FOSTAMATINIB: eficaz pero….

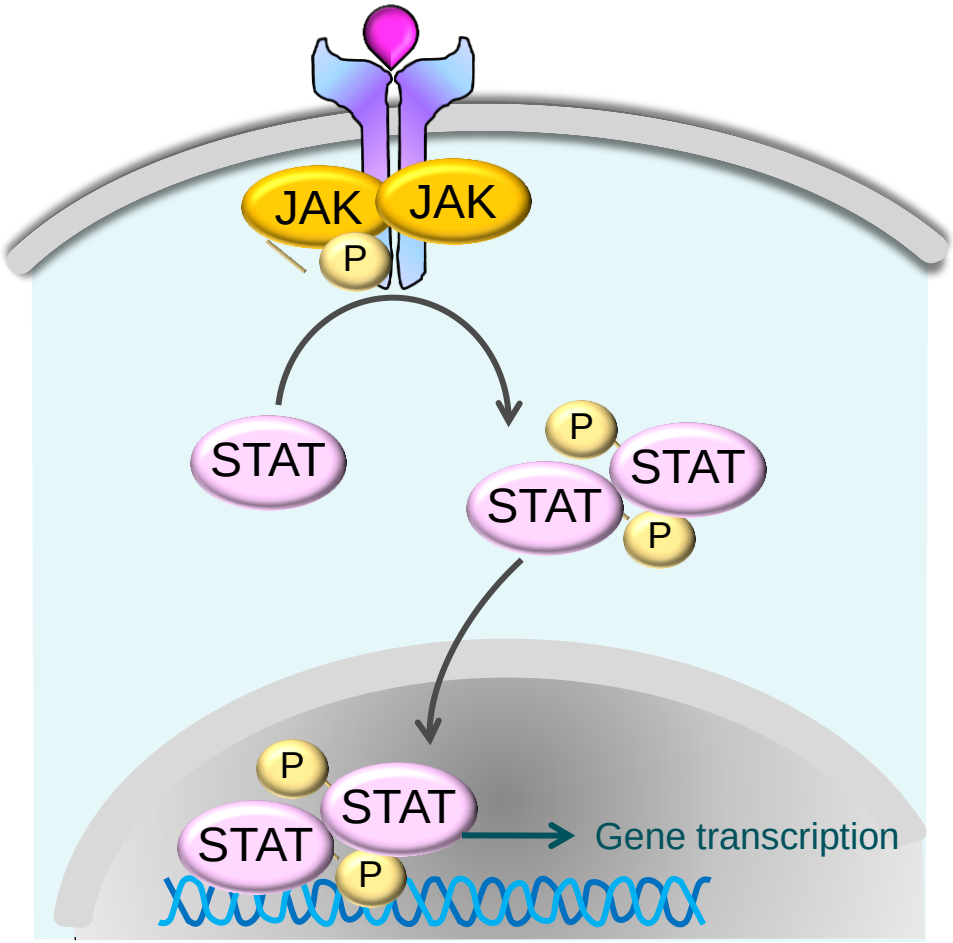
- No eficaz (no logra objetivo primario) en población a fallo a anti-TNF.
- Efectos secundarios dosis dependientes.
- Ensayos fase III (presentados en ACR-2013):
  - programa OSKIRA (1,2,3): ACR 20 FOSTA: 36-49% vs placebo 21-34%:
    - **Menor eficacia de la esperada….**
  - OSKIRA 4: head to head con adalimumab: menor eficacia de FOSTA
- **Stop en desarrollo clínico en AR. Junio-Septiembre 2013**

Tofacitinib: inhibidor de quinasa JAK

1 Las citocinas que se unen a su receptor de superficie llevan a la polimerización y activación de las JAKs

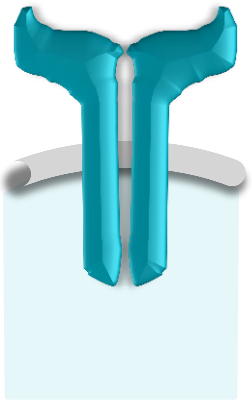
2 Los JAKs activadas fosforilan los receptores que se unen a los STATs

3 Los STAT fosforilados por las JAKs permiten la dimerización y el movimiento hacia el núcleo para activar una nueva trascripción

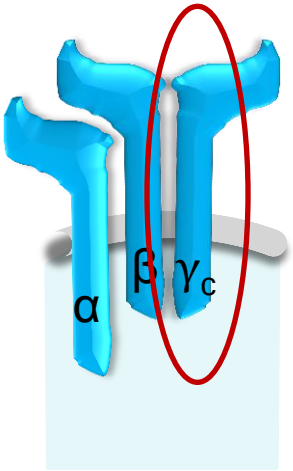


Receptores de citocinas (Tipo I/II) necesitan quinasas JAK para transmitir la señal.

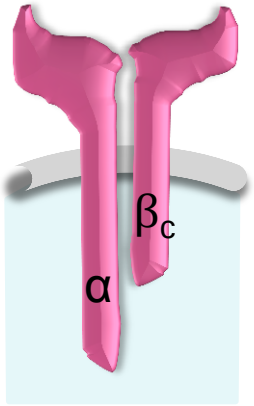
Growth hormone, erythropoietin, prolactin, thrombopoietin



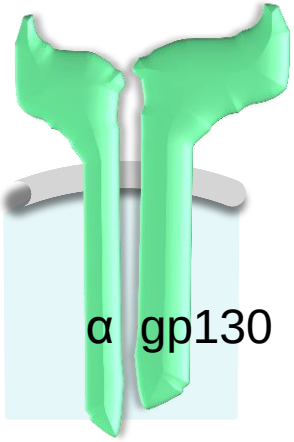
IL-2, IL-4
IL-7, IL-9
IL-15, IL-21[1]



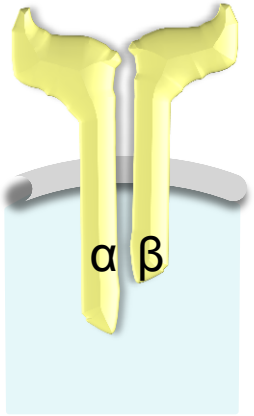
IL-3, IL-5
GM-CSF



IL-6
IL-11, IL-31[2],
(IL-12,23,27,35)[3]
OSM,CNTF,CT-1



IFN α/β
IFN γ
IL-19,20,22, 25,28,29

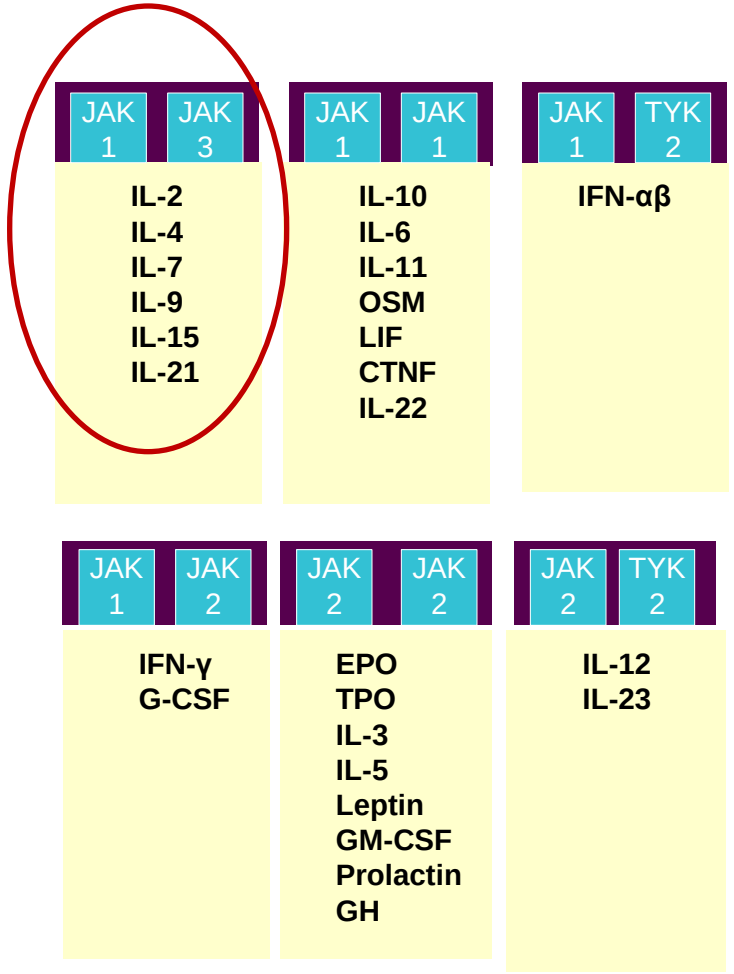


Señal de citocinas a traves de diferentes combinaciones de JAK

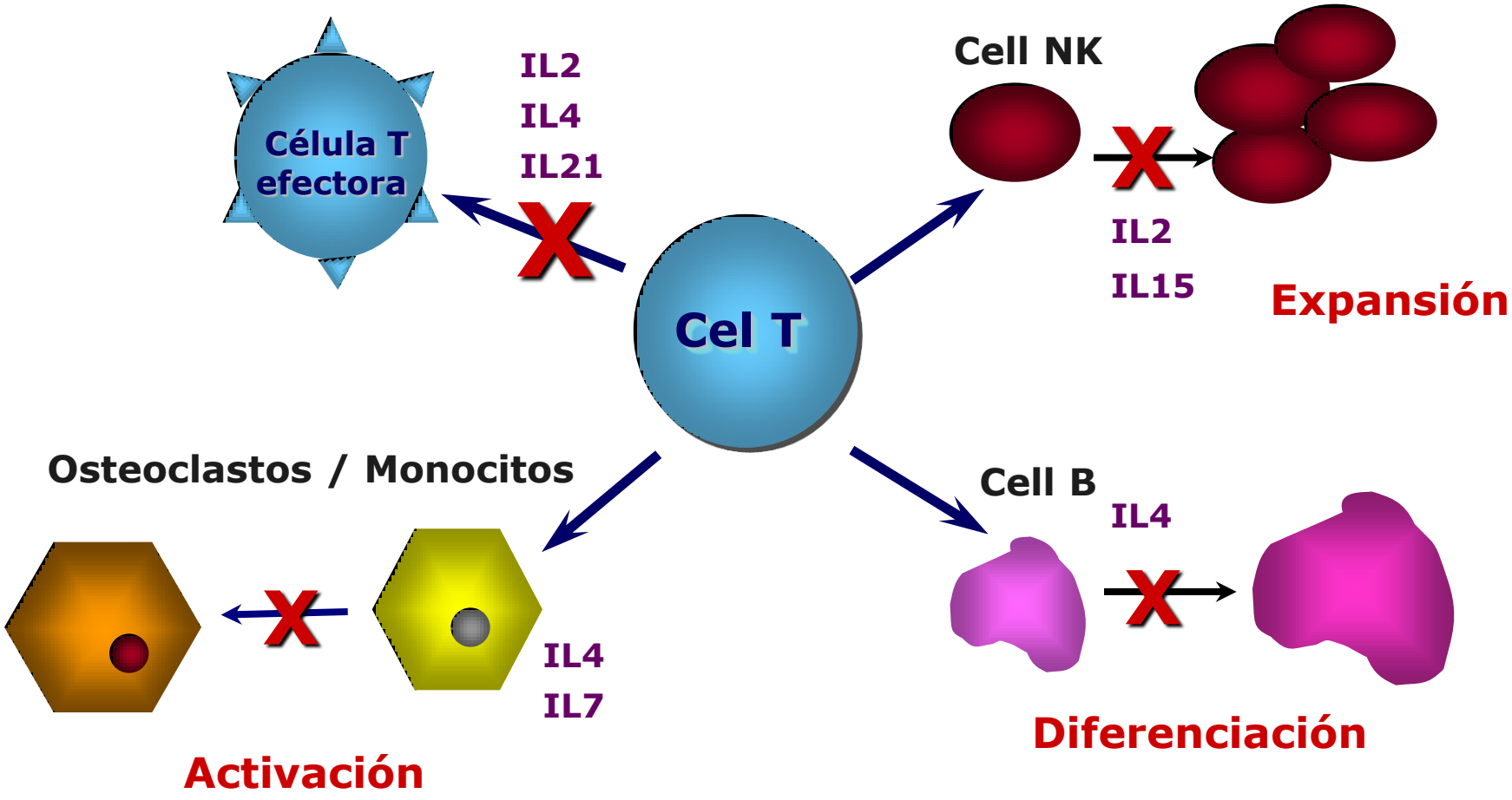
- Cuatro proteinas JAK1, JAK2, JAK3, TyK2

- JAK 3: expresión restringida células sistema inmune

- Se requiere JAK1 y JAK3 para activar la señal de receptores de citocinas con cadena γ comun.



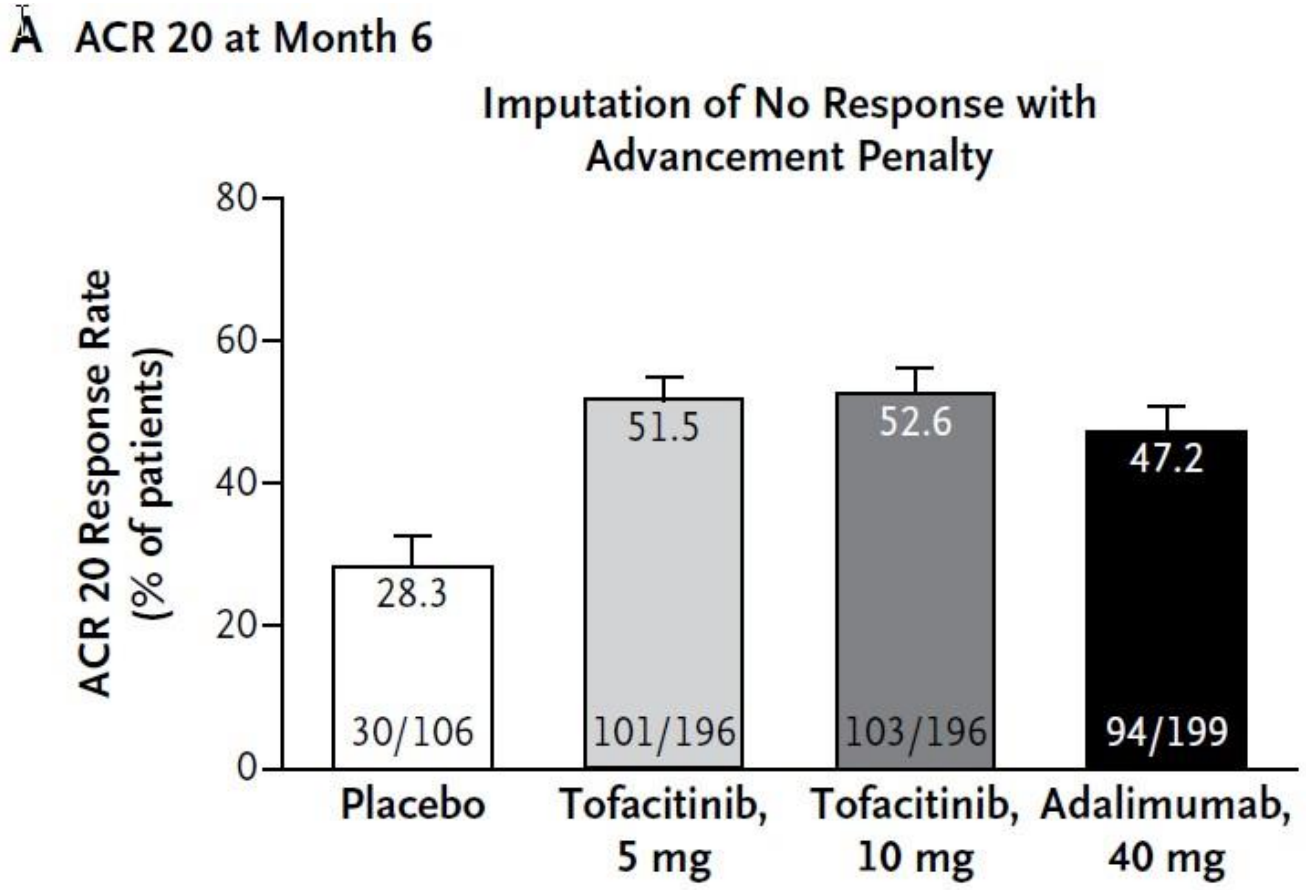
Inhibición JAK 1/3 : Mecanismo inmunosupresor novedoso



Tofacitinib: ensayos clínicos fase III

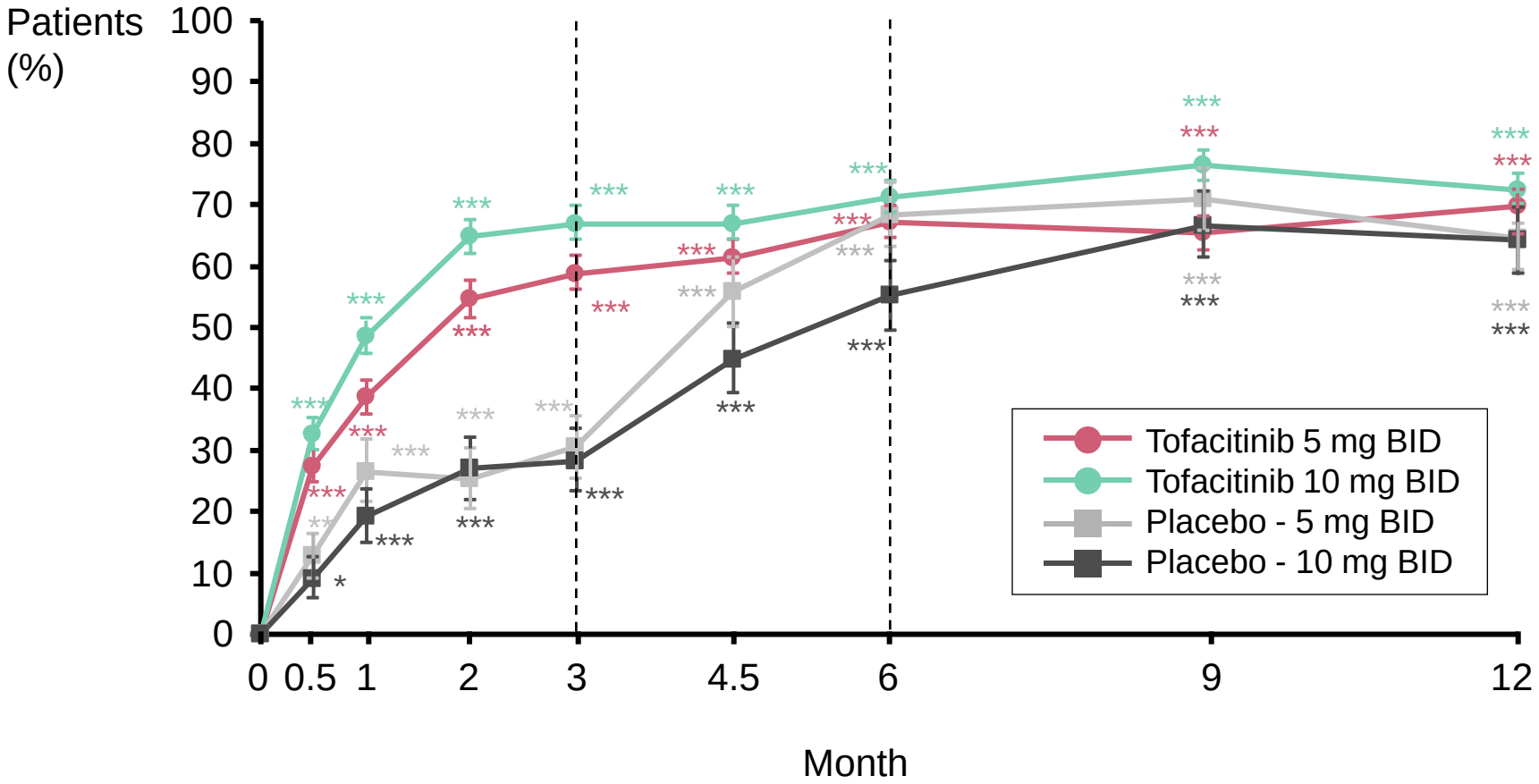
Study	Reference	N. pacientes	Población	Observ.
ORAL SOLO	Fleischmann R et al N Engl J Med 2012; 367;495-507	610	Fallo FAME incluido biológicos	Monoterapia
ORAL SYNC	Kremer J et al Ann Intern med 2013;159:253-6	792	Fallo MTX	combo
ORAL SCAN	Van der Heijde et a Arthritis Rheum 2013;65:559-70	800	Fallo MTX	Progresión radiografica
ORAL STANDAR	van Vollenhoven et N Engl J Med 2012;367:508-19	717	Fallo MTX	Combo rama con adalimumab
ORAL STEP	Burmester G et al. Lancet 2013;381:429-31	399	Fallo anti-TNF	combo

ORAL STANDARD: Tofacitinib (+MTX) vs placebo (MTX) Adalimumab (MTX)vs placebo (MTX)



van Vollenhoven et al. N Engl J Med 2012;367:508-19

ORAL Sync: Fallo a FAME (combinación) Eficacia a partir de la semana 2….

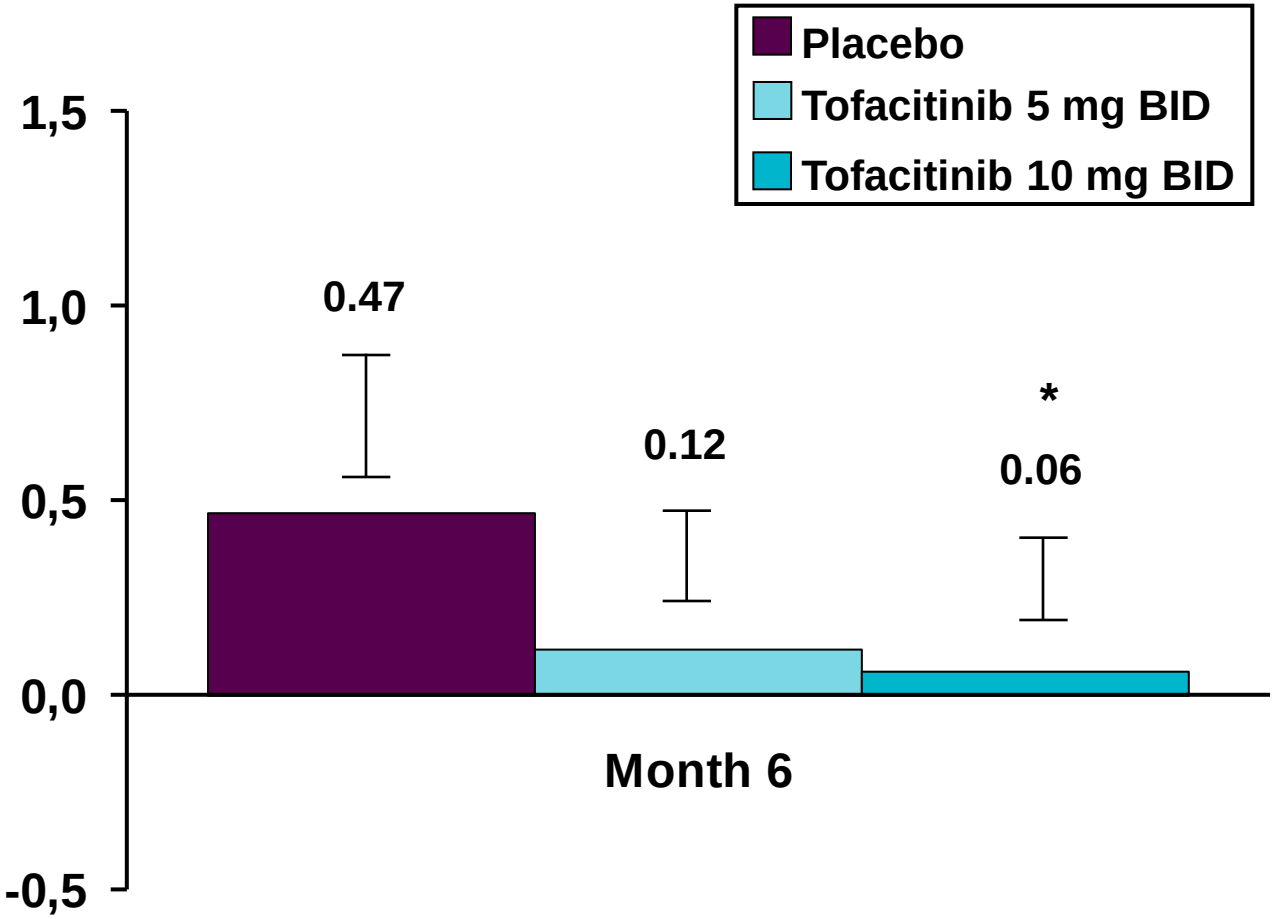


*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001 vs baseline
FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward

Kremer et al. Ann Intern Med 2013;159: 253-6.

ORAL Scan. Progresión radiológica TOFACITINIB vs placebo a semana 24

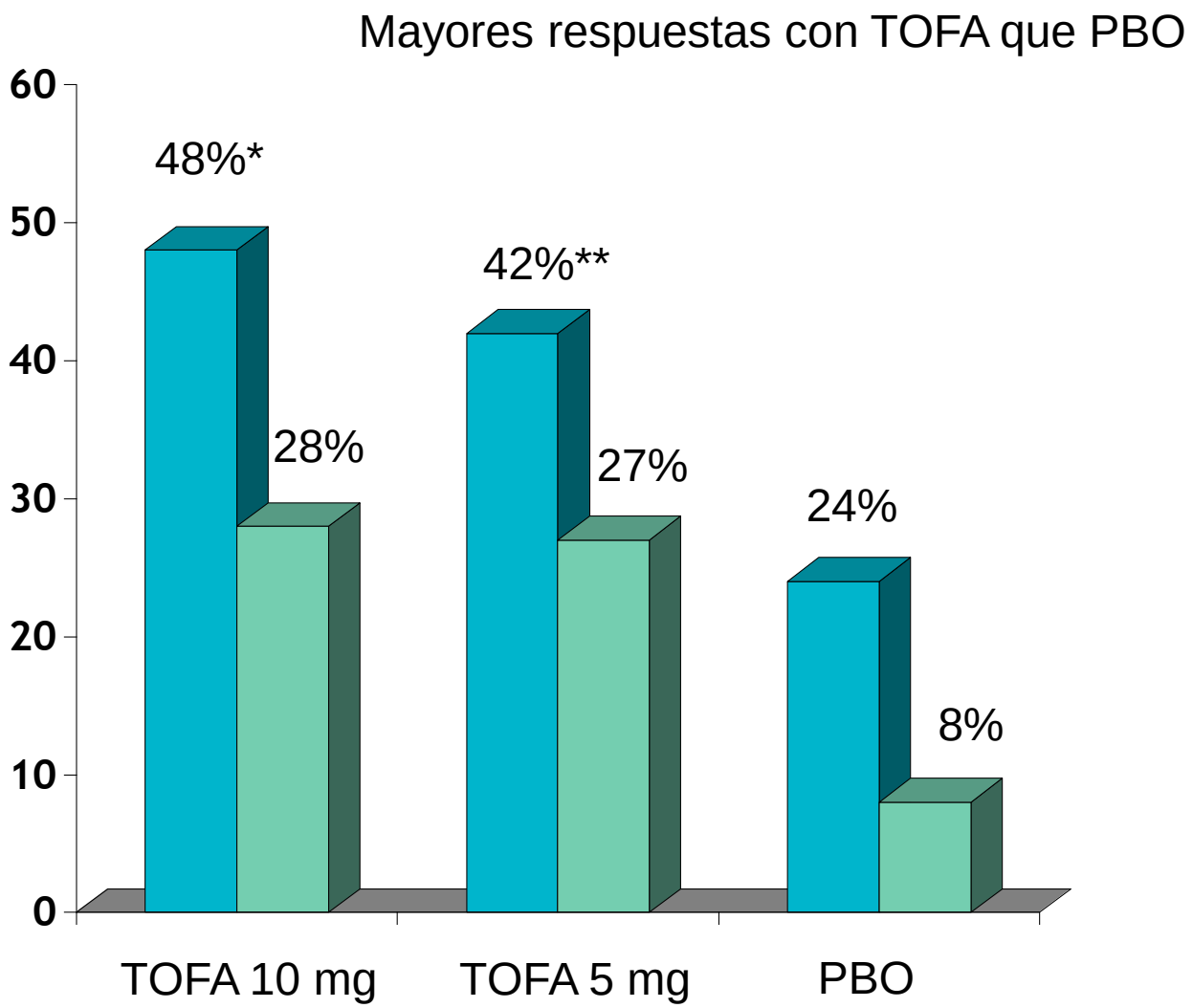
Score Sharp-Heijde:mean change form baseline (±DE)



Van der Heijde et al. Arthritis Rheum 2013;65:559-70

*p≤0.05 vs placebo

ORAL STEP. Tofacitinib versus placebo en pacientes con fallo a anti-TNF. Respuestas ACR 20 y ACR50 a 3 meses



*:P<0.0001 **:p=0002

Burmester G et al. Lancet 2013;381:429-31

Tofacitinib: situación actual

- Aprobado por la FDA
  - Dosis de 5 mg/12 horas (no 10 mg/12 h)
  - Indicación a fallo a FAME.
  - Precio similar a biológicos (USA)
- Indicación en AR en EEUU, Japón, Rusia y Suiza.
- EMA: dos decisiones negativas para su aprobación (2013)

Tofacitinib en las nuevas Recomendaciones EULAR 2013

10. If a first bDMARD has failed, patients should be treated with another or a biological agent with another mode of action

11. Tofacitinib may be considered after biological treatment has failed

12. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocortic csDMARD

- Valoracion especifica como stDMARD.
- Discusión sobre eficacia, costes y seguridad a medio largo-plazo
- Indicación a fallo a biológico (uno o dos).
- Menor nivel de acuerdo de la recomendación (7.6).

Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2013 October 25

Seguridad: posibles efectos adversos asociados al uso de inhibidores de quinasas

Vias de señalización intracelular:
-afectan a múltiples células
- inhibición no selectiva de quinasas

-Infecciones
-Citopenias (neutropenia,anemia)
-Diarrea
-Dislipemia
-Incremento de creatinina
-Hipertensión
-Aumento de transaminasas
-Tumores?

Efectos secundarios asociados a inh. tirosinquinasa en AR

	Tofacitinib	Fostamatinib
Number of patients	3030	552
Neutropenia	[a]	[a]
Elevated lipids	[a]	
Elevated LFT's	[a]	[a]
Infection (URI, UTI, flu)	[a]	[a]
Opportunistic infection	[a]	[a]
Herpes Zoster	[a]	
Diarrhea		[a]
Hypertension		[a]
Vertigo		[a]
↑ creatinine	[a]	

LFT, liver finction tests; URI, upper respiratory infection; UTI, urinary tract infection; opportunistic infection: includes tuberculosis.
[a]Presence of adverse event occurring more frequently compared with placebo.

Fleischmann R . Curr Opin Rheumatol 2012

Efectos adversos con inh de quinasas: OR en relación a grupo comparador. Metanalisis de ensayos clínicos

Misma tasa de infecciones y neoplasias que fármacos biológicos

	TOFACITINIB	FOSTAMATINIB
Hipertransaminasemia		2.9 (1-8.4)
HTA		2.8 (1.6-6)
diarrea		3.2 (3.2-8.5)
neutropenia		9.2 (2.2-38.4)
hipercolesterolemia	1.7 (1.1-2.6)	

Efectos secundarios dosis-dependientes

Salgado E et al. Ann Rheum Dis 2013 april18

Seguridad Tofacitinib: Seguimiento 36 meses 3118 pacientes/año (media 349 dias)

Efecto adverso	Porcentaje
Efecto adverso grave	10.9% (11 por 100 pac/año)
Infeccion grave	2.9% (3 por 100 pac/año)*
Anemia	2.5%
Neutropenia	0.5%
Aumento transaminasas (x 3)	1.7%
Aumento creatinina (>33%)	12.2%

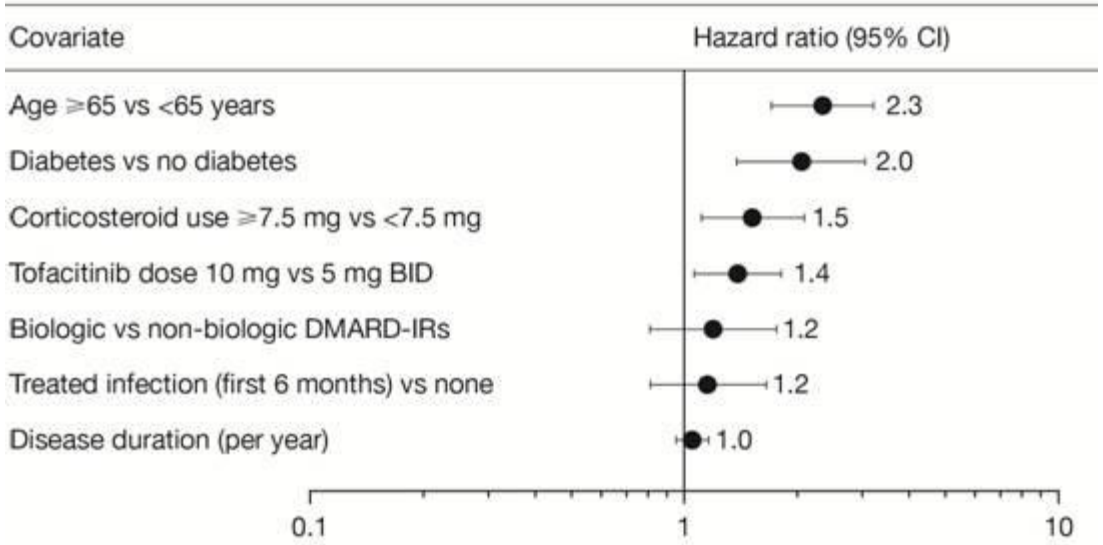
*: Tofa 10 mg: 4.9 por 100 pac/año Tofa 5 mg: 2.3 por 100 pac/año:

Wollenhaupt J et al. ORAL SEQUEL: ACR 2011

Seguridad Tofacitinib. ACR2013 (Octubre 2013)

- Neoplasias. Curtis J et al. abs 802
  - Analisis de 5674 pacientes (programa AR con TOFA): 12669 pac/año
  - Ratio de incidencia de neoplasias sólidas y linfoma coincidentes con las esperable en AR tratados con biológicos y no biológicos.
- Infecciones. Gómez-Reino JJ et al . Abs 445

Figure: Hazard Ratios for Serious Infections, Cox Proportional Hazards Model



Data as of 29 Sept 2011; Post-hoc anaylsis of tofacitinib-treated patients

Nuevas pequeñas moléculas en desarrollo

- **Baricitinib:** inhibidor JAK1 y JAK 2
  - Ensayos fase II: eficacia.
    - » Yoshiya T et al. ACR 2013. abs 1796.
    - » Keystone E.et al. ACR2013 abs 1433
  - Ensayos fase III en marcha.
- Otros inh de quinasas.
  - **INCB039110** (JAK1), **GLPG0634** (JAK1),**ASP015K**…,
- **Apremilast**: Inh de fosfodiesterasa 4.
  - Eficaz en artritis psoriásica. Schett G et al. Arthritis Rheum 2012;64:3156-7.
  - No eficaz (no cumple objetivo primario) en EA. Pathan E et al. Ann Rheum Dis 2013;72:1475-80

Resumen

- Desarrollo de múltiples nuevas moléculas para el tratamiento de las artropatias inflamatorias.
- Nuevas terapias anticitocinas (IL-6. IL-17..) o dirigidas a linfocito B, aunque algunas no han demostrado eficacia clínica
- Prometedores resultados con inhibidores de quinasas JAK (tofacitinib: no aprobada a fecha de hoy por la EMA) y Syk (fostamitinib: stop en desarrollo clínico). Otro inhibidores de quinasas en desarrollo (baricitinib..):
- Agenda de investigación para los inhibidores de quinasas
  - Seguridad a largo plazo
  - Efecto sobre el daño estructural
  - Coste económico.
  - Posicionamiento en la estrategia terapéutica de la AR…