

## “SMALL MOLECULES” PER LA CURA DELLA PSORIASI

*A cura della Dott.ssa Alessandra Cua*

L'**artrite psoriasica** (PsA) è una malattia infiammatoria, spesso associata alla psoriasi (1, 2). I processi infiammatori coinvolgono articolazioni, tendini, scheletro assiale, pelle e unghie (3-6). Ci può essere un coinvolgimento oculare (7), dell'intestino (8) e del sistema cardiovascolare (9, 10). La sindrome metabolica può essere un'altra manifestazione di PsA, soprattutto in pazienti con psoriasi (11-15). La diagnosi precoce è fondamentale per una migliore risposta alla terapia e quindi anche per gli aspetti funzionali e psicosociali (16, 17). La **patogenesi è multifattoriale**, esiste una predisposizione genetica (18,19). Nei pazienti con PsA c'è una sovraregolazione di citochine pro-infiammatorie, in particolare del fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ), interleuchine (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 e IL-18 (20-26). Il TNF- $\alpha$  è implicato nella patogenesi della PsA perché stimola i fattori di crescita, le molecole di adesione e i polipeptidi chemiotattici che contribuiscono al reclutamento delle cellule infiammatorie (27-29). Tra gli altri fattori patogenetici della PsA c'è l'attivazione delle cellule T che producono citochine (30). Gli obiettivi della terapia sono inibizione del danno radiologico strutturale, remissione clinica e miglioramento della qualità della vita (31-34).

*Negli ultimi due decenni, il trattamento della PsA è cambiato, principalmente a seguito della consapevolezza dei meccanismi patogenetici della malattia. Sono stati sviluppati diversi agenti in grado di bloccare il TNF- $\alpha$  e il suo recettore, la catena p40 di IL-12 e IL-23, e IL-17A [35, 36]. Gli inibitori del TNF- $\alpha$ , adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (IFX), golimumab (GOL) e certolizumab-peg (CTZ-PEG), hanno dimostrato efficacia clinica e radiologica (37-44). Gli agenti che hanno come target citochine diverse da TNF- $\alpha$ , (45-47) sono l'ustekinumab (48) (UST) approvato per il morbo di Crohn, la psoriasi a placche da moderata a severa e PsA attiva (48), risulta essere ben tollerato e relativamente sicuro, raramente ha causato infezioni gravi rare ed effetti avversi cardiovascolari (48). Secukinumab (SEC) e ixekizumab, agenti selettivi per l'interleuchina-17A, hanno mostrato, in diversi studi clinici una buona efficacia nel trattamento della PsA (49-51). Gli effetti avversi, che si sono manifestati con più frequenza sono stati rinofaringiti, infezioni del tratto respiratorio superiore, eritemi e neutropenia (49-51). Recentemente sono stati sviluppati dei farmaci *targeted synthetic DMARDs* (tsDMARD) utili nel caso di mancata risposta alla prima terapia, nel caso di perdita di efficacia nel tempo, intolleranza, effetti collaterali, e controindicazioni ai farmaci classici (csDMARD) e agli agenti biologici (bDMARD) (52-54). Inoltre, si è visto che nella patogenesi della PsA sono implicati enzimi intracellulari come la fosfodiesterasi (PDE)-4 (55, 56) e i fattori di trascrizione Janus Kinase (JAK)/STAT (21, 22, 24). *Apremilast* (57-59) e *tofacitinib* (60) sono due molecole caratterizzate da basso peso molecolare in grado di modulare gli effetti delle citochine rispettivamente inibendo l'attività di PDE4 e JAK.*

## APREMILAST

PDE-4 è un enzima intracellulare espresso in diverse cellule che idrolizza cAMP nel secondo messaggero intracellulare AMP (57-59). Stimola l'adesione delle cellule endoteliali, la chemiotassi dei neutrofilii e la degranolazione (57-59). Inoltre, inibisce l'IL-10 e aumenta la produzione di molecole pro-infiammatorie tra cui IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-8, IL-12, IL-23, le chemochine CCL4, CXCL9, CXCL10 e il leucotriene B4 (57-59).

L'**apremilast** è una piccola molecola che inibisce PDE-4. Negli studi di fase II e III, l'apremilast è risultato efficace e sicuro nella psoriasi da moderata a severa (61-69). Gli studi condotti su pazienti con PsA hanno dimostrato che il 43% ( $p \leq 0.001$ ) dei soggetti trattati con apremilast 20 mg due volte al giorno e il 36% ( $p \leq 0.002$ ) dei soggetti che hanno ricevuto 40 mg una volta al giorno hanno raggiunto la risposta ACR-20 (American College of Rheumatology response criteria), mentre nel gruppo placebo il risultato è stato raggiunto dall'11.8% dei soggetti; il tempo mediano alla risposta è stato di 4 settimane (64). Negli studi **PALACE**, l'apremilast si è dimostrato efficace nel migliorare i segni e la funzione fisica (66, 67). Nello specifico, nello studio *PALACE 1*, apremilast è stato confrontato con il placebo in pazienti con PsA attiva (66). In questo studio, 504 pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) per apremilast 20 mg due volte al giorno o apremilast 30 mg due volte al giorno o placebo. Alla 16° settimana il 31% dei pazienti trattati con apremilast 20 mg e il 40% dei pazienti trattati con apremilast 30 mg hanno raggiunto la risposta ACR 20. I miglioramenti della funzione fisica e della psoriasi sono stati evidenti in entrambi i gruppi di pazienti trattati con l'apremilast rispetto al placebo (19%). La risposta ACR 20 alla 52° settimana è stata osservata nel 63% dei pazienti trattati con 20 mg due volte al giorno e nel 55% dei pazienti trattati con 30 mg due volte al giorno (67). Nello studio *PALACE 2*, il 37,4% dei pazienti trattati con apremilast 20 mg e il 32,1% dei pazienti trattati con apremilast 30 mg due volte al giorno hanno raggiunto la risposta ACR20 contro il 18,9% dei pazienti a cui veniva somministrato il placebo. Alla 16° settimana apremilast 20 mg BID è stato associato a una risposta ACR20 più elevata rispetto ad apremilast 30 mg. Alla 52° settimana, i tassi di risposta erano simili per entrambi i gruppi di dosaggio di apremilast (69). Nello studio *PALACE III*, alla 16° settimana, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con apremilast 20 mg BID (28%) e 30 mg BID (41%) ha ottenuto un miglioramento del 20% nei criteri di risposta ACR rispetto al placebo (18%;  $p = 0.0295$  e  $p < 0.0001$ , rispettivamente). Alla 52° settimana, il 56% e il 63% dei pazienti rispettivamente ricevendo apremilast 20 mg e apremilast 30 mg hanno ottenuto una risposta ACR 20 (70). Gli eventi avversi più comuni erano gastrointestinali (nausea e diarrea), cefalea e infezioni del tratto respiratorio superiore. Questi disturbi si risolvevano spontaneamente con il trattamento continuato. È stato anche riportato che l'apremilast può essere somministrato con metotrexato senza causare interazioni o alterare il profilo di sicurezza (71).

## **INIBITORI DI JAK**

*JAK* è una famiglia di tirosina chinasi non-recettore che trasducono segnali mediati dalle citochine attraverso la via metabolica *JAK-STAT*. Tra le piccole molecole emergenti che inibiscono JAK ricordiamo **tofacitinib**, inibitore di JAK 1 e 3. Uno studio recente ha evidenziato che il tofacitinib regola l'infiammazione sinoviale nella PsA, inibendo l'attivazione di STAT e l'induzione di inibitori del feedback negativo (72). Diversi studi hanno dimostrato che l'inibizione della JAK da parte di tofacitinib è in grado di sopprimere il danno strutturale articolare attraverso la diminuzione della sintesi di RANKL (73). Tofacitinib sopprime la sintesi di IL-17, IFN  $\gamma$  e la proliferazione delle cellule T CD4+, determinando l'inibizione della produzione di IL-6 e IL-8 e diminuzione della distruzione della cartilagine (74). Il tofacitinib è stato studiato anche per il trattamento della psoriasi a placche cronica da moderata a severa (75-77).

Studi di fase II e III, condotti su pazienti con psoriasi a placche, hanno dimostrato l'efficacia sia del tofacitinib 5 e 10 mg per via orale che del tofacitinib unguento, attraverso la riduzione degli infiltrati infiammatori e la normalizzazione dell'asse IL-23 e Th17 (78-89). Negli studi mirati a confrontare etanercept (agente anti TNF- $\alpha$ ) (50 mg due volte a settimana) e tofacitinib (5 and 10 mg BID), si è visto che l'efficacia di quest'ultimo non era inferiore a quella di etanercept ed era superiore al placebo. I tassi di eventi avversi erano simili per tofacitinib ed etanercept (78). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, è stato riportato il rischio di malattie infettive virali, principalmente herpes-zoster, oltre a una possibile diminuzione del numero di linfociti, neutrofili e piastrine (77, 90). In uno studio giapponese si è dimostrato che il tofacitinib è efficace nel ridurre almeno del 75% l'indice di gravità e l'area della psoriasi (91). In questo studio i pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave e/o PsA sono stati randomizzati in doppio cieco 1:1 a tofacitinib 5 o 10 mg due volte al giorno e in aperto 10 mg due volte al giorno (91). Gli eventi avversi sono stati segnalati in oltre l'80% dei pazienti. Durante la terapia con tofacitinib non sono stati osservati tumori maligni, eventi cardiovascolari o decessi (91). Oltre al tofacitinib, altri inibitori della JAK sono attualmente in fase II per il trattamento di altre malattie infiammatorie, inclusa la psoriasi (92). Il baricitinib, inibitore di JAK 1 e 2, è stato recentemente approvato in diversi Paesi europei, sia in monoterapia che in combinazione con il metotrexato per il trattamento di pazienti con artrite reumatoide da moderata a grave attiva con risposta inadeguata o intolleranza ai cDMARDs (93, 94). È stato eseguito uno studio randomizzato, in doppio cieco su pazienti con psoriasi da moderata a grave. I soggetti sono stati randomizzati per ricevere o placebo o dosi da 2, 4, 8 o 10 mg di baricitinib una volta al giorno. Baricitinib è stato in grado di modificare significativamente PASI-75 (Psoriasis Area and Severity Index) (92).

### **A (3) AGONISTA DEI RECETTORI DELL'ADENOSINA, CF101**

A3AR rappresentano recettori associati alle proteine Gi situati sulla superficie cellulare. Questi sono in grado di inibire l'adenilato ciclasi che porta alla riduzione intracellulare di cAMP e sono coinvolti in diverse vie di segnalazione intracellulare, tra cui la regolazione della chemiotassi neutrofila e dendritica. L'adenosina rappresenta il ligando di AR3 (95-98). I recettori A3 dell'adenosina (A3AR) sono sovraespressi nei pazienti con artrite reumatoide, psoriasi e morbo di Crohn (99). CF101 è un agonista A3AR. Negli studi sull'uomo di fase I e IIa, il CF101 è risultato essere relativamente sicuro e ben tollerato, mostrando forte effetto antinfiammatorio nell'artrite reumatoide (100, 101). In uno studio di fase II, randomizzato, sono stati arruolati 75 pazienti affetti da psoriasi, ad alcuni è stato somministrato il CF101 (1, 2 o 4 mg) ad altri il placebo per via orale due volte al giorno per 12 settimane (102). Nel gruppo trattato con CF101 al dosaggio di 2 mg al giorno, è stato osservato un progressivo miglioramento. In particolare, in questo gruppo, oltre un terzo dei pazienti ha ottenuto una risposta PASI  $\geq$  50% e oltre (102). Durante la terapia con tofacitinib non sono stati riportati tumori maligni, eventi avversi cardiovascolari o decessi. Tra gli eventi avversi, è stato segnalato il rischio di herpes zoster e una diminuzione del numero di linfociti, neutrofili e piastrine.

### **CONCLUSIONI**

Recentemente sono state sviluppate nuove molecole per la gestione della PsA da moderata a severa (52-54).

- Apremilast (inibitore PDE4): risulta essere efficace e con moderati effetti collaterali quali nausea, diarrea, cefalea e infezioni del tratto respiratorio superiore (69). Tuttavia, nonostante i risultati clinici positivi, non è stato valutato l'effetto dell'apremilast sui parametri radiografici di progressione della malattia.
- Tofacitinib (inibitore JAK) si è dimostrato efficace nel migliorare i segni e i sintomi della malattia (90).
- Sia per baricitinib (inibitore JAK) che per CF101(agonista A (3) AR) i dati sono ancora pochi e limitati a prove condotte in artrite reumatoide e psoriasi.

Per **concludere**, sono necessari ulteriori studi randomizzati e controllati per valutare la sicurezza e l'efficacia delle *small molecules*.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Caso F, Costa L, Atteno M, et al. Simple clinical indicators for early psoriatic arthritis detection. *Springerplus*. 2014 Dec 22; 3: 759.
2. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016; 35:1893-901.
3. Lubrano E, Parsons WJ, Marchesoni A, et al. The Definition and Measurement of Axial Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2015; 93:40-2.
4. Peluso R, Costa L, Caso F, et al. Dactylitis in enteropathic spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34:842-847.
5. Soscia E, Sirignano C, Catalano O, et al. New developments in magnetic resonance imaging of the nail unit. *J Rheumatol Suppl*. 2012; 89:49-53.
6. Soscia E, Scarpa R, Cimmino MA, et al. Magnetic resonance imaging of nail unit in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2009; 83:42-5.
7. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, et al. Association of Psoriatic Disease With Uveitis: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2015; 151:1200-5.
8. Ciccia F, Guggino G, Ferrante A, et al. Interleukin-9 Overexpression and Th9 Polarization Characterize the Inflamed Gut, the Synovial Tissue, and the Peripheral Blood of Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68:1922-31.
9. Costa L, Caso F, D'Elia L, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol*. 2012; 31:711-5.
10. Scarpa R, Caso F, Costa L, et al. Psoriatic Disease: Clinical Staging. *J Rheumatol Suppl*. 2015; 93:24-6.
11. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010; 31:1000-6.
12. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41:677-98.
13. Costa L, Caso F, Ramonda R, et al. Metabolic syndrome and its relationship with the achievement of minimal disease activity state in psoriatic arthritis patients: an observational study. *Immunol Res*. 2015; 61:147-53.
14. Costa L, Caso F, Atteno M, et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2014; 33:833-9.
15. Gentile M, Peluso R, Di Minno MN, et al. Association between small dense LDL and subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016; 35:2023-9.
16. Scarpa R, Atteno M, Costa L, et al. Early psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2009; 83:26-7.
17. Picchianti-Diamanti A, Germano V, Ferlito C, et al. Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. *Qual Life Res*. 2010; 19:821–826.
18. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw\* 0602 positive and negative psoriasis patients—an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol*. 2006; 126:740-5.
19. Haroon M, Winchester R, Giles JT, et al. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:155-62.

20. Fiocco U, Stramare R, Martini V, et al. Quantitative imaging by pixel-based contrast-enhanced ultrasound reveals a linear relationship between synovial vascular perfusion and the recruitment of pathogenic IL-17A-F (+) IL-23(+) CD161(+) CD4(+) T helper cells in psoriatic arthritis joints. *Clin Rheumatol*. 2017; 36:391-399.
21. Fiocco U, Martini V, Accordi B, et al. Ex Vivo Signaling Protein Mapping in T Lymphocytes in the Psoriatic Arthritis Joints. *J Rheumatol Suppl*. 2015; 93:48-52.
22. Fiocco U, Martini V, Accordi B, et al. Transcriptional network profile on synovial fluid T cells in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015; 34:1571-80.
23. Fiocco U, Stramare R, Coran A, et al. Vascular perfusion kinetics by contrast-enhanced ultrasound are related to synovial microvascularity in the joints of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015; 34:1903-12.
24. Fiocco U, Accordi B, Martini V, et al. JAK/STAT/PKC $\delta$  molecular pathways in synovial fluid T lymphocytes reflect the in vivo T helper-17 expansion in psoriatic arthritis. *Immunol Res*. 2014; 58:61-9.
25. van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1551–1557.
26. Goodman WA, Levine AD, Massari JV, et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J Immunol*. 2009; 183:3170–3176.
27. Wong M, Ziring D, Korin Y, et al. TNF $\alpha$  blockade in human diseases: mechanisms and future directions. *Clin Immunol*. 2008; 126:121–136.
28. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003; 14:185–191.
29. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41:643-63.
30. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest*. 1994; 94:202–209.
31. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68:1060-71.
32. Coates LC, Ritchlin CT, Kavanaugh AF. GRAPPA treatment recommendations: an update from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2014; 41:1237–1239.
33. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:499-510.
34. Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12:743-750.
35. Caso F, Costa L, Del Puente A, et al. Psoriatic arthritis and TNF inhibitors: advances on effectiveness and toxicity. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15:1–2.
36. Scarpa R, Costa L, Attenu M, et al. Psoriatic arthritis: advances in pharmacotherapy based on molecular target. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14:2311–2313.
37. Attenu M, Peluso R, Costa L, et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2010; 29:399-403.

38. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:428–433.
39. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356:385–390.
40. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:3279–3289.
41. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twentyfour-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:976–986.
42. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:48–55.
43. Caso F, Costa L, Del Puente A, et al. Pharmacological treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6:328-38.
44. Caso F, Lubrano E, Del Puente A, et al. Progress in understanding and utilizing TNF- $\alpha$  inhibition for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 12:315-31.
45. Caso F, Del Puente A, Peluso R, et al. Emerging drugs for psoriatic arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016; 21:69-79.
46. Atzeni F, Costa L, Caso F, et al. Role of Agents other than Tumor Necrosis Factor Blockers in the Treatment of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2015; 93:79-81.
47. Scarpa R, Costa L, Atteno M, et al. Psoriatic arthritis: advances in pharmacotherapy based on molecular target. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14:2311-3.
48. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, doubleblind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013; 382:780–9.
49. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human antiinterleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:349–356.
50. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386:1137–1146.
51. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al; SPIRIT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389:2317-2327.

52. Hansen RB, Kavanaugh A. Novel treatments with small molecules in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16:443.
53. Yiu ZZ, Warren RB. Novel Oral Therapies for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2016; 17:191-200.
54. Chiricozzi A, Saraceno R, Novelli L, et al. Small molecules and antibodies for the treatment of psoriasis: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2016; 26:757-66.
55. McCann FE, Palfreeman AC, Andrews M, et al. Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of tumour necrosis factor-alpha from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R107.
56. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol.* 2010; 159:842-855.
57. Cada DJ, Ingram K, Baker DE. Apremilast. *Hosp Pharm.* 2014; 49:752-762.
58. Perez-Aso M, Montesinos MC, Mediero A, et al. Apremilast, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, regulates inflammation through multiple cAMP downstream effectors. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:249.
59. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83:1583-1590.
60. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015; 66:311-328.
61. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380:738-746.
62. Papp KA, Kaufmann R, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: e376-83.
63. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* 2015; 173:1387-99.
64. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:3156-67.
65. Strand V, Schett G, Hu C, et al. Patient-reported Health-related Quality of Life with apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. *J Rheumatol.* 2013; 40:1158-1165.
66. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:1020-1026.
67. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015; 42:479-488.
68. Schafer PH, Chen P, Fang L, et al. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res.* 2015; 2015:906349.
69. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol.* 2016; 43:1724-34.



70. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, Stevens RM, Vessey A, Zhan X, Bird P. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:1065-73.
71. Liu Y, Zhou S, Nissel J, et al. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014; 3:456–465.
72. Gao W, McGarry T, Orr C, et al. Tofacitinib regulates synovial inflammation in psoriatic arthritis, inhibiting STAT activation and induction of negative feedback inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:311-5.
73. LaBranche TP, Jesson MI, Radi ZA, et al. JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through decreased RANKL production. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:3531–3542.
74. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, et al. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon- $\gamma$  and interleukin-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:1790–1798.
75. Bagherani N, Smoller BR. Efficacy of topical tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2017.
76. Hsu L, Armstrong AW. JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res.* 2014; 2014:283617.
77. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Mar 2. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23.
78. Bachelez H, Van De Kerkhof PC, Strohal R, et al. OPT Compare Investigators. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386:552–61.
79. Valenzuela F, Paul C, Mallbris L, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase 3 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30:1753-1759.
80. Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, et al. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2b randomized clinical trial. *BMC Dermatol.* 2016; 16:15.
81. Feldman SR, Thaçi D, Gooderham M, et al. Tofacitinib improves pruritus and health-related quality of life up to 52 weeks: Results from 2 randomized phase III trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75:1162-1170.e3.
82. Griffiths CE, Vender R, Sofen H, et al. Effect of tofacitinib withdrawal and re-treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase 3 study in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:323-332.
83. Tan H, Valdez H, Griffiths CE, et al. Early clinical response to tofacitinib treatment as a predictor of subsequent efficacy: Results from two phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2017; 28:3-7.
84. Wu JJ, Strober BE, Hansen PR, et al. Effects of tofacitinib on cardiovascular risk factors and cardiovascular outcomes based on phase III and long-term extension data in patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75:897-905.
85. Menter MA, Papp KA, Cather J, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis in Patient Subgroups from Two Randomised Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol.* 2016; 15:568-80.

86. Krueger J, Clark JD, Suárez-Fariñas M, et al; A3921147 Study Investigators. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: A randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137:1079-90.
87. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74:841-50.
88. Papp KA, Menter MA, Abe M, et al; OPT Pivotal 1 and OPT Pivotal 2 investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015; 173:949-61.
89. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf.* 2016; 39:755-62.
90. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan 31. pii: annrheumdis-2016-210457. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457.
91. Asahina A, Etoh T, Igarashi A, et al; study investigators. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, phase 3 study. *J Dermatol.* 2016; 43:869-80.
92. Papp KA, Menter MA, Raman M, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016; 174:1266-76.
93. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376:652-662.
94. Markham A. Baricitinib: First Global Approval. *Drugs.* 2017. doi: 10.1007/s40265-017-0723-3.
95. Ochaion A, Bar-Yehuda S, Cohen S, et al. The anti-inflammatory target A (3) adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Cell Immunol.* 2009; 258:115-22.
96. Silverman MH, Strand V, Markovits D Et al. Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. *J Rheumatol* 2008; 35: 41–48.
97. Borea PA, Varani K, Vincenzi F, et al. The A3 adenosine receptor: history and perspectives. *Pharmacol Rev.* 2015; 67:74-102.
98. Ochaion A, Bar-Yehuda S, Cohen S, et al. The anti-inflammatory target A (3) adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Cell Immunol.* 2009; 258:115-22.
99. Fishman P, Bar-Yehuda S, Liang BT, et al. Pharmacological and therapeutic effects of A3 adenosine receptor agonists. *Drug Discov Today.* 2012; 17:359–366.
100. Müller CE, Jacobson KA. Recent developments in adenosine receptor ligands and their potential as novel drugs. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1808:1290–308.
101. Bar-Yehuda S, Silverman MH, Kerns WD et al. The anti-inflammatory effect of A3 adenosine receptor agonists: a novel targeted therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:1601–1613.
102. David M, Akerman L, Ziv M, et al. Treatment of plaque-type psoriasis with oral CF101: data from an exploratory randomized phase 2 clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2012; 26:361–7.