

CHRISTOPHER MA

M.D., MPH, FRCPC



Le Dr Christopher Ma, M.D., MPH, FRCPC est gastro-entérologue à l'Université de Calgary. Il a suivi une formation de pointe sur les maladies inflammatoires intestinales, la conception d'essais cliniques et les méthodes de recherche analytique. Il a publié plus de 170 manuscrits évalués par des pairs et a reçu plus de 6,5 millions de dollars en subventions de recherche. Ses activités cliniques et de recherche sont axées sur les patients atteints de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et de l'œsophagite à éosinophiles à un stade avancé qui nécessitent des traitements médicaux de pointe.

Affiliations :

Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Université de Calgary, Calgary
Département des sciences de la santé communautaire, Université de Calgary
Alimentiv Inc., London, Ontario, Canada

Inhibiteurs de JAK pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin

Introduction

Au cours des dix dernières années, des inhibiteurs des Janus kinases (JAK) ont été mis au point pour le traitement de plusieurs maladies inflammatoires à médiation immunitaire, notamment la colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC). La voie JAK/transducteur de signal et activateur de transcription (STAT) joue un rôle essentiel dans la coordination de la réponse immunitaire chez l'homme. La phosphorylation et l'activation des tyrosines kinases de la famille de JAK entraînent ensuite l'activation des voies des STAT intracytoplasmiques et la régulation positive de la transcription des gènes inflammatoires¹. Le blocage de cette signalisation entraîne une immunosuppression à large spectre, qui est efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), du psoriasis, de la dermatite atopique et des maladies inflammatoires de l'intestin (MII)^{2,3}. À ce jour, trois petites molécules inhibitrices de JAK administrées par voie orale (tofacitinib, filgotinib et upadacitinib) ont reçu une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs pays pour le traitement de la CU modérée

ou grave. L'upadacitinib devrait bientôt devenir le premier traitement oral innovant par de petites molécules ayant reçu une AMM pour le traitement de la MC modérée ou grave. Bien que ces agents soient très efficaces, de nouvelles données ont mis en évidence des problèmes d'innocuité potentiels liés aux inhibiteurs de JAK, ainsi que le fait que l'index thérapeutique de ces traitements peut être différent de celui des anticorps monoclonaux. Les inhibiteurs de JAK occupent donc une place unique dans l'arsenal thérapeutique contre les MII. Nous résumons ci-après les données probantes à l'appui de l'utilisation des inhibiteurs de JAK et donnons un aperçu de leurs applications pratiques dans les soins cliniques.

Données probantes à l'appui de l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans les MII

Tofacitinib pour la CU

Le tofacitinib est un inhibiteur pan-JAK présentant une affinité particulière pour les récepteurs JAK1/JAK3⁴. L'efficacité du tofacitinib a été démontrée

lors du programme OCTAVE de phase III. Celui-ci comprenait deux études d'induction (OCTAVE 1 et 2) portant sur 1 139 patients atteints de CU modérée ou grave répartis aléatoirement pour recevoir 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ou à un placebo pendant 8 semaines⁵. Au total, 593 patients ayant répondu au traitement d'induction ont ensuite été de nouveau répartis aléatoirement pour recevoir 5 mg ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ou un placebo dans le cadre de l'étude d'entretien OCTAVE-Sustain de 52 semaines. À la semaine 8, la proportion de patients en rémission clinique était significativement plus élevée chez ceux ayant reçu le tofacitinib (16,6 à 18,5 % contre 3,6 à 8,2 %); cette différence a été observée à la fois chez les patients n'ayant jamais été traités par un médicament biologique et chez ceux en échec d'un traitement par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF)⁶. Après 52 semaines, les possibilités de rémission clinique étaient significativement plus élevées chez les patients ayant reçu 5 mg (34,3 %) ou 10 mg (40,6 %) de tofacitinib que chez ceux ayant reçu le placebo (11,1 %, $p < 0,001$ pour ces deux posologies). Dans une analyse post-hoc, les différences dans la fréquence moyenne des selles et les saignements rectaux étaient décelables dès le troisième jour de traitement⁷. Plusieurs cohortes en situation réelle évaluant l'efficacité du tofacitinib ont également été menées : dans une méta-analyse de 17 études, incluant 1 162 patients atteints de CU et traités par le tofacitinib, Taxonera et al. ont démontré que la moitié des patients étaient en rémission clinique entre les semaines 12 et 16 et que 38,3 % étaient en rémission clinique après 6 mois⁸. Récemment, nous avons rapporté les résultats de l'expérience en situation réelle la plus importante réalisée à ce jour au niveau mondial sur le tofacitinib à travers l'étude multicentrique REMIT-UC du Consortium canadien de recherche en maladies inflammatoires des intestins. Elle portait sur 334 patients atteints de CU qui étaient principalement réfractaires aux médicaments biologiques⁹. Chez 18,5 %, 23,0 % et 25,7 % des patients, le tofacitinib a induit une rémission endoscopique, définie par un sous-score endoscopique sur l'échelle de Mayo égal à 0 ou 1, aux semaines 12, 24 et 52, respectivement.

Upadacitinib pour la CU

L'upadacitinib est une petite molécule sélective de JAK1, administrée par voie orale, qui a été évaluée pour le traitement de la CU modérée ou grave dans les études U-ACHIEVE ($n = 474$) et U-ACCOMPLISH ($n = 522$) de phase III¹⁰. Dans ces études d'induction de 8 semaines, les patients

ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 entre l'upadacitinib à 45 mg par jour et le placebo. La moitié des patients étaient en échec de traitement biologique et près de 70 % d'entre eux avaient un score endoscopique démontrant une activité sévère de la maladie au moment de l'inclusion. À la semaine 8, 26 à 33 % des patients traités par l'upadacitinib étaient en rémission clinique, contre 4 à 5 % des patients ayant reçu le placebo (différence de traitement ajustée de 21,6 à 29,0 %, $p < 0,0001$ dans les deux études). Tous les critères d'évaluation secondaires étaient significativement favorables à l'upadacitinib, notamment le soulagement de l'urgence à déféquer, la rémission endoscopique et la cicatrisation de la muqueuse (rémission endoscopique et histologique combinée). Une analyse post-hoc a démontré que tous les symptômes de la CU se sont améliorés de manière statistiquement significative entre le premier et le troisième jour de traitement¹¹. Au total, 451 patients ayant répondu au traitement d'induction par l'upadacitinib ont ensuite été de nouveau répartis aléatoirement pour recevoir 15 ou 30 mg d'upadacitinib ou un placebo dans le cadre d'une étude d'entretien de 52 semaines. Les deux doses d'upadacitinib se sont avérées significativement plus efficaces que le placebo pour le maintien de la rémission clinique (différence de traitement ajustée de 30,7 à 39,0 %, $p < 0,0001$), et pour tous les critères d'évaluation secondaires, notamment l'endoscopie et l'histopathologie.

Upadacitinib pour la maladie de Crohn

Les études U-EXCEED ($n = 495$) et U-EXCEL ($n = 526$) de phase III, contrôlées par placebo, de 12 semaines, ont évalué l'upadacitinib dans le traitement de la MC modérée ou grave¹². Elles portaient sur une population très réfractaire au traitement : environ un tiers des patients étaient en échec d'au moins trois traitements biologiques avant leur participation à l'étude. En outre, ces études ont été les premières à imposer une réduction progressive des corticostéroïdes pendant la période d'induction, commençant 4 semaines après la première dose d'upadacitinib ou de placebo. L'upadacitinib s'est avéré significativement plus efficace que le placebo pour atteindre les critères d'évaluation co-primaires de rémission clinique (différence de traitement ajustée de 25,9 à 28,7 %, $p < 0,0001$) et de réponse endoscopique (différence de traitement de 31,2 à 33,0 %, $p < 0,0001$) à la semaine 12. Les études U-EXCEED et U-EXCEL sont également les premiers programmes de phase III sur la MC à intégrer une diminution progressive des corticostéroïdes à un stade précoce : les répondeurs

pouvaient diminuer les corticostéroïdes à partir de la semaine 4 pendant la période d'induction. À la semaine 12, des différences de traitement ajustées de 30,2 à 32,6 % ($p < 0,0001$) privilégiant l'upadacitinib par rapport au placebo ont été observées en ce qui concerne la rémission clinique sans corticostéroïdes. L'upadacitinib à 15 et 30 mg a été plus efficace que le placebo pour le maintien de la rémission clinique et de la réponse endoscopique à la semaine 52 dans l'étude d'entretien U-ENDURE. Après un an, 28,6 % des patients traités par l'upadacitinib étaient en rémission endoscopique (définie par un score endoscopique simple ≤ 4 pour la MC, une réduction d'au moins 2 points par rapport au départ et l'absence de sous-score > 1), contre seulement 5,5 % des patients traités par un placebo ($p < 0,0001$); un quart des patients traités par l'upadacitinib ont obtenu une rémission complète sans ulcère.

Quelles données prouvent l'innocuité des inhibiteurs de JAK?

Bien que les inhibiteurs de JAK aient démontré un haut degré d'efficacité, leur profil d'innocuité a fait l'objet d'un examen minutieux. C'est ce que soulignent les résultats de l'étude ORAL Surveillance¹³, une étude de non-infériorité en ouvert, post-AMM, commanditée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Des patients de ≥ 50 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque établi de maladie cardiovasculaire (MCV) ont été répartis aléatoirement entre le tofacitinib et un inhibiteur du TNF, en association avec le méthotrexate chez les patients recevant le tofacitinib, l'incidence des critères d'évaluation principaux, c'est-à-dire les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM) et le cancer (à l'exception du cancer de la peau sans mélanome), était plus élevée que chez ceux recevant les antagonistes du TNF (3,4 % contre 2,5 % et 4,2 % contre 2,9 %, respectivement), et des incidences accrues de cas de zona (HZ), d'infections (dont des infections graves) et de thromboembolie veineuse (TEV) ont été observées. Cela a conduit la FDA à émettre une mise en garde encadrée de noir, qui s'est appliquée non seulement au tofacitinib, mais également aux autres inhibiteurs de JAK en tant que classe, et qui restreint leur utilisation aux patients en échec de traitement par un antagoniste du TNF. En revanche, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé d'envisager l'utilisation des inhibiteurs de JAK uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients de ≥ 65 ans, fumeurs ou anciens

fumeurs de longue durée, et chez ceux présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou de tumeur maligne. Santé Canada a émis un avis public selon lequel toutes les étiquettes des inhibiteurs de JAK incluront des mises en garde concernant les risques de complications cardiaques graves, de thrombose et de tumeurs, mais l'EMA et Santé Canada autorisent tous deux l'utilisation des inhibiteurs de JAK comme traitement de première intention.

Il n'est pas certain que les risques observés dans le cadre de l'étude ORAL Surveillance concernent également les patients atteints de MII. L'effet variait en fonction de l'âge et du tabagisme, et la plupart des patients atteints de MII n'auraient pas répondu aux critères d'inclusion relatifs au risque élevé utilisés dans le cadre de l'étude ORAL Surveillance. Les données relatives à l'innocuité concernant les patients atteints de CU et traités par tofacitinib et upadacitinib sont plus rassurantes. Dans une analyse portant sur des patients atteints de CU ayant été exposés au tofacitinib pendant 7,8 ans, Sandborn et al. ont identifié un risque accru de zona (chez des patients qui, en général, n'avaient pas été vaccinés contre le zona), mais les taux de tumeurs malignes, d'ECIM et de TEV étaient comparables à ceux d'autres médicaments biologiques¹⁴. Dans une analyse intégrée de l'innocuité portant sur plus de 2 400 années-patients d'exposition au tofacitinib dans la CU, seuls cinq cas de TEV ont été rapportés (tous chez des patients présentant d'autres facteurs de risque liés à la TEV), et quatre patients atteints de CU ont développé une TEV alors qu'ils recevaient le placebo¹⁵. Des résultats sur l'innocuité à long terme chez les patients atteints de MII et traités par l'upadacitinib sont encore nécessaires. Bien que de rares cas d'infections (dont des infections graves) aient été rapportés avec l'upadacitinib, le risque global d'effets indésirables graves était plus faible chez les patients de l'étude recevant l'upadacitinib par rapport à ceux recevant le placebo, ce qui reflète probablement un meilleur contrôle des MII. Une analyse intégrée de l'innocuité effectuée dans le cadre d'études sur la PR n'a démontré aucune augmentation significative du risque d'infections graves ou opportunistes (à l'exception du zona), de tumeurs malignes, d'ECIM ou de TEV avec l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab¹⁶.

Comment utiliser les inhibiteurs de JAK dans la pratique clinique?

Les inhibiteurs de JAK sont des traitements très puissants destinés aux patients atteints de MII modérée ou grave. Cette classe thérapeutique se

Scénario risques-avantages	Stratégies potentielles
Avant le traitement	• Antécédents médicaux, examen physique, recherches sur les MII : définir le phénotype des MII, l'activité de la maladie et le profil médical • Dépistage de l'infection tuberculeuse latente (test QuantiFERON ou test cutané à la tuberculine) • Dépistage de l'hépatite B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc [total]) • Examen des médicaments afin de détecter les interactions médicamenteuses potentielles
Risque d'infection	• Vaccination contre le zona (Shingrix, vaccin recombinant inactivé, première dose administrée avant la première dose du traitement d'induction ou peu après) • Vaccin contre les infections à pneumocoques • Si possible, limiter l'utilisation des corticostéroïdes
Risque de maladie cardiovasculaire	• Évaluer et optimiser les facteurs de risque de MCV (diabète, hypertension, dyslipidémie) • Envisager d'utiliser un outil officiel d'évaluation du risque (par exemple, le score de risque de Framingham, l'outil d'évaluation du risque d'athérosclérose de l'American College of Cardiology) • Le cas échéant, conseiller un sevrage du tabac; envisager un remplacement de la nicotine, une pharmacothérapie pour le sevrage du tabac
Risque de tumeur maligne	• Examen de dépistage des cancers à jour et correspondant à l'âge (par exemple, frottis, mammographie, coloscopie, examen de la peau, selon le cas)
Risque de tératogénicité	• Poser des questions sur la planification familiale • Conseils sur les méthodes contraceptives : contraceptif oral à progestatif seul ou sans œstrogène
Risque de thrombose	• Poser des questions sur les facteurs de risque thromboembolique (notamment les antécédents personnels et familiaux de TEV)
Suivi après traitement	• Hémogramme complet et enzymes hépatiques tous les 3 mois • Protéine C-réactive et calprotectine fécale tous les 3 à 6 mois • Profil lipidique et fonction rénale tous les 6 à 12 mois • Coloscopie 6 à 12 mois après le traitement d'induction pour évaluer la réponse de la muqueuse au traitement

Tableau 1. Considérations pratiques relatives à l'instauration et au suivi d'un traitement par inhibiteur de JAK dans la pratique clinique

caractérise avant tout par son efficacité : de multiples méta-analyses en réseau ont révélé que les inhibiteurs de JAK constituaient l'un des traitements les plus susceptibles d'entraîner une rémission chez les patients atteints de CU et de MC, en particulier après l'échec d'un traitement biologique antérieur¹⁷⁻¹⁹. Parmi les autres avantages, citons l'administration orale pratique, l'absence d'immunogénicité, la demi-vie courte à début d'action rapide et la protection contre certaines manifestations extradigestives (MED). Cependant, les problèmes d'innocuité relevés pour cette classe thérapeutique doivent être évalués en fonction des avantages qu'elle peut procurer. Lorsque vous réfléchissez aux patients qui

devraient bénéficier d'un inhibiteur de JAK en clinique, il convient d'envisager leur utilisation chez les patients en échec d'un premier traitement biologique. Le choix du traitement de deuxième intention est déterminant dans l'évolution de la maladie d'un patient, car les taux d'efficacité sont plus faibles à ce stade et, compte tenu des conséquences potentielles d'une inflammation non contrôlée (risque de colectomie, de chirurgie ou de complications mécaniques pouvant apparaître progressivement comme les sténoses/fistules), le rapport risques-avantages est largement favorable à l'utilisation de l'agent de deuxième intention le plus efficace. L'utilisation d'un inhibiteur de JAK

peut être envisagée en première intention chez certains patients, notamment ceux qui présentent un score endoscopique de maladie avancée (par exemple, une pancolite grave ou des ulcérations profondes et étendues), qui sont très favorables à une thérapie innovante par voie orale, qui ne tolèrent pas ou qui ont déjà subi des effets indésirables liés aux corticostéroïdes, qui souffrent de symptômes graves et ont besoin d'un soulagement immédiat ou qui présentent des MED comme l'arthrite entéropathique, et qui pourraient bénéficier d'un inhibiteur de JAK. En revanche, les patients de plus de 65 ans, ceux qui sont porteurs de lourdes comorbidités, qui ont d'importants antécédents de tabagisme ou qui présentent des facteurs de risque préexistants ou non contrôlés de MCV, devraient également envisager d'autres options thérapeutiques.

Étant donné que des problèmes d'innocuité ont été associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK, il convient d'envisager des stratégies d'atténuation des risques pour tous les patients (**Tableau 1**). Ces stratégies comprennent le dépistage de l'infection tuberculeuse latente et de l'hépatite B avant le traitement, un examen détaillé des médicaments afin de détecter les interactions médicamenteuses potentielles, les conseils aux patients sur le sevrage du tabac, la vérification que les vaccins contre le zona et le pneumocoque sont à jour, l'évaluation du profil lipidique de base et du risque de MCV et des discussions sur la contraception chez les femmes en âge de procréer. Les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes ont été associés à un risque accru de TEV; il convient donc d'envisager l'utilisation d'un progestatif seul ou d'autres options (par exemple, un dispositif intra-utérin). Deux doses de vaccin non vivant recombinant contre le zona (Shingrix^{MD} [Mississauga, ON]) doivent être administrées, la première dose étant administrée avant le traitement d'induction ou peu après. Il est possible d'envisager l'utilisation d'outils comme le score de risque de Framingham ou l'estimateur du risque d'athérosclérose. En outre, les efforts visant à contrôler les facteurs de risque du syndrome métabolique, comme la dyslipidémie, l'hypertension, l'obésité et le diabète, peuvent atténuer le risque de MCV à long terme.

Après l'instauration d'un inhibiteur de JAK, j'adopte généralement une approche de traitement ciblé, comme le préconisent les lignes directrices STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-II)²⁰. L'objectif de ce traitement est notamment d'obtenir une amélioration précoce

des symptômes, une normalisation des selles et des biomarqueurs sériques et, à terme, une normalisation du score endoscopique. Les analyses sanguines, y compris l'hémogramme complet (pour les cytopénies), les dosages de la protéine C-réactive (pour l'inflammation subclinique) et des enzymes hépatiques (pour l'hépatotoxicité potentielle) sont contrôlés tous les trois mois. Les lipides sériques sont d'abord évalués durant les trois premiers mois, puis, contrôlés tous les 6 à 12 mois, au même titre que la fonction rénale. En général, je ne contrôle pas la créatine phosphokinase (CPK) : les élévations asymptomatiques des taux de CPK sont fréquentes, mais doivent être vérifiées chez les patients atteints de myalgies ou souffrant d'une faiblesse musculaire importante. Enfin, j'aborde avec le patient la réduction progressive de la dose après l'induction. L'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de JAK sont en partie dose-dépendantes. Bien que la réduction progressive de la dose (administration d'upadacitinib à 5 mg deux fois par jour ou 15 mg une fois par jour) se soit avérée potentiellement efficace, jusqu'à 20 % des patients risquent de ne plus répondre au traitement²¹. Par conséquent, je donne aux patients à haut risque (ceux qui sont déjà en échec d'un traitement biologique, qui n'ont pas d'autres options de traitement médical ou qui ont un score endoscopique démontrant une activité sévère de la maladie) des conseils sur les risques et les avantages de la poursuite d'un traitement d'entretien à dose élevée, et je confirme la rémission clinique, la rémission endoscopique prédite par les biomarqueurs avant d'envisager une diminution du traitement.

Conclusion

Les inhibiteurs de JAK constituent des thérapies très efficaces pour les MII modérées ou graves. Ils jouent un rôle important dans l'obtention d'une rémission symptomatique et définie de manière objective, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie difficile à traiter. Les essais en cours définiront le rôle des inhibiteurs de JAK pour des phénotypes spécifiques de patients, notamment ceux qui sont hospitalisés pour une MC postopératoire, de MC anopérinéale fistulisante ou de CU aiguë grave. Bien que certains problèmes d'innocuité aient été observés, il est possible de traiter la majorité des patients en toute sécurité par un inhibiteur de JAK, et cette classe thérapeutique devrait être considérée comme faisant partie intégrante de l'arsenal de tout gastro-entérologue dans le traitement des MII.

Correspondance :

Christopher Ma

Courriel : christopher.ma@ucalgary.ca

Divulcation de renseignements financiers :

CM a reçu des honoraires de conseil de la part des sociétés AbbVie, Alimentiv, Amgen, AVIR Pharma Inc, BioJAMP, Bristol Myers Squibb, Celltrion, Ferring, Fresenius Kabi, Janssen, McKesson, Mylan, Pendopharm, Pfizer, Prometheus Biosciences Inc, Roche, Sanofi, Takeda, Tillotts Pharma; des honoraires de conférencier de la part des sociétés AbbVie, Amgen, AVIR Pharma Inc, Alimentiv, Bristol Myers Squibb, Ferring, Fresenius Kabi, Janssen, Organon, Pendopharm, Pfizer, Takeda; des droits d'auteur de Springer Publishing; et des subventions de recherche de Ferring et Pfizer.

Références

1. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med* 2013;368:161-170.
2. Sedano R, Ma C, Jairath V, et al. Janus kinase inhibitors for the management of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2022;18:14-27.
3. Ma C, Lee JK, Mitra AR, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:5-23.
4. Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, et al. Discovery of CP-690,550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem* 2010;53:8468-8484.
5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-1736.
6. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:591-601 e8.
7. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, et al. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative Ccolitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:139-147.
8. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:32-40.
9. Ma C, Panaccione R, Xiao Y, et al. REMIT-UC: Real world effectiveness and safety of tofacitinib for moderate-to-severely active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2022 Dec 8. doi: 10.14309/ajg.0000000000002129. Online ahead of print.
10. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022;399:2113-2128.
11. Loftus EV, Jr., Colombel JF, Takeuchi K, et al. Upadacitinib therapy reduces ulcerative colitis symptoms as early as day 1 of induction treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022 Dec. 1 ;S1542-3565(22)01109-0. doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.029. Online ahead of print.
12. Colombel J-F, Panes J, Lacerda AP, et al. 867f: Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease who failed prior biologics: results from a randomized phase 3 U-EXCEED study. *Gastroenterology* 2022;162:S-1394.
13. Ytterberg SR, Bhatt DL, Connell CA. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. Reply. *N Engl J Med* 2022;386:1768.
14. Sandborn, William J., et al. Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis: An Integrated Summary of up to 7.8 Years of Safety Data from the Global Clinical Programme. *Journal of Crohn's and Colitis* (2022).
15. Sandborn WJ, Panes J, Sands BE, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1068-1076.
16. Burmester, Gerd R., et al. "Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis." *RMD open* 9.1 (2023): e002735.
17. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:161-170.
18. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2021 Dec 22;gutjnl-2021-326390. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326390. Online ahead of print.
19. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023 Feb;72(2):264-274.
20. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160:1570-1583.
21. Vermeire S, Su C, Lawendy N, et al. Outcomes of tofacitinib dose reduction in patients with ulcerative colitis in stable remission from the Randomised RIVETING Trial. *J Crohns Colitis* 2021;15:1130-1141.