

Eficacia y seguridad de moléculas pequeñas para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa: revisión sistemática y metaanálisis

Efficacy and safety of small molecule drugs for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis

María L. Parks, Natalia Ríos Miranda, Astrid Rausch, Juan Lasa, Ignacio Zubiaurre

RESUMEN

Introducción. El uso de moléculas pequeñas es una alternativa prometedora para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa. Su eficacia y seguridad no están del todo exploradas.

Objetivo. Evaluar eficacia y seguridad del uso de moléculas pequeñas en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa.

Materiales y métodos. Se identificaron estudios publicados entre el 1 de enero de 1990 hasta el 1 de enero de 2021 en MEDLINE, Embase y CENTRAL correspondientes a ensayos clínicos de fase 2 o 3 que comparan una molécula pequeña (inhibidores de JAK o moduladores de receptores SIP) vs. placebo. Llevamos a cabo dos análisis principales: tratamiento de inducción y de mantenimiento para la colitis ulcerosa moderada a severa. Se realizó un metaanálisis siguiendo un modelo de efecto aleatorio.

Resultados. Se identificaron nueve estudios que cumplieron con los criterios de inclusión; tanto los inhibidores de JAK [RR=2.93 (1.75-4.91)] como los moduladores de receptores SIP [RR=3.56 (2.19-5.81)] demostraron ser superiores al placebo para la inducción de la remisión clínica como para la curación mucosa [RR=2.34 (1.58-3.48) y RR=2.48 (1.53-4.03), respectivamente]. Cuatro estudios evaluaron la eficacia de las moléculas pequeñas para la terapia de mantenimiento, y mostraron que son superiores al placebo. No se encontró una incidencia incrementada de eventos adversos en los pacientes expuestos a las moléculas pequeñas vs. placebo.

Conclusión. Las moléculas pequeñas demostraron eficacia para remisión clínica y curación mucosa en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa con una seguridad comparable a placebo.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, cinasas Janus.

ABSTRACT

Introduction. The use of small-molecule drugs (SMDs) is a promising alternative for the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis. Their efficacy and safety have not been thoroughly assessed.

Objective. To evaluate the pooled efficacy and safety of the use of SMDs in the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis.

Materials and methods. Studies published between January 1, 1990 and January 1, 2021 in MEDLINE, Embase and CENTRAL were identified. We included phase 2 or phase 3 clinical trials that compared SMDs (JAK inhibitors or SIP receptor modulators) versus placebo. We conducted two main analyzes: induction and maintenance treatment for moderate to severe ulcerative colitis. A meta-analysis was performed following a random effects model.

Results. Nine studies were identified that met the inclusion criteria; both JAK inhibitors [RR 2.93 (1.75-4.91)] and SIP receptor modulators [RR 3.56 (2.19-5.81)] were superior versus placebo for the induction of clinical remission and mucosal healing [RR 2.34 (1.58-3.48) and RR 2.48 (1.53-4.03), respectively]. Four studies evaluated the efficacy of SMDs for maintenance therapy, being superior to placebo. We did not find an increased incidence of adverse events in patients exposed to the SMDs when compared to placebo.

Conclusion. SMDs showed an increased efficacy for the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis when compared to placebo, with a comparable safety profile.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Janus kinase.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):180-187. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0180-0187>

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inmuno-mediada que corresponde al espectro de enfermedades inflamatorias intestinales (EII)¹. Como característica principal, presenta un compromiso de la mucosa del colon desde el recto hacia extensiones variables del colon. Asimismo, puede vincularse en algunos casos a un deterioro significativo de la calidad de vida de quien la padece, así como un incremento en el riesgo de hospitalizaciones, requerimiento de cirugía e incluso de desarrollo de cáncer colorrectal².

Servicio de Gastroenterología. Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina

Correspondencia: María Laura Parks. General Hornos 864 5c, C1272ACP CABA, Argentina. mlauraparks@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 11/07/2021 | Aceptado: 02/08/2021

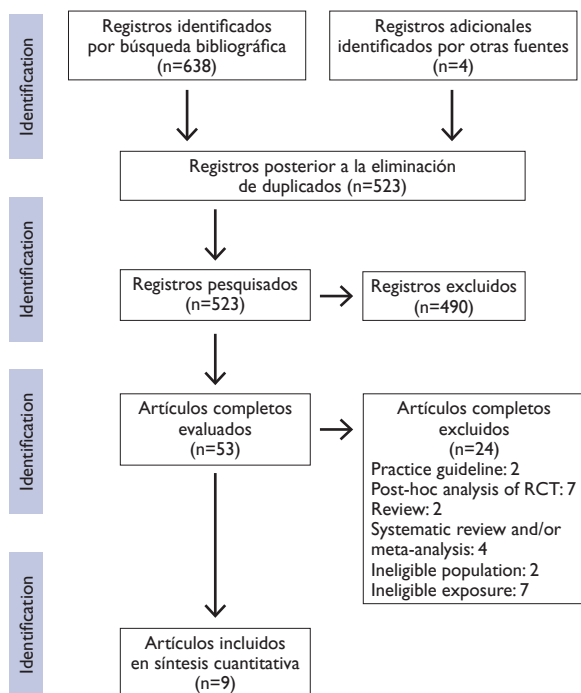


Figura 1. Diagrama de la búsqueda.

El tratamiento se basa en la administración de medicaciones que produzcan una modulación de la respuesta inmune. Una proporción no despreciable de pacientes con CU va a recibir tratamiento con biológicos. Los biológicos han cambiado la historia natural de la CU, con un impacto positivo en el riesgo de hospitalizaciones y requerimiento de cirugía. Sin embargo, presentan varias limitaciones como alternativas terapéuticas, ya que no es infrecuente la falta de respuesta inicial a los mismos o, lo que es más frecuente, la pérdida de respuesta luego de un tiempo de ser administrados³.

Los biológicos son compuestos que, por su peso molecular, deben ser administrados por vía parenteral, y su elaboración es compleja y costosa. Todos estos puntos son argumentos para pensar que nuevas alternativas terapéuticas son necesarias para el tratamiento de esta condición crónica.

El uso de moléculas pequeñas que permitan la modulación de diferentes componentes de la cascada inflamatoria ha sido crecientemente explorado en los últimos años en enfermedades inmunomediadas como la artritis reumatoidea. Ofrecen diferentes ventajas frente a los biológicos, como su administración por vía oral o el costo de elaboración⁴.

Las dos familias de moléculas pequeñas que se han investigado hasta ahora para el tratamiento de la CU son los inhibidores de la Jano-quinasa (JAK)⁵ y, por otro lado, los moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P)⁶. La eficacia de este tipo de moléculas para pacientes con CU moderada a severa así como su seguridad no son del todo conocidas y han sido reportadas en algunas revisiones sistemáticas previas.

Nuestro objetivo es analizar de manera actualizada la eficacia y seguridad de este grupo de medicaciones para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática y posterior meta-análisis. Su protocolo fue previamente registrado en el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO - <http://www.crd.york.ac.uk/prospere>). Esta revisión fue llevada a cabo siguiendo la metodología descrita en el *Handbook* de Cochrane, la propuesta MOOSE y los enunciados de PRISMA.

Fuentes de datos y búsqueda bibliográfica

Se identificaron estudios publicados entre el 1 de enero de 1990 hasta 1 de enero de 2021 en MEDLINE, Embase y CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*). A su vez, se revisaron las bases de datos de los congresos de la especialidad más importantes (*European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week*) entre 2018 y 2020 para la identificación de resúmenes de trabajos. El algoritmo de búsqueda incluyó los siguientes términos MESH: ["*JAK inhibitor*" OR ("*tofacitinib*" OR "*CP-690550*") OR ("*filgotinib*" OR "*GLPG0634*") OR ("*peficitinib*" OR "*ASP015K*") OR ("*upadacitinib*" OR "*ABT-494*") OR "*sphingosine-1-phosphate receptor modulators*" OR ("*ozanimod*" OR "*RPC1063*") OR ("*etrasimod*" OR "*APD334*") OR "*TD-1473*"] AND ["*ulcerative colitis*" OR "*inflammatory bowel disease*"] AND ["*efficacy*" OR "*safety*" OR "*adverse events*"].

Selección de estudios

Llevamos a cabo dos análisis principales: tratamiento de inducción y de mantenimiento para la CU moderada a severa. Incluimos ensayos clínicos de fase 2 y 3 que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: 1) estudios en adultos con diagnóstico de CU moderada a severa (definida como un puntaje de Mayo de 6 a 12 más un *subscore* endoscópico de 2 a 3); 2) estudios que evaluaran al menos una molécula pequeña consistente en un inhibidor de JAK o un modulador de receptor S1P; 3) estudios que incluyeran un comparador activo o placebo; 4) estudios que evaluaran las siguientes medidas de efecto: remisión clínica (definida como un puntaje de Mayo menor o igual a 2 con ningún *subscore* por encima de 1) y curación mucosa (*subscore* endoscópico de Mayo de 0 o 1), incidencia de eventos adversos y de eventos adversos serios. En el caso de los ensayos clínicos de fase 2 en los que se usaran más de una dosis experimental del tratamiento activo, se utilizaron para fines comparativos aquellos pacientes expuestos a la dosis del fármaco en cuestión utilizada en los estu-

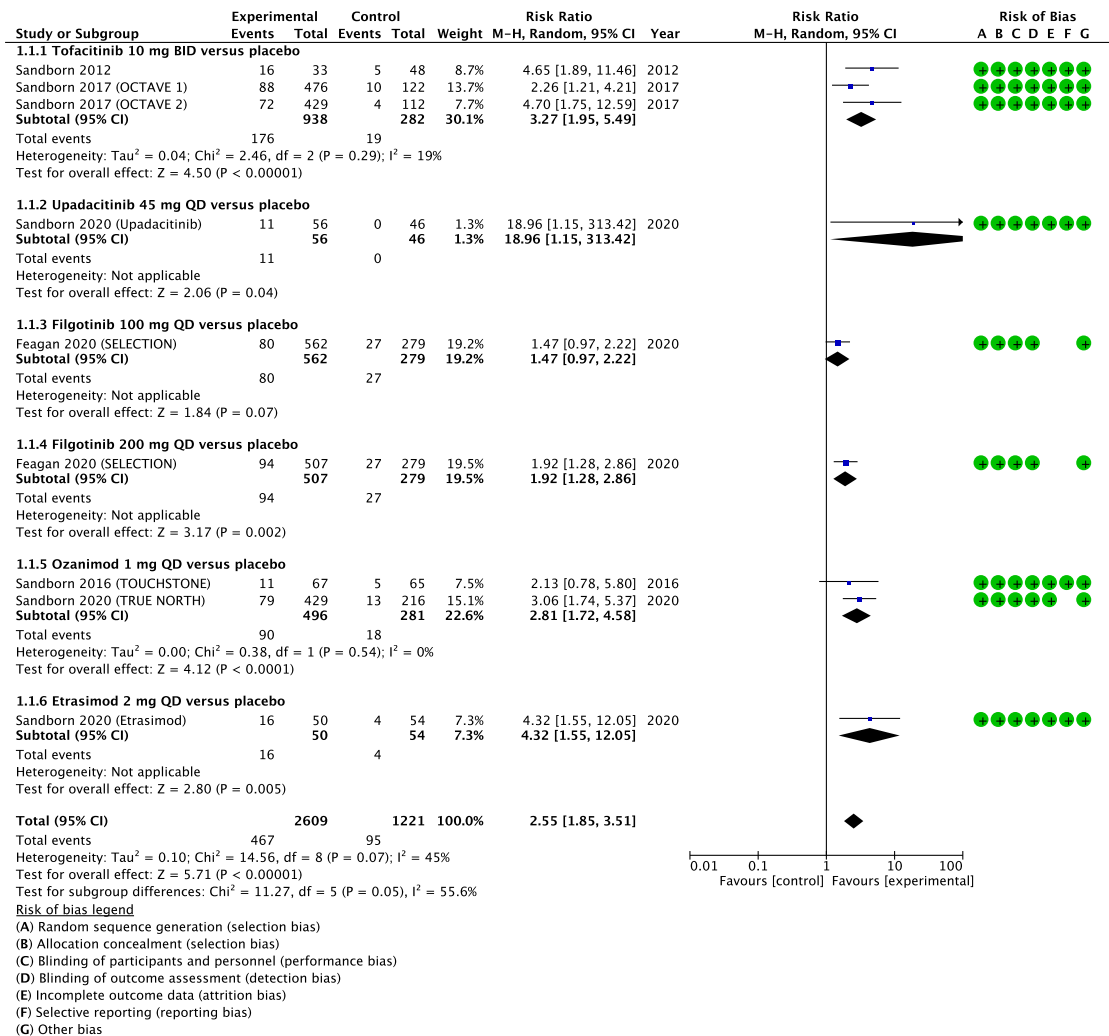


Figura 2. Eficacia de moléculas pequeñas para la inducción de la remisión clínica.

dios de fase 3 o bien a la dosis aprobada por parte de las agencias regulatorias. Los estudios de fase 2 con múltiples dosis del fármaco experimental de los que no existe un estudio de fase 3 posterior fueron excluidos del análisis.

Extracción de datos y evaluación metodológica

Tres autores (MLP, NR, JL) revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica y excluyeron aquellos considerados irrelevantes. El texto completo de los estudios seleccionados fue revisado para determinar si contenía información relevante al tópico de interés. Las referencias de estos estudios (y de las revisiones sistemáticas previamente publicadas del tema) fueron revisadas para identificar publicaciones potencialmente relevantes.

La siguiente información de cada estudio fue extraída para su análisis: primer nombre del autor y año de publicación, diseño del estudio, número de pacientes, duración de la intervención del estudio y seguimiento, características de la población estudiada, definición de ex-

posición (droga, dosis, duración) y medidas de eficacia y seguridad mencionadas anteriormente. Las diferencias en la extracción de datos por parte de los autores fueron resueltas por consenso y luego de la discusión de las mismas con otros dos autores (IZ, AR). Tres autores (MLP, NR, JL) evaluaron y estadificaron de manera independiente la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática utilizando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane. Las diferencias al respecto fueron resueltas por consenso y luego de la discusión de las mismas con otros dos autores (IZ, AR).

Síntesis de datos y análisis

Para la realización del metaanálisis, se utilizó el software RevMan (versión 5.4, The Nordic Cochrane Center, the Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante el test de I²; valores por encima del 50% fueron tomados como sugestivos de heterogeneidad sustancial. Se utilizó un modelo de efecto alea-

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

ID del estudio	Intervención	Comparador	Edad (años)	Género femenino (%)	Duración de enfermedad (años)	Uso previo de biológicos (%)	Seguimiento (semanas)
Sandborn 2012	Tofacitinib 10 mg cada 12 hs	Placebo	43.2	36	10.9	30	8
Sandborn 2016 (TOUCHSTONE)	Ozanimod 1 mg/día	Placebo	41.8	38	6.7	19	8
Sandborn 2017 (OCTAVE 1)	Tofacitinib 10 mg cada 12 hs	Placebo	41.5	40.8	6.2	51.33	8
Sandborn 2017 (OCTAVE 2)	Tofacitinib 10 mg cada 12 hs	Placebo	40.7	36.9	6.1	52.12	8
Sandborn 2017 (OCTAVE SUSTAIN)	Tofacitinib 5 o 10 mg casa 12 hs	Placebo	42.7	46.1	6.8	44.68	52
Sandborn 2020 (TRUE NORTH)	Ozanimod 1 mg/día	Placebo	N/A	N/A	N/A	N/A	10 (inducción) y 52 (mantenimiento)
Sandborn 2020	Upadacitinib 45 mg/día	Placebo	37	33.9	6.4	76.8	8
Sandborn 2020	Etrasimod 2 mg/día	Placebo	40.4	46	6.2	48	12
Feagan 2020 (SELECTION)	Filgotinib 100 mg ó 200 mg/día	Placebo	N/A	N/A	N/A	51.1	10 (inducción) y 52 (mantenimiento)

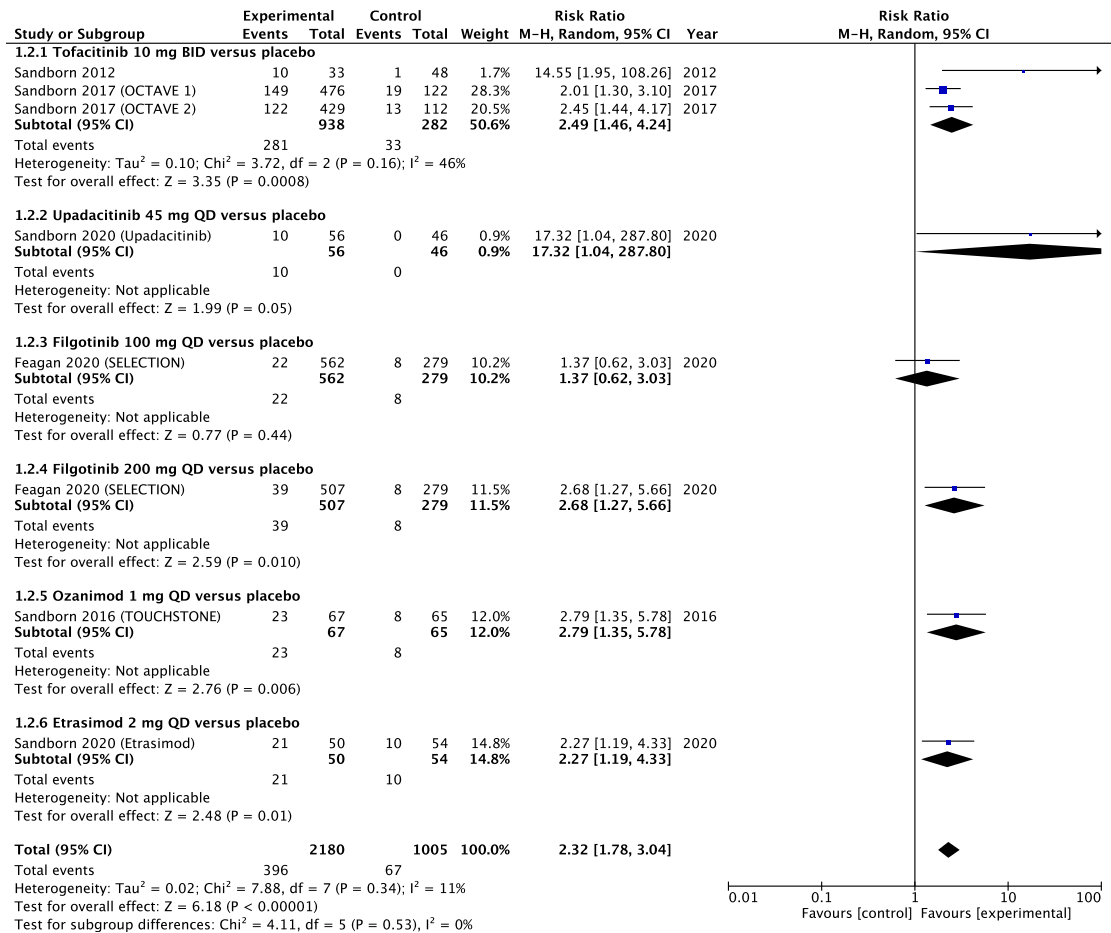


Figura 3. Eficacia de las moléculas pequeñas para la inducción de la curación mucosa.

torio para obtener un estimado más conservador del efecto de cada terapéutica individual, permitiendo a su vez heterogeneidad entre estudios. Las medidas de efecto fueron descritas como riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) correspondientes. Se realizó un análisis de sensibilidad tomando a la población. El sesgo de publicación fue evaluado por medio del test de Egger.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica dio como resultado 642 citas, de las cuales se identificaron nueve estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, como se observa en la **Figura 1**. De estos nueve estudios, 8 evaluaban resultados en inducción (3 con tofacitinib, Sandborn 2012, OCTAVE-1 y OCTAVE-2; 1

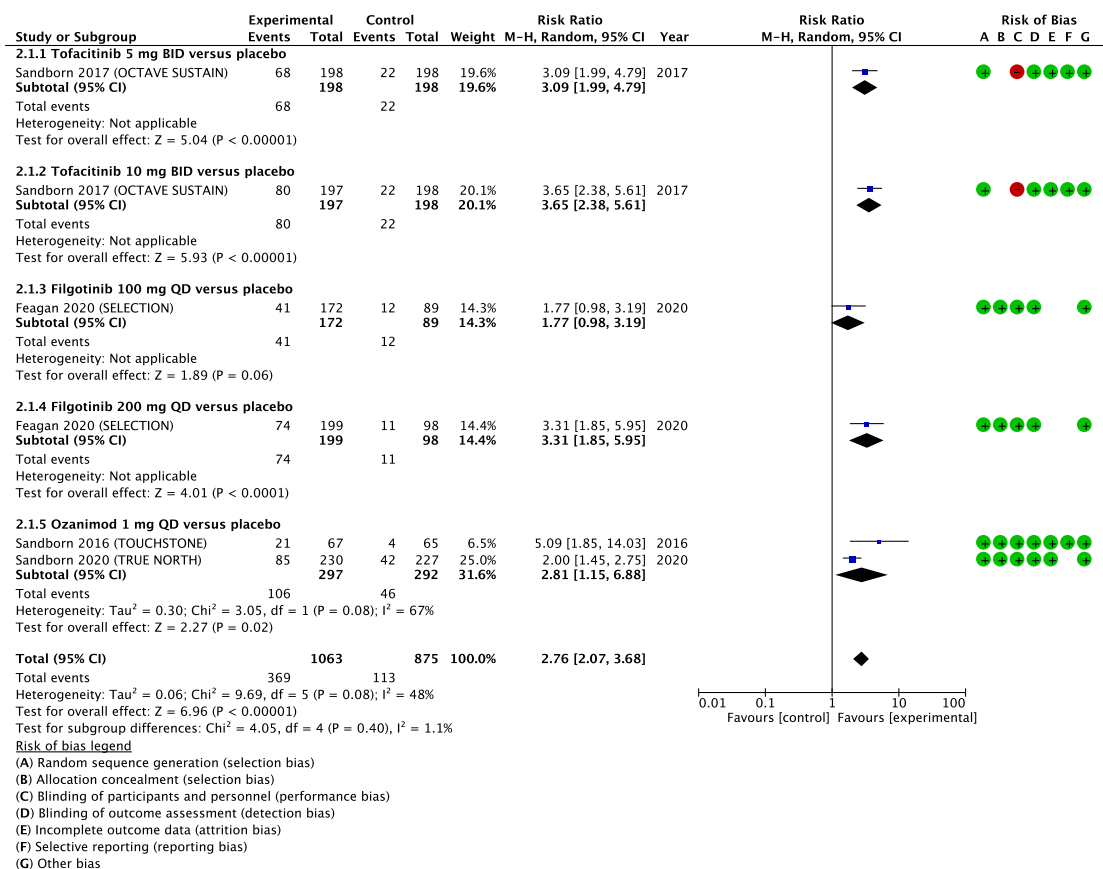


Figura 4. Eficacia de las moléculas pequeñas para el mantenimiento de la remisión clínica.

con upadacitinib, Sandborn 2020; 1 con filgotinib, SELECTION; 2 con ozanimod, TOUCHSTONE y TRUE NORTH; 1 con etrasimod, Sandborn 2020) y 4 evaluaban los resultados en mantenimiento (1 con tofacitinib, OCTAVE SUSTAIN; 1 con filgotinib, SELECTION; 2 con ozanimod, TOUCHSTONE y TRUE NORTH⁷⁻¹³).

Las características generales de los estudios y de la población estudiada en ellos se describen en la **Tabla 1**. La mediana de edad de los pacientes fue de 41.5 años (rango intercuartílico 25-75%: 37-42.25) y 39.67% eran mujeres. La mediana de duración de la CU fue de 6.4 años (rango intercuartílico 25-75%: 6.1-6.75). En forma global, el 46.7% de los pacientes había fallado al menos al tratamiento con un biológico previamente. La mediana de tiempo de seguimiento en estudios de inducción fue de 8 semanas, mientras que para los estudios de mantenimiento fue de 52 semanas.

Todos los estudios incluidos fueron patrocinados por la industria farmacéutica. El riesgo de sesgos se describe en las **Figuras 2 y 4**; todos los estudios fueron catalogados como de bajo riesgo para sesgos. El test de Egger para la evaluación de sesgo de publicación fue no significativo ($p > 0.05$).

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Remisión clínica. Ocho estudios incluyendo 3551 pacientes con CU moderada a severa fueron incluidos en el análisis. La **Figura 2** resume los resultados del metaanálisis: las moléculas pequeñas demostraron ser significativamente superior al placebo para inducir la remisión clínica [RR=3.04 (2.07-4.47)]. La heterogeneidad fue significativa ($I^2=52\%$). El número necesario a tratar (NNT) para inducción de remisión clínica fue de 10. En los análisis de sensibilidad, tanto los inhibidores de JAK [RR=2.93 (1.75-4.91)] como los moduladores de receptores S1P [RR=3.56 (2.19-5.81)] demostraron ser superiores al placebo. Solo los estudios sobre inhibidores de JAK evaluaron la proporción de remisión clínica en 1356 pacientes con antecedentes de exposición a biológicos: nuevamente, los inhibidores de JAK demostraron ser superiores al placebo para la inducción de la remisión clínica en este grupo de pacientes [RR=3.02 (1.73-5.27)].

Curación mucosa. Siete estudios incluyendo 2906 pacientes con CU moderada a severa fueron incluidos en este análisis. La **Figura 3** resume los resulta-

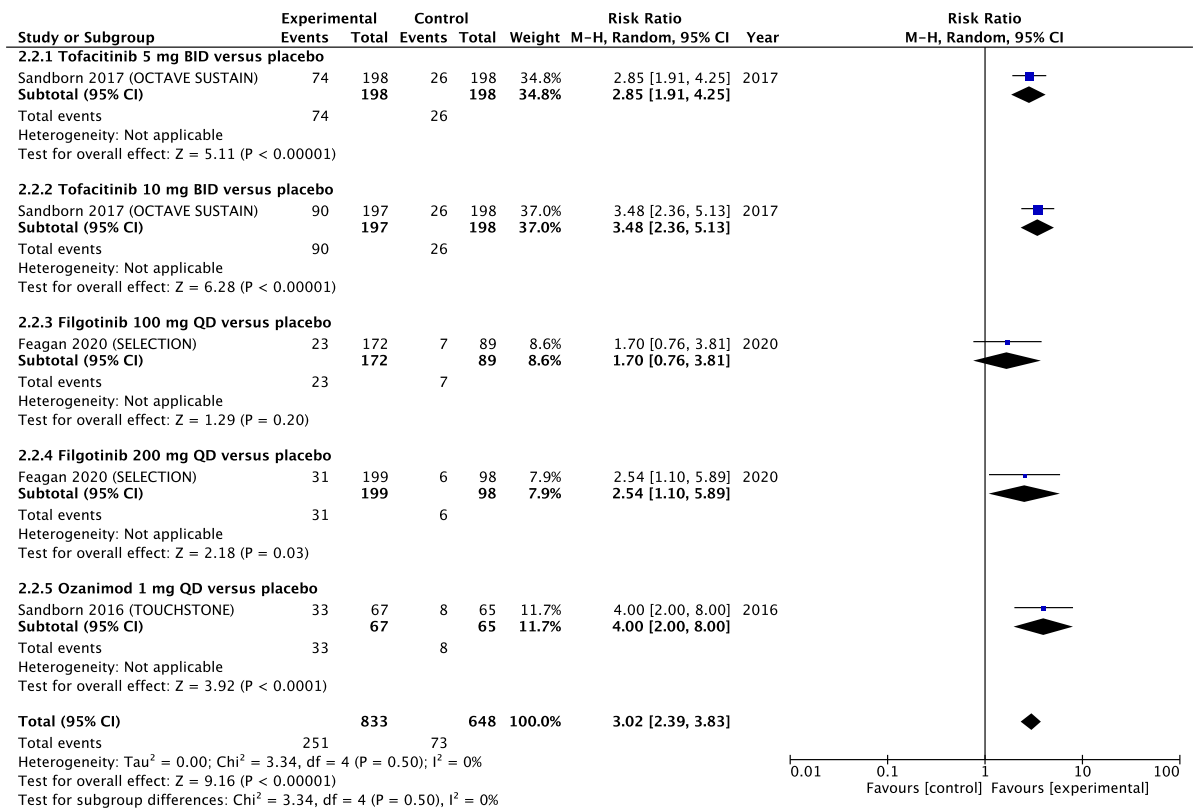


Figura 5. Eficacia de las moléculas pequeñas para el mantenimiento de la cura

dos: las moléculas pequeñas fueron significativamente mejores que el placebo para la inducción de la curación mucosa [RR=2.32 (1.78-3.04)], con una heterogeneidad no significativa (I²=11%). El NNT fue de 8. Los inhibidores de JAK fueron superiores al placebo [RR=2.34 (1.58-3.48)], así como los moduladores de receptores S1P [RR=2.48 (1.53-4.03)]. Solo los estudios en inhibidores de JAK evaluaron inducción de curación mucosa en sujetos expuestos previamente a biológicos: estos demostraron ser superiores al placebo en esta población [RR=2.72 (1.39-5.33)].

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Remisión clínica. Cuatro estudios involucrando a 1740 pacientes fueron incluidos en el análisis. La **Figura 4** resume los resultados del metaanálisis: las moléculas pequeñas demostraron ser superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión clínica [RR=2.76 (2.07-3.68)], con un I² de 48%. El NNT fue de 4.6. Tanto los inhibidores de JAK como el ozanimod –el único de los moduladores de receptores S1P incluido en el análisis– demostraron ser superiores al placebo al ser analizados por separado. No encontramos suficiente información para definir el impacto en el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con antecedentes de exposición a biológicos.

Curación mucosa. Cuatro estudios involucrando a 1283 pacientes fueron incluidos en el análisis. La **Figura 5** resume los resultados del metaanálisis: las moléculas pequeñas demostraron ser superiores al placebo para el mantenimiento de la curación mucosa [RR=3.02 (2.39-3.83)], con una heterogeneidad poco significativa (I²=0%). El NNT fue de 5.3. En el análisis de sensibilidad, tanto los inhibidores de JAK como el ozanimod resultaron mejores que el placebo al ser analizados por separado; no encontramos información suficiente para definir el impacto en el mantenimiento de la curación mucosa en pacientes con exposición previa a biológicos.

Seguridad. El riesgo de eventos adversos en los estudios de inducción fue similar entre pacientes expuestos a moléculas pequeñas *vs.* placebo [RR=0.95 (0.88-1.02)], con una heterogeneidad no significativa (I²=0%). De la misma manera ocurre al analizar la incidencia de eventos adversos serios [RR=0.71 (0.48-1.03), I²=0%]. No encontramos información suficiente para evaluar la incidencia comparativa de eventos adversos y eventos adversos serios en estudios de mantenimiento.

DISCUSIÓN

La incidencia y prevalencia de la CU ha aumentado en todo el mundo durante las últimas décadas. El ob-

jetivo más importante en el tratamiento de la CU es mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir el desarrollo de complicaciones, especialmente el cáncer colorrectal.

Históricamente, el manejo médico de la CU se ha basado en el uso de varios fármacos, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y aminosalicilatos. La introducción del inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF- α) en los primeros años de este siglo ha revolucionado el manejo clínico de esta enfermedad (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab) así como el uso de anticuerpos monoclonales como el vedolizumab y el ustekinumab en los últimos 20 años.

Sin embargo, los anticuerpos monoclonales mostraron limitaciones en términos de eficacia, seguridad y costo. Un 30% de los pacientes muestran una falta de mejoría después de la terapia de inducción con anti-TNF. Además, una proporción significativa de pacientes (entre 13 y 25% por año) puede desarrollar una pérdida de respuesta a los agentes anti-TNF a lo largo del tiempo. Esta pérdida de respuesta puede deberse a la farmacodinamia, farmacocinética y/o factores inmunológicos¹⁴.

Además de requerir estos pacientes tratamientos duraderos, lo que implica un elevado costo, las drogas anteriormente mencionadas son de uso parenteral.

Por estas razones se realizaron varios estudios con moléculas pequeñas (inhibidores de JAK 2 y moduladores de S1P), ya empleadas en otras patologías como la artritis reumatoidea, la psoriasis y la esclerosis múltiple, donde demostraron eficacia y seguridad^{15,16}.

Las moléculas pequeñas son fármacos con un peso molecular menor a 1 kDa (a menudo por debajo de 500 Da), son capaces de difundir fácilmente a través de las membranas celulares, lo que proporciona ventajas potenciales sobre los biológicos en términos de vía de administración, características farmacocinéticas y antigenicidad. Además, estas pequeñas moléculas también son más sencillas de producir, en comparación con la producción de biológicos, por lo que se espera que los costos generales de estos medicamentos sean menores^{17,18}.

De acuerdo a nuestros resultados, observamos que tanto los inhibidores de JAK como los moduladores de S1P resultaron superiores a placebo en cuanto a remisión clínica y curación mucosa, tanto en inducción como en mantenimiento en pacientes con CU moderada a severa. Advertimos que en particular el

figotinib a una dosis de 100 mg por día no mostró eficacia diferente a placebo, a diferencia de una dosis de 200 mg por día.

Tanto los inhibidores de JAK como los moduladores de S1P demostraron un perfil de seguridad similar a la administración de placebo. En cuanto al tofacitinib, el efecto adverso más frecuente se encuentra relacionado a infecciones, desde nasofaringitis por Influenza hasta cuadros más severos con infección por *Herpes zoster*, neumonía o infecciones del tracto urinario. Se observó también un aumento en los niveles de LDL, HDL y colesterol total, pero pese a ello el riesgo de efectos adversos cardiovasculares graves es bajo¹⁴.

Por otro lado, se observó un riesgo aumentado de desarrollar tromboembolismo pulmonar con dosis de 10 mg dos veces por día a raíz de estudios de cohorte, por lo que pacientes con riesgo aumentado deberían ser cuidadosamente monitorizados⁹. Con respecto al ozanimod, es importante remarcar que los efectos adversos más frecuentes fueron el brote de colitis ulcerosa, anemia y cefalea, y en menor medida bloqueo auriculoventricular y bradicardia sinusal, y el aumento de transaminasas hepáticas, los cuales fueron cuadros asintomáticos y transitorios¹⁸.

El riesgo de sesgo de nuestro estudio fue catalogado como bajo riesgo, debido a que todos los estudios incluyeron ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgo evaluados por una herramienta válida desde el punto de vista metodológico; además, fueron incluidos trabajos aún no publicados en formato completo por lo que el sesgo de publicación es también bajo.

Observamos una heterogeneidad en el uso de biológicos previo al tratamiento con pequeñas moléculas en los distintos estudios (upadacitinib 76.8 *vs.* ozanimod 19), lo cual puede tener injerencia en la evaluación del impacto en la eficacia individual de cada molécula pequeña; algunos estudios no describieron de manera diferencial los resultados de eficacia entre pacientes con y sin fallo previo a biológicos. Por otro lado, consideramos que el tiempo de exposición a estas drogas fue relativamente corto, por lo que se necesitan más estudios para tener un panorama adecuado en cuanto al perfil de seguridad.

En conclusión, las moléculas pequeñas demostraron eficacia para la remisión clínica y curación mucosa tanto en la terapia de inducción como la de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa, con una seguridad comparable a placebo; creemos que se necesita más evidencia al respecto.

BIBLIOGRAFIA

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-770.
2. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23.
3. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:537-45.
4. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis* 2018;77:175-87.
5. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med* 2013;368:161-70.
6. Fyrst H, Saba JD. An update on sphingosine-1-phosphate and other sphingolipid mediators. *Nat Chem Biol* 2010;6(7):489-97.
7. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012;367(7):616-24.
8. Dai C, Jiang M, Sun MJ. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;377(5):496.
9. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients with Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158(8):2139-2149.e14.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. TOUCHSTONE Study Group. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2016;374(18):1754-62.
11. Silvio D, Brian F, Stephen H, et al. P030 Ozanimod Efficacy, Safety, and Histology in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis During Maintenance in the Phase 3 True North Study. *Am J Gastroenterol* 2020;115(Suppl 1):S8.
12. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158(3):550-561.
13. Feagan B, Danese S, Loftus Jr EV, et al. Combined Phase 2b/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Lancet* 2021;397(10292):2372-2384.
14. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut* 2017;66:199-209.
15. Angelini J, Talotta R, Roncato R, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules* 2020;10(7):1002.
16. Subei AM, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015;29(7):565-75.
17. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(7):693-703.
18. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, Lassen C. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2017;16(5):495-503.