Inhibiteurs de Janus Kinase (i-JAKs) dans les MICI

Nicolas Mathieu (Échirolles)

Nicolas.Mathieu@miciinstitutprive.com

MICI Institut Privé

Clinique des Cèdres

Liens d’intérêts

- L’orateur a déclaré sur le site des JFHOD, les liens d’intérêts suivants : Consultants, expert : ABBVIE | TAKEDA | JANSSEN | PFIZER | CELLTRION | ALFASIGMA | MEDTRONIC | LILLY, Cours, formation : ABBVIE | FERRING | TAKEDA | SANDOZ | JANSSEN | PFIZER | CELLTRION | GALAPAGOS | ALFASIGMA | LILL | MAYOLY | NORDIC PHARMA | AMGEN, Invitiations à des congrès nationaux ou internationaux : ABBVIE | TAKEDA | JANSSEN | PFIZER | CELLTRION, Recherches cliniques / travaux scientifiques : CELLTRION | TAKEDA | MEDTRONIC | BIOSYNEX

Liens d'intérêt Nicolas Mathieu (en lien avec cette présentation)

- Advisory Boards : Abbvie, Alfasigma, Pfizer
- Cours, formations : Abbvie, Alfasigma, Pfizer,
- Aides pour des recherches : Abbvie, Alfasigma, Pfizer

- Remerciements: S. Nancey, X. Roblin, M. Serrero,

GETAID
Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

- Code couleur vert: les aspects singuliers des i-JAKs

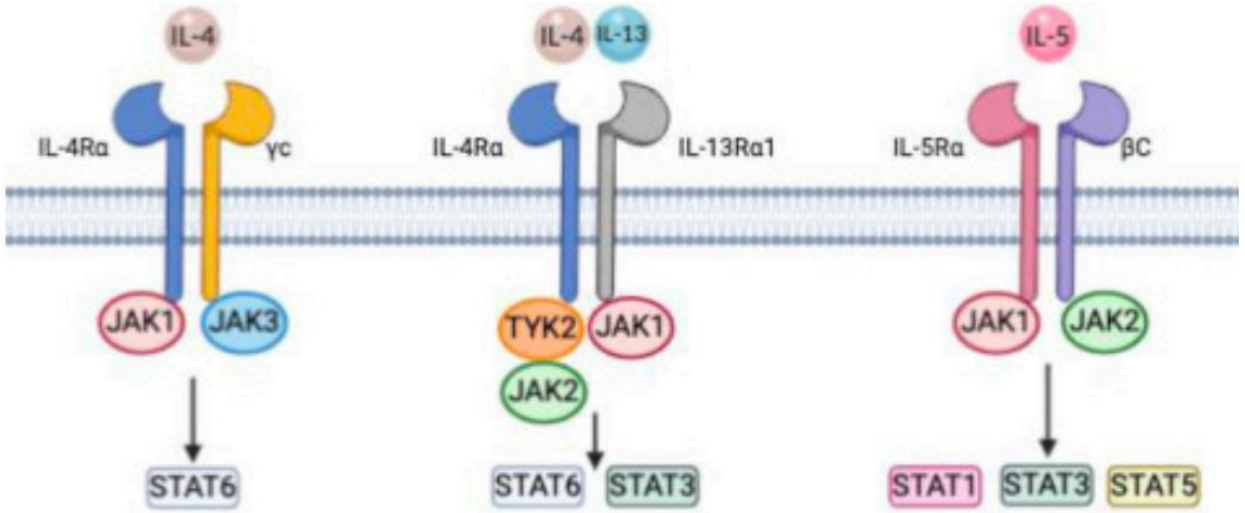
JFHOD

Objectifs pédagogiques

- Connaître les molécules disponibles, leurs spécificités et leurs singularités
- Connaître les critères de choix d'un inhibiteur JAK et savoir évaluer le rapport bénéfice-risque
- Connaître les données d'efficacité et leur profil de tolérance
- Connaître le bilan pré-thérapeutique et le suivi sous traitement

i-JAKs dans la RCH

VOIE ORALE



L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

Le **tofacitinib** est un inhibiteur pan-JAK

JAK 3 > JAK 1 > JAK 2

Le **filgotinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

Coskun M, et al. Pharmacol Res 2013
Shuai K, Liu B. Nat Rev Immunol 2003

i-JAKs dans la RCH

Tofacitinib

Induction

10 mg matin et soir pendant 8 à 16 semaines

Entretien

5 mg matin et soir

Filgotinib

Induction

200 mg une fois par jour pendant 10 semaines

Entretien

200 mg une fois par jour
Ou 100 mg une fois par jour chez patient fragile ou insuffisant rénal

Upadacitinib

Induction

45 mg une fois par jour pendant 8 à 16 semaines

Entretien

15 ou 30 mg une fois par jour

Avis de CT de tofacitinib du 20 mars 2019; Avis de CT de filgotinib du 1 juin 2022; Avis de CT d'upadacitinib du 4 janvier 2023

i-JAKs dans la RCH

Tofacitinib

Induction

10 mg matin et soir pendant 8 à 16 semaines

Entretien

5 mg matin et soir

Filgotinib

Induction

200 mg une fois par jour pendant 10 semaines

Entretien

200 mg une fois par jour
Ou 100 mg une fois par jour chez patient fragile ou insuffisant rénal

Upadacitinib

Induction

45 mg une fois par jour pendant 8 à 16 semaines

Entretien

15 ou 30 mg une fois par jour

Avis de CT de tofacitinib du 20 mars 2019; Avis de CT de filgotinib du 1 juin 2022; Avis de CT d'upadacitinib du 4 janvier 2023

i-JAKs dans la RCH

Tofacitinib

Induction

10 mg matin et soir pendant 8 à 16 semaines

Entretien

5 mg matin et soir

Filgotinib

Induction

200 mg une fois par jour
pendant 10 semaines

Entretien

200 mg une fois par jour

DOSE UNIQUE

Upadacitinib

Induction

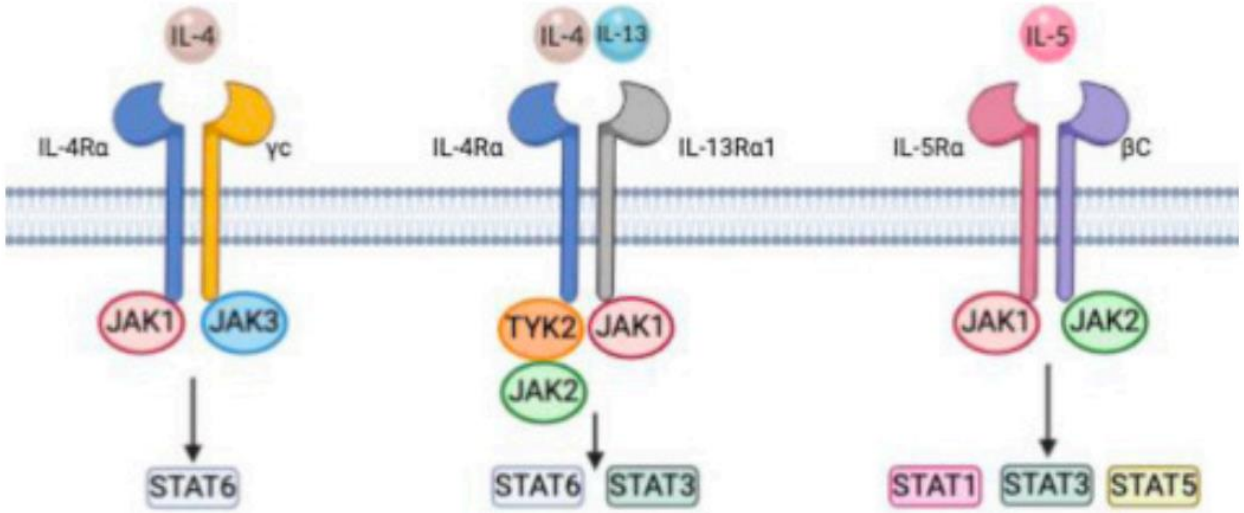
45 mg une fois par jour pendant 8 à 16 semaines

Entretien

15 ou 30 mg une fois par jour

Avis de CT de tofacitinib du 20 mars 2019; Avis de CT de filgotinib du 1 juin 2022; Avis de CT d'upadacitinib du 4 janvier 2023

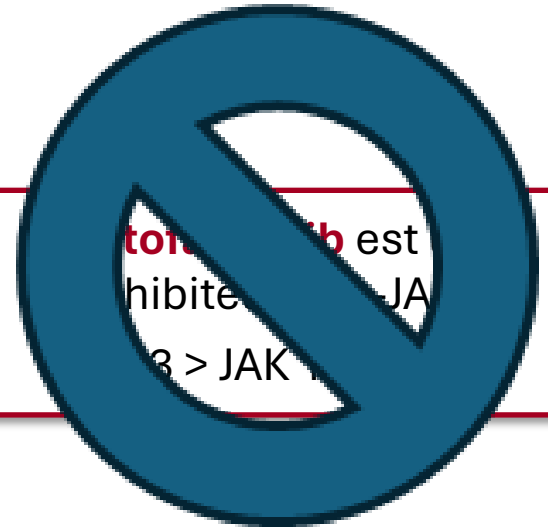
i-JAKs dans la Maladie de Crohn (MC)



L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

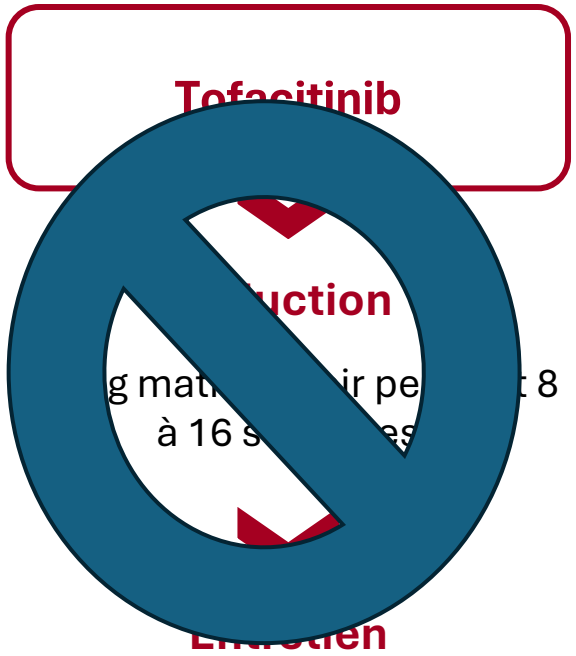
tof ib est hibite JA 3 > JAK

nib es u ibite lect la s Kina



Coskun M, et al. Pharmacol Res 2013
Shuai K, Liu B. Nat Rev Immunol 2003

i-JAKs dans la MC



Tofacitinib

Induction

g mat ir pe t 8
à 16 s es

Entretien

5 mg matin et soir

Filgotinib

Induction

0 mg s par
endant ain

200 mg une fois par jour
Ou 100 mg une fois par jour
chez patient fragile ou
insuffisant rénal

Upadacitinib

Induction

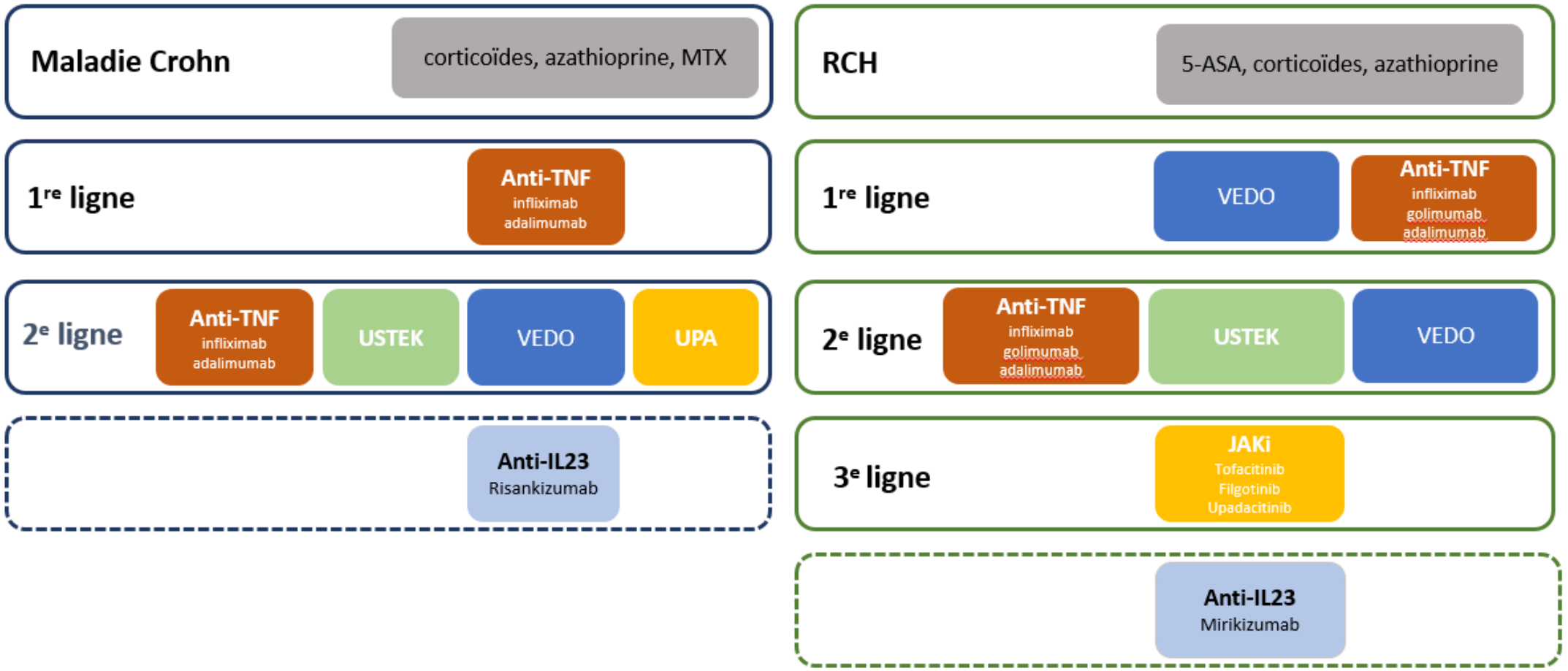
45 mg une fois par jour
pendant 8 à 16 semaines

Entretien

15 ou 30 mg une fois
par jour

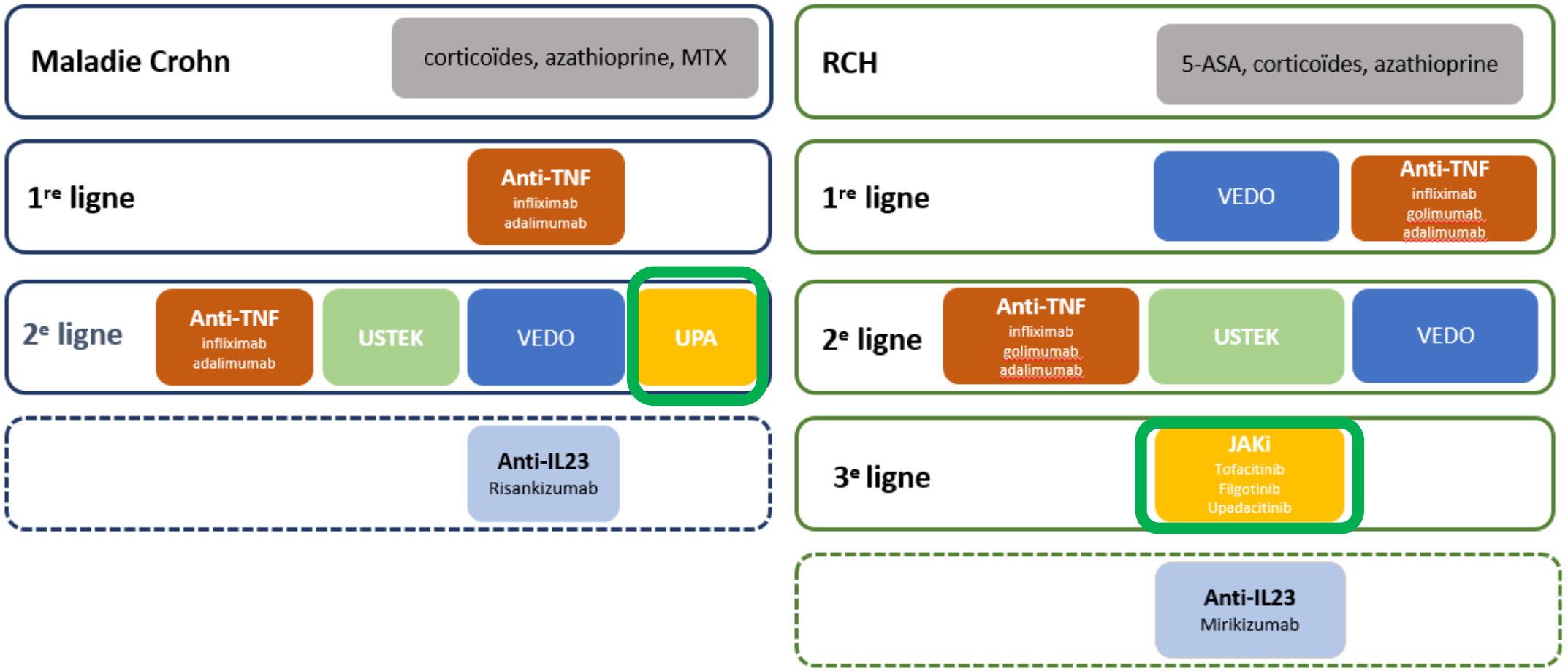
Avis de CT de tofacitinib du 20 mars 2019; Avis de CT de filgotinib du 1 juin 2022; Avis de CT d'upadacitinib du 4 janvier 2023

MOLÉCULES DISPONIBLES DANS LES MICI EN 2025



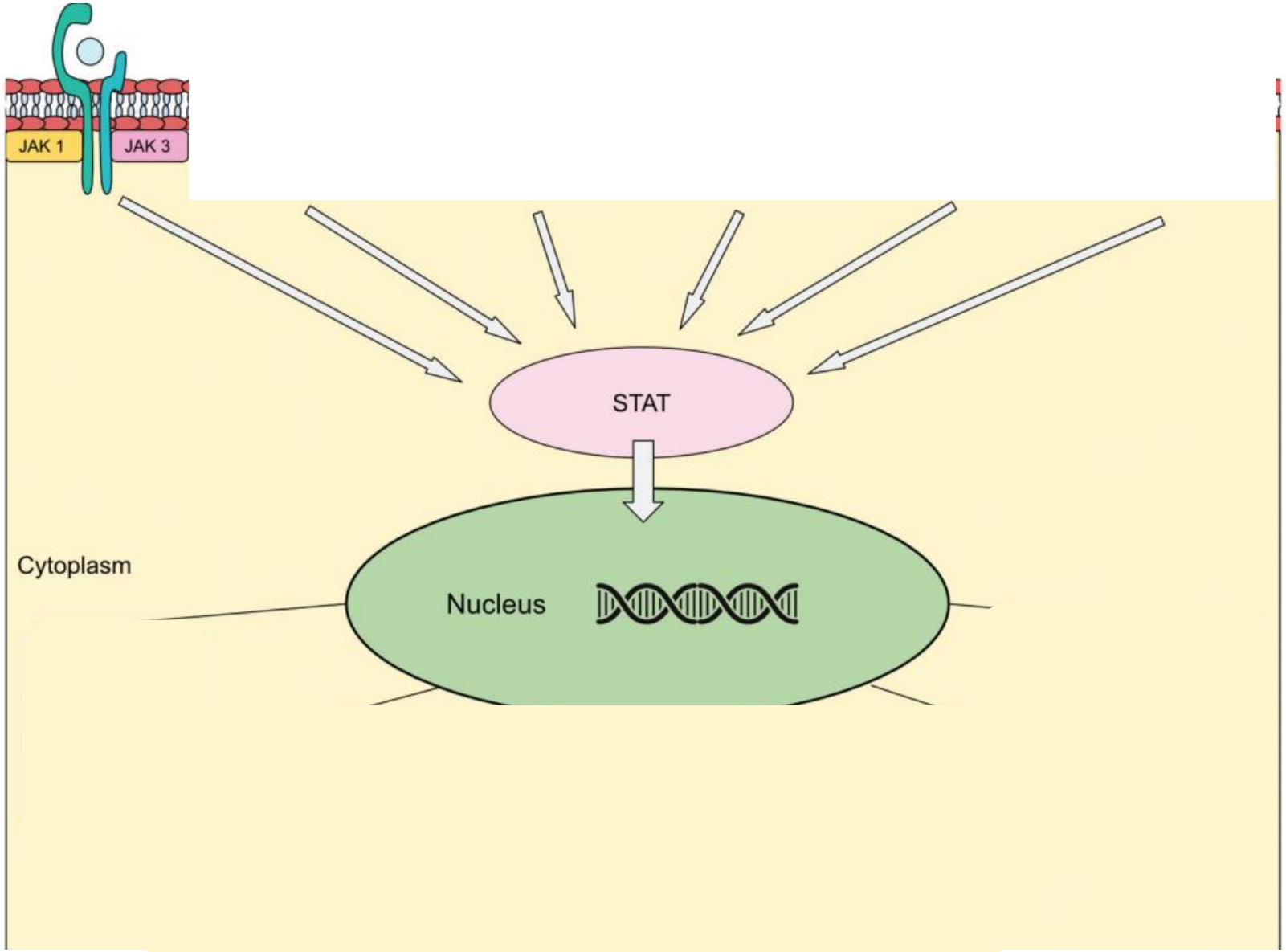
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=a
RCP consultés sur le site de l'EMA en date du 8 mars 2024
MICI, maladie inflammatoire chronique de l'intestin; MTX, méthotrexate; RCH, rectocolite hémorragique; UPA, upadacitinib; USTEK, ustekinumab; VEDO, vedolizumab
Anti-IL 23 non remboursés en France à ce jour dans les MICI

MOLÉCULES DISPONIBLES DANS LES MICI EN 2025

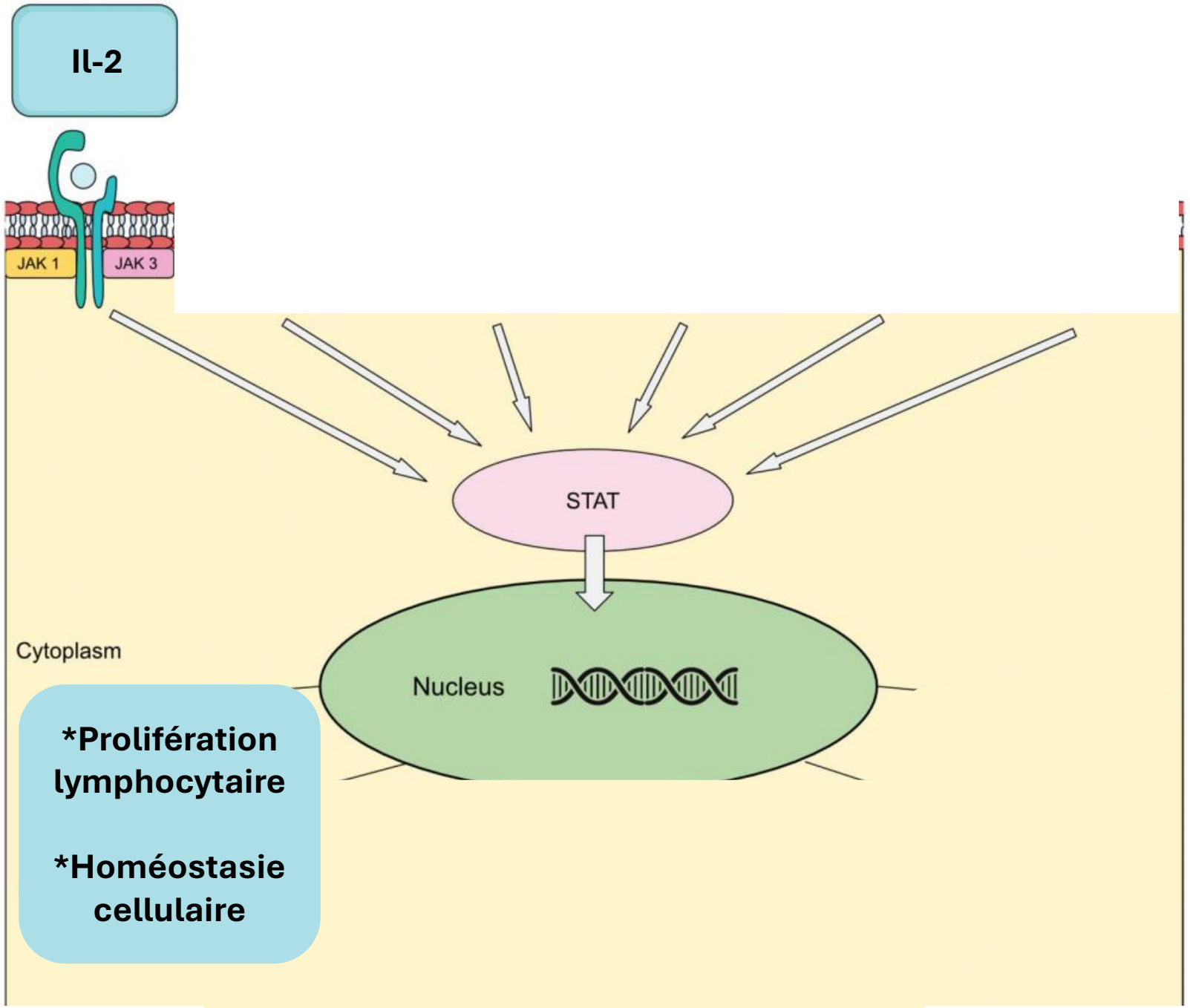


https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=a
RCP consultés sur le site de l'EMA en date du 8 mars 2024
MICI, maladie inflammatoire chronique de l'intestin; MTX, méthotrexate; RCH, rectocolite hémorragique; UPA, upadacitinib; USTEK, ustekinumab; VEDO, vedolizumab
Anti-IL 23 non remboursés en France à ce jour dans les MICI

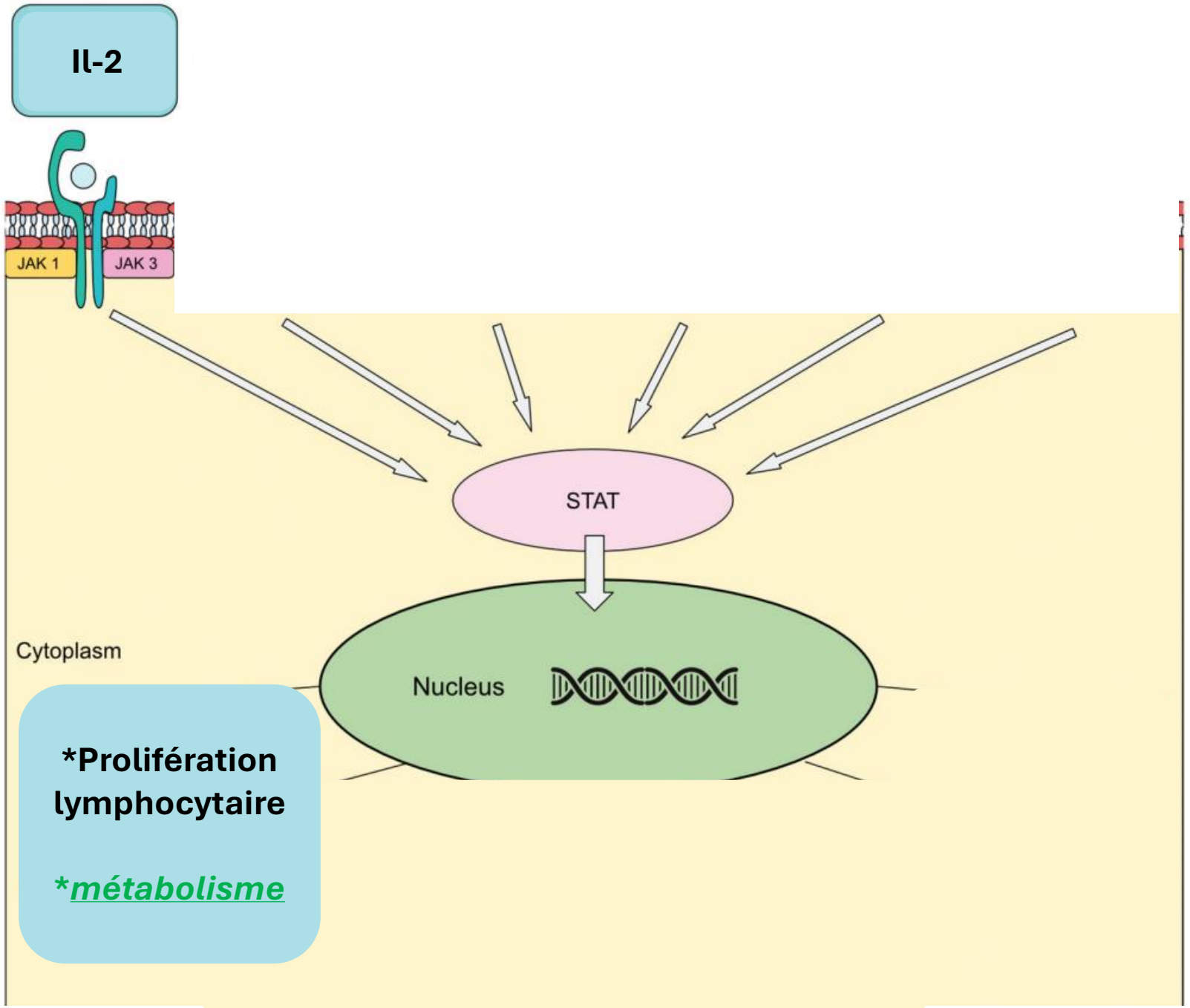
Singularités précliniques-Physiopathologie



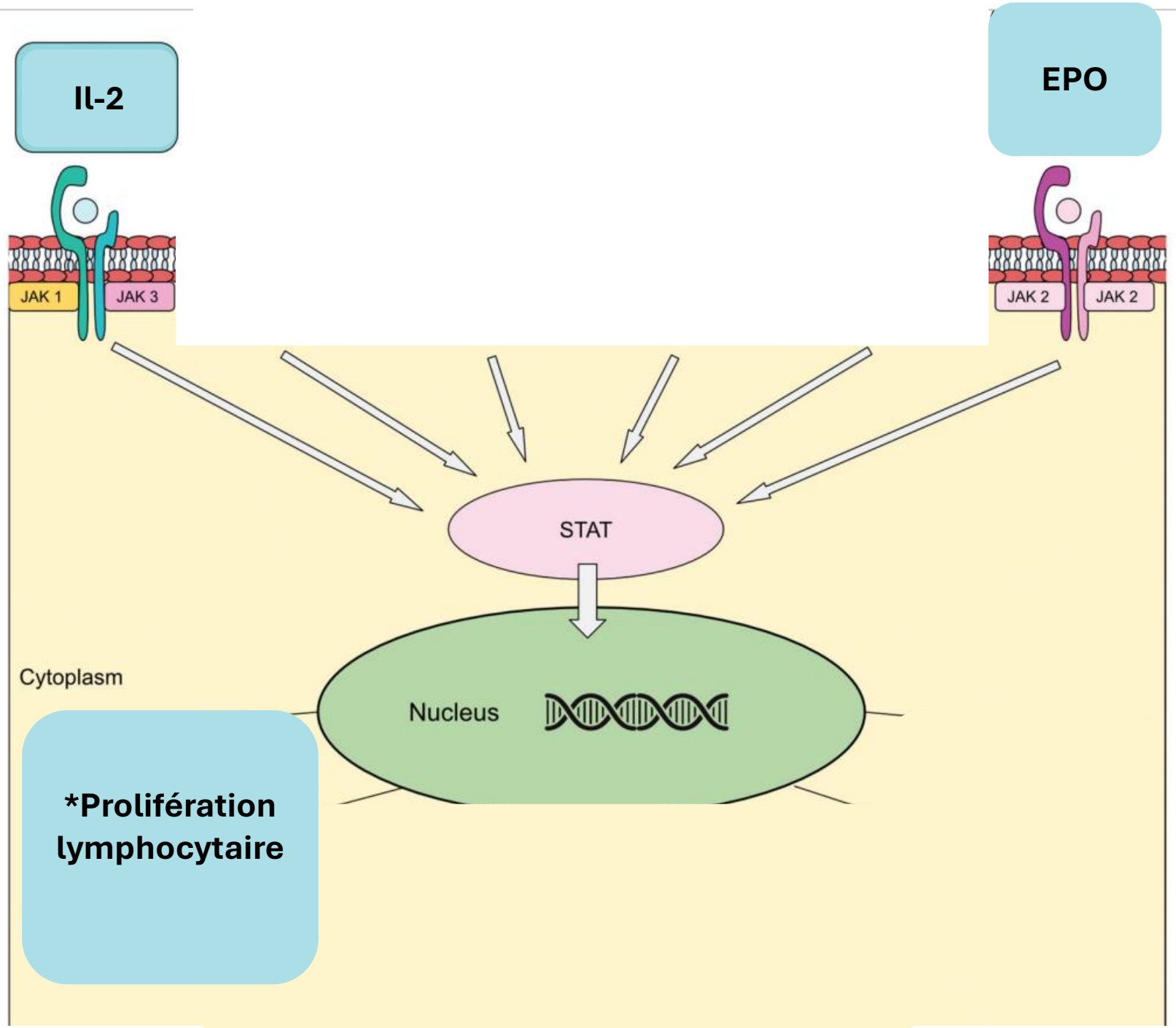
EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931



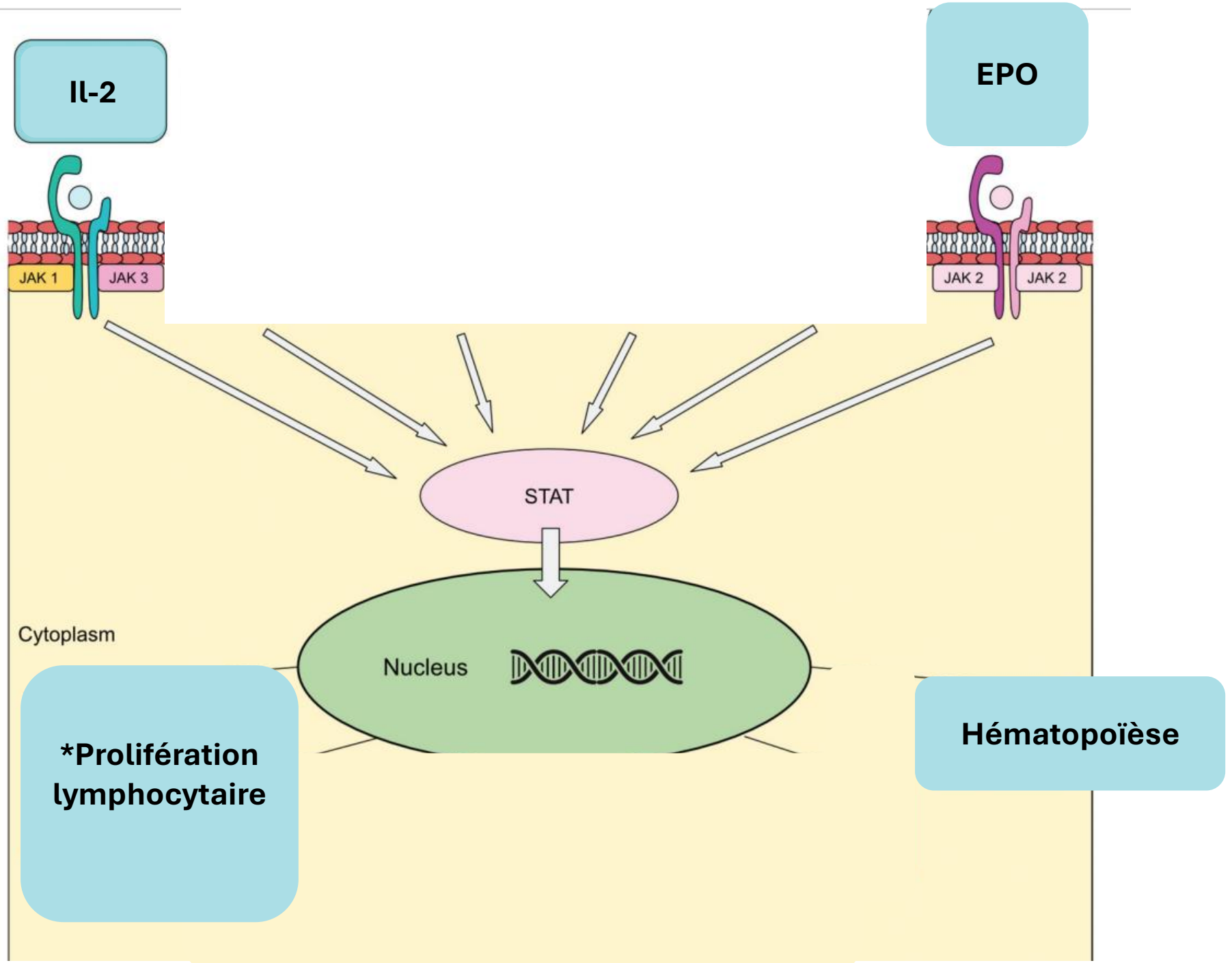
EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931



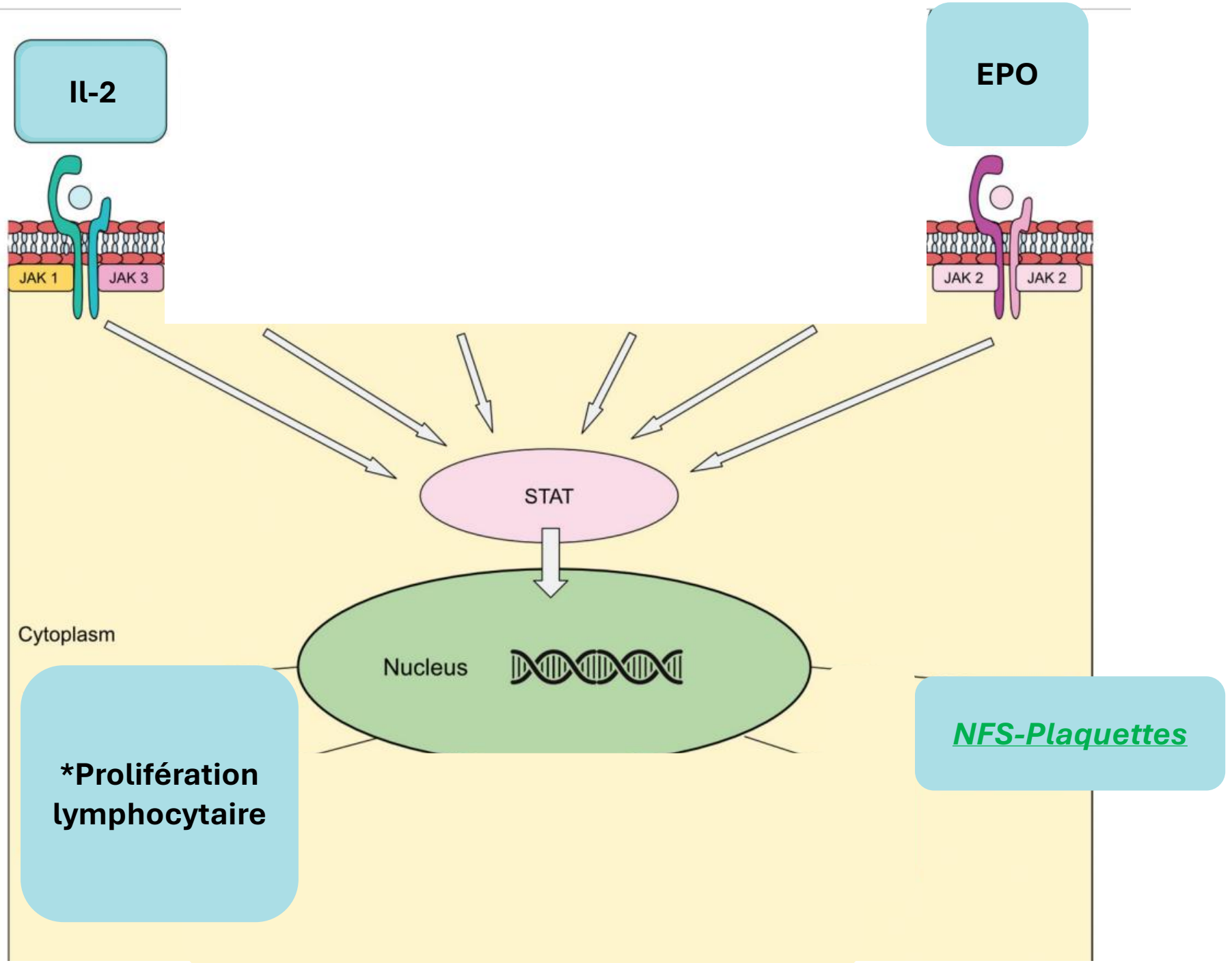
EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931



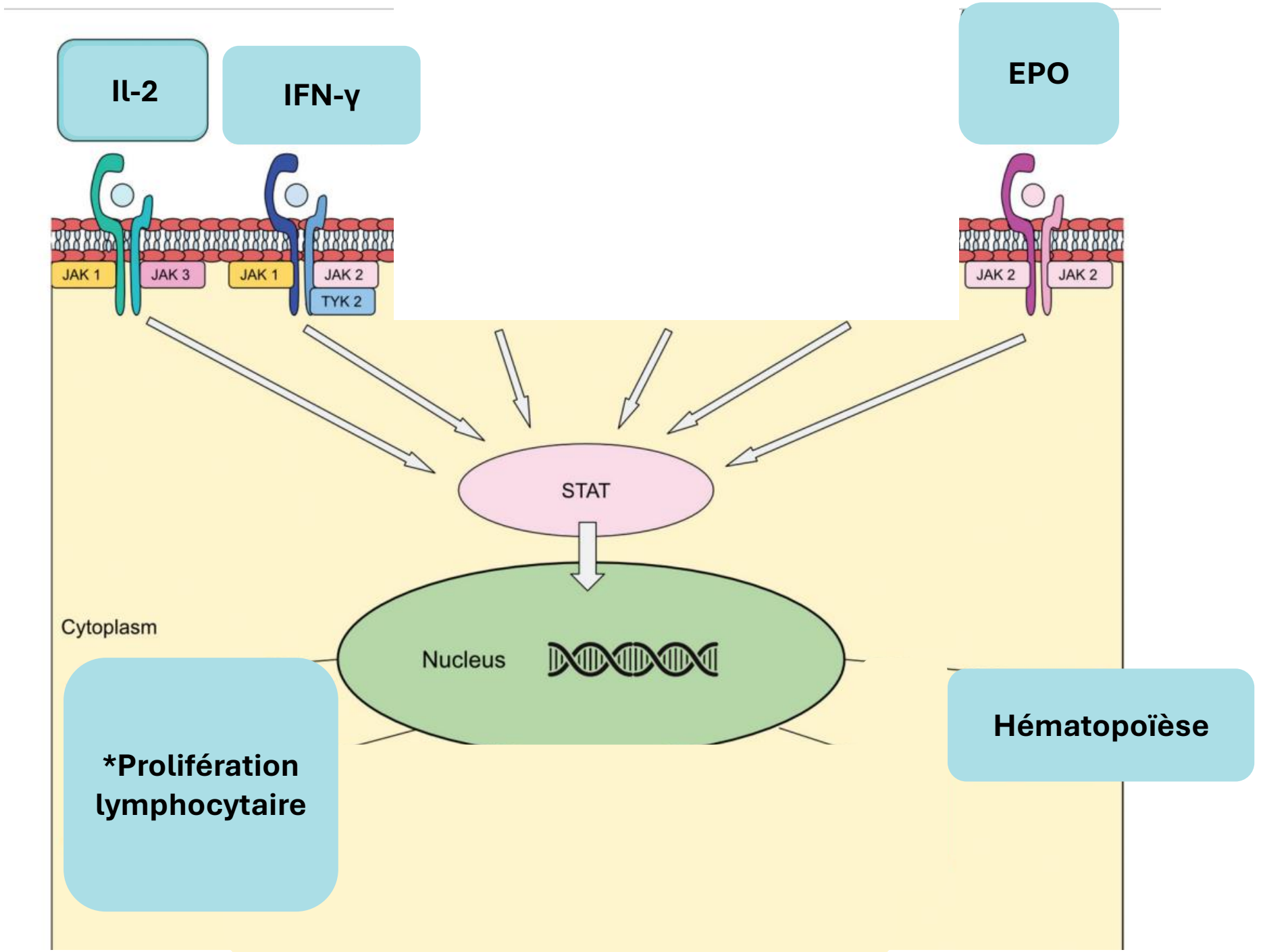
EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931



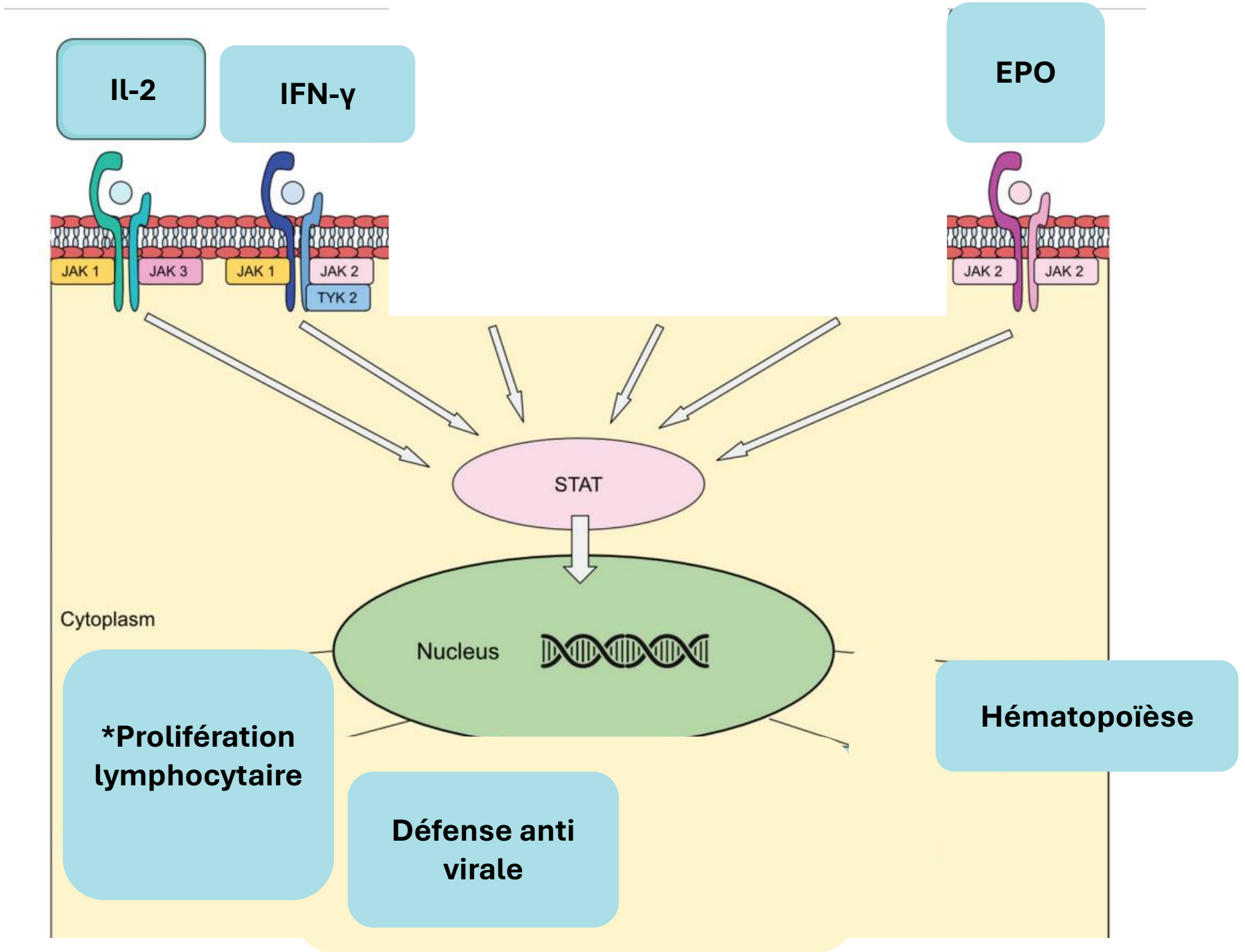
EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931



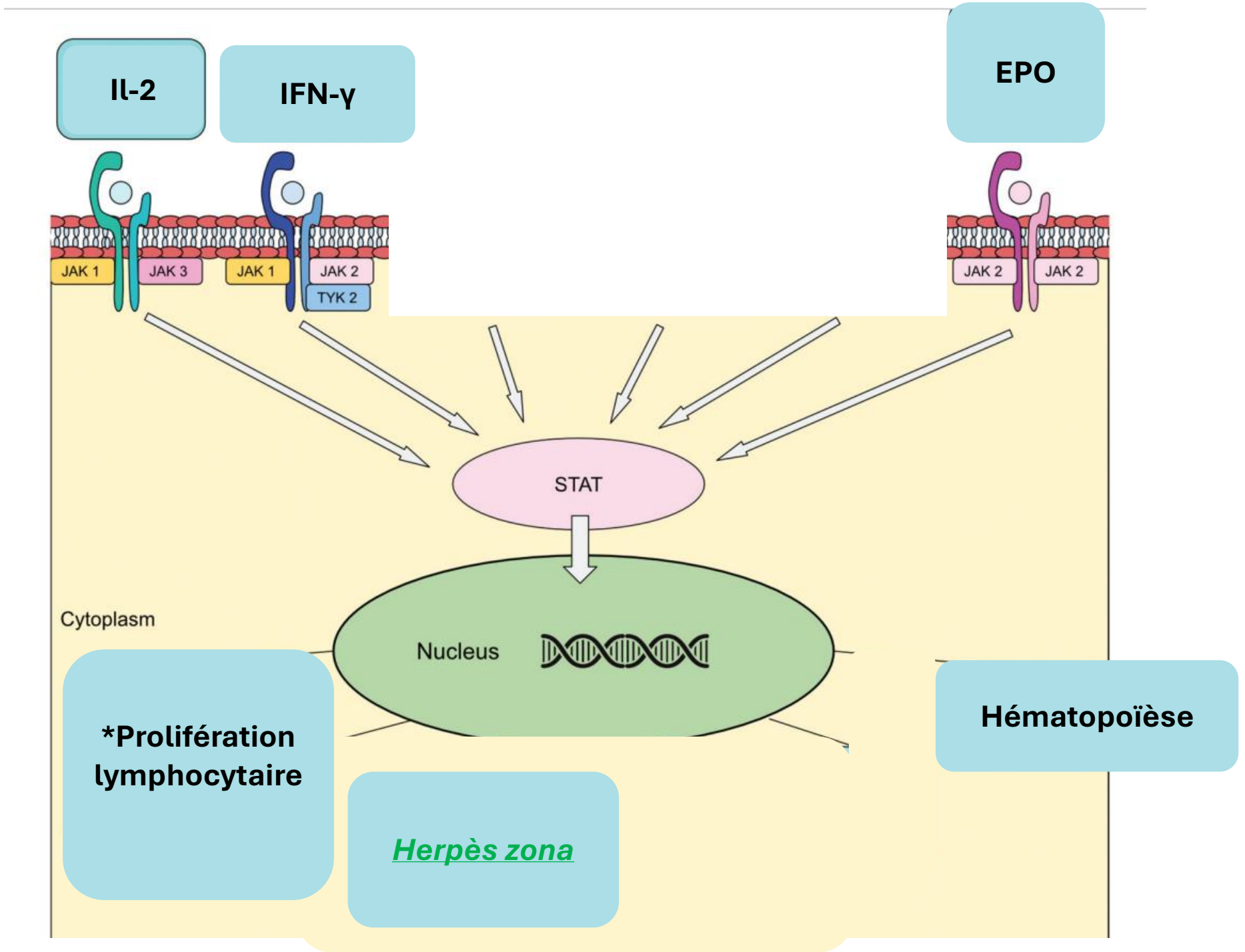
EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931



EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931



EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931



EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2023, VOL. 24, NO. 7, 849–861
https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2200931

Singularités précliniques-Pharmacologie

	TOFACITINIB	UPADACITINIB	FILGOTINIB
T_{max}	0,5-1 h	1-2 h	1-3 h
Demi-vie	3 h	4 h	5-6 h
Métabolisme	65 % Foie (CYP_{3A4} & CYP_{2C19})	34 % Foie (CYP_{3A4} & CYP_{2D6})	Intestin (CES2 ++) Foie (CES1)
Elimination	Urines (80 %) Selles (20 %)	Urines (43 %) Selles (53 %)	Urines (> 80 %)

CYP : cytochrome ; CES : carboxy-estérase ; JAK : Janus Kinase ; T_{max} : temps d'atteinte de la concentration maximale

Lefevre PLC, Vande Casteele N. J Crohns Colitis 2020;14(Supplement_2):S725-S736.
Meng A, et al. Br J Clin Pharmacol 2022;88(7):3211-3221.
Résumé des Caractéristiques du Produit du tofacitinib, disponible sur le site de l'ANSM
Résumé des Caractéristiques du Produit du filgotinib, disponible sur le site de l'ANSM
Résumé des Caractéristiques du Produit de l'upadacitinib, disponible sur le site de l'ANSM.
Présenté lors des JFHOD – 14 au 17 mars 2024 Paris

Singularités précliniques-Pharmacologie

	TOFACITINIB	UPADACITINIB	FILGOTINIB
T_{max}	0,5-1 h	1-2 h	1-3 h
Demi-vie	**3 h**	**4 h**	**5-6 h**
Métabolisme	65 % Foie (CYP_{3A4} & CYP_{2C19})	34 % Foie (CYP_{3A4} & CYP_{2D6})	Intestin (CES2 ++) Foie (CES1)
Elimination	Urines (80 %) Selles (20 %)	Urines (43 %) Selles (53 %)	Urines (> 80 %)

DEMI-VIE COURTE
****Effets Indésirables***
****chirurgie programmée***

CYP : cytochrome ; CES : carboxy-estérase ; JAK : Janus Kinase ; T_{max} : temps d'atteinte de la concentration maximale

Lefevre PLC, Vande Casteele N. J Crohns Colitis 2020;14(Supplement_2):S725-S736.
Meng A, et al. Br J Clin Pharmacol 2022;88(7):3211-3221.
Résumé des Caractéristiques du Produit du tofacitinib, disponible sur le site de l'ANSM
Résumé des Caractéristiques du Produit du filgotinib, disponible sur le site de l'ANSM
Résumé des Caractéristiques du Produit de l'upadacitinib, disponible sur le site de l'ANSM.
Présenté lors des JFHOD – 14 au 17 mars 2024 Paris

Singularités précliniques-Pharmacologie

	TOFACITINIB	UPADACITINIB	FILGOTINIB
T_{max}	0,5-1 h	1-2 h	1-3 h
Demi-vie	3 h	4 h	5-6 h
Métabolisme	65 % **Foie (CYP_{3A4} & CYP_{2C19})**	34 % **Foie (CYP_{3A4} & CYP_{2D6})**	Intestin (CES2 ++) Foie (CES1)
Elimination	Urines (80 %) Selles (20 %)	Urines (43 %) Selles (53 %)	Urines (> 80 %)

Interactions Médicamenteuses

CYP : cytochrome ; CES : carboxy-estérase ; JAK : Janus Kinase ; T_{max} : temps d'atteinte de la concentration maximale

Lefevre PLC, Vande Casteele N. J Crohns Colitis 2020;14(Supplement_2):S725-S736.
Meng A, et al. Br J Clin Pharmacol 2022;88(7):3211-3221.
Résumé des Caractéristiques du Produit du tofacitinib, disponible sur le site de l'ANSM
Résumé des Caractéristiques du Produit du filgotinib, disponible sur le site de l'ANSM
Résumé des Caractéristiques du Produit de l'upadacitinib, disponible sur le site de l'ANSM.
Présenté lors des JFHOD – 14 au 17 mars 2024 Paris

Singularités précliniques-Pharmacologie

Le **filgotinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

	TOFACITINIB	UPADACITINIB	FILGOTINIB
T_{max}	0,5-1 h	1-2 h	1-3 h
Demi-vie	3 h	4 h	5-6 h
Métabolisme	65 % **Foie (CYP_{3A4} & CYP_{2C19})**	34 % **Foie (CYP_{3A4} & CYP_{2D6})**	**Intestin (CES2 ++)** Foie (CES1)
Elimination	Urines (80 %) Selles (20 %)	Urines (43 %) Selles (53 %)	Urines (> 80 %)

0 Interactions Médicamenteuses

CYP : cytochrome ; CES : carboxy-estérase ; JAK : Janus Kinase ; T_{max} : temps d'atteinte de la concentration maximale

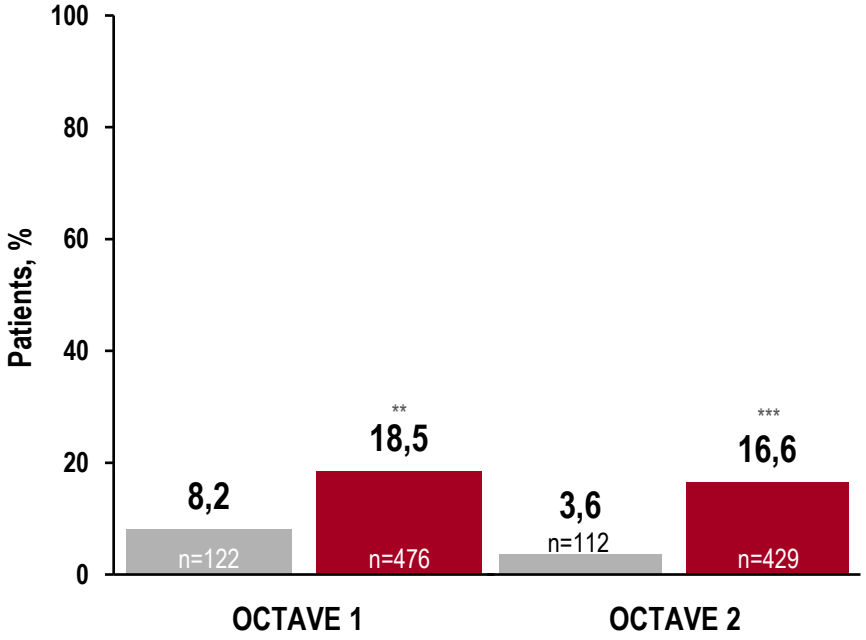
Lefevre PLC, Vande Casteele N. J Crohns Colitis 2020;14(Supplement_2):S725-S736.
Meng A, et al. Br J Clin Pharmacol 2022;88(7):3211-3221.
Résumé des Caractéristiques du Produit du tofacitinib, disponible sur le site de l'ANSM
Résumé des Caractéristiques du Produit du filgotinib, disponible sur le site de l'ANSM
Résumé des Caractéristiques du Produit de l'upadacitinib, disponible sur le site de l'ANSM.
Présenté lors des JFHOD – 14 au 17 mars 2024 Paris

Singularités cliniques: efficacité RCH

Le **tofacitinib** est un inhibiteur pan-JAK

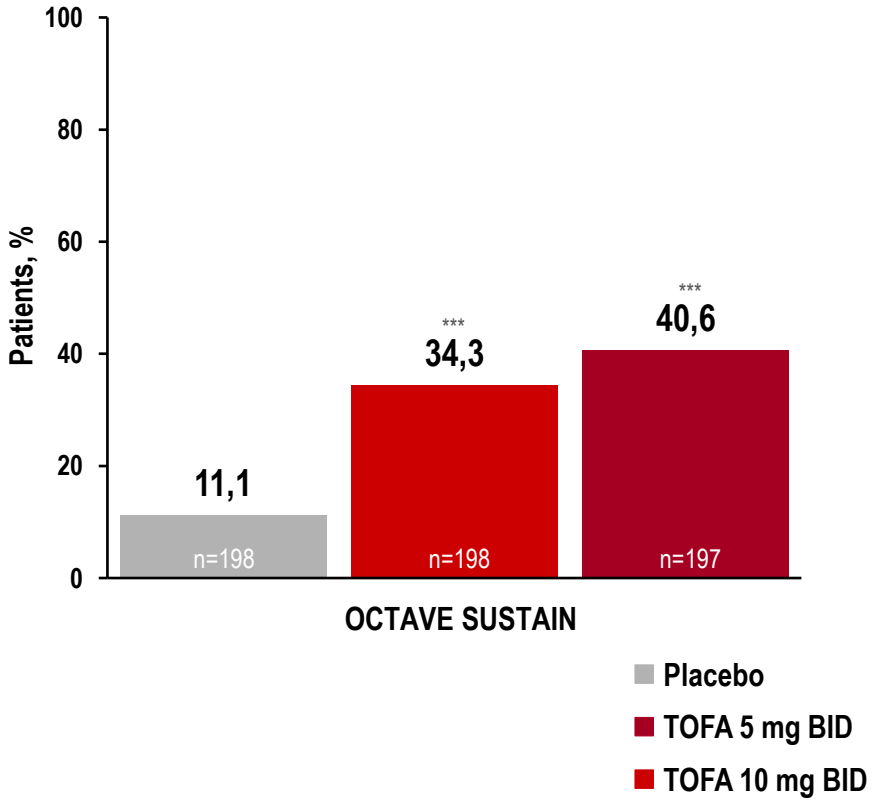
JAK 3 > JAK 1 > JAK 2

Critère primaire (S8)
Rémission Clinique selon score Mayo total



~ 60% des patients sous TOFA 10 mg BID étaient des répondeurs cliniques à la fin de l'induction

Critère primaire (S52)
Rémission Clinique selon score Mayo total



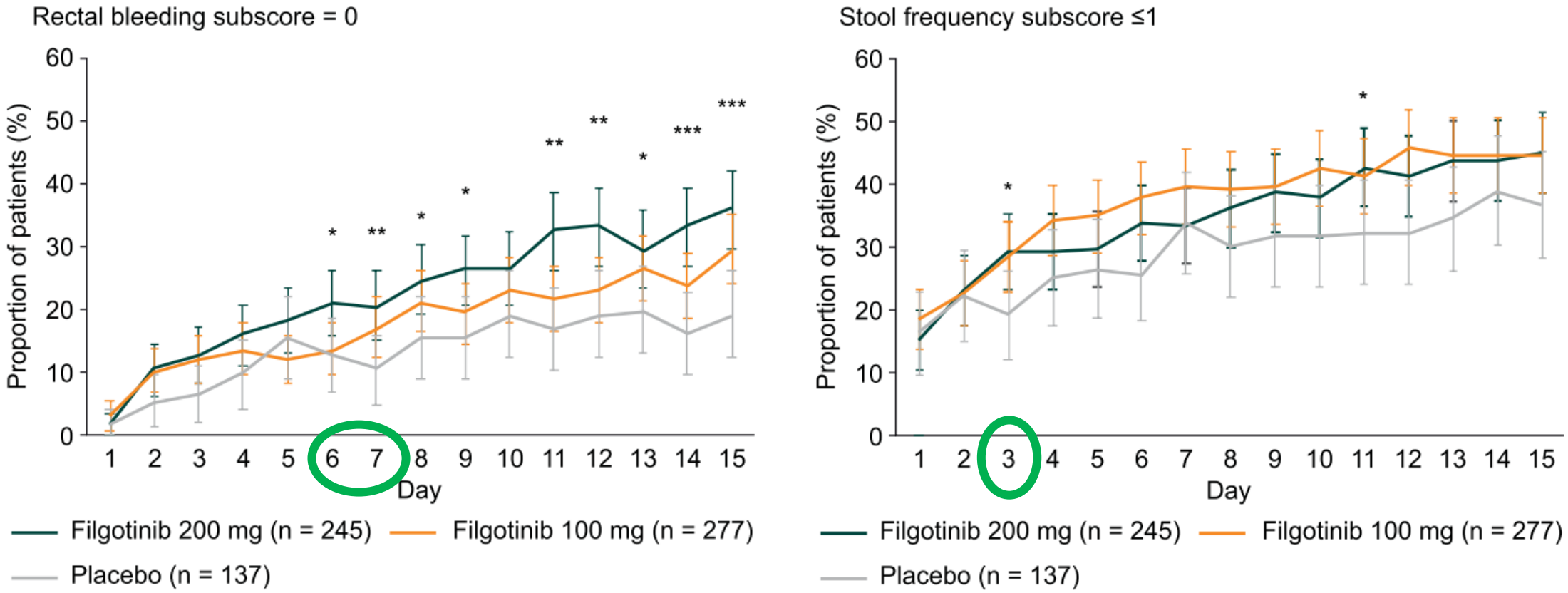
Rémission Clinique : score Mayo ≤2 sans aucun sous score >1 ou un RBS de 0 ;
Réponse clinique : Diminution du score Mayo total depuis baseline de ≥3 points et ≥30%, avec une diminution du RBS de ≥1 ou RBS absolu ≤1

p<0.01, ***p<0.001 *vs* PBO. **BID, 2/j; **RBS**, sous-score de saignement rectal; **TOFA**, tofacitinib

Sandborn WJ, *et al. N Engl J Med*. 2017

Singularités cliniques: *rapidité d'action*

Le **filgotinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)



*$P < 0.05$, **$P < 0.01$, ***$P < 0.001$, ****$P < 0.0001$ filgotinib 200 mg vs placebo.

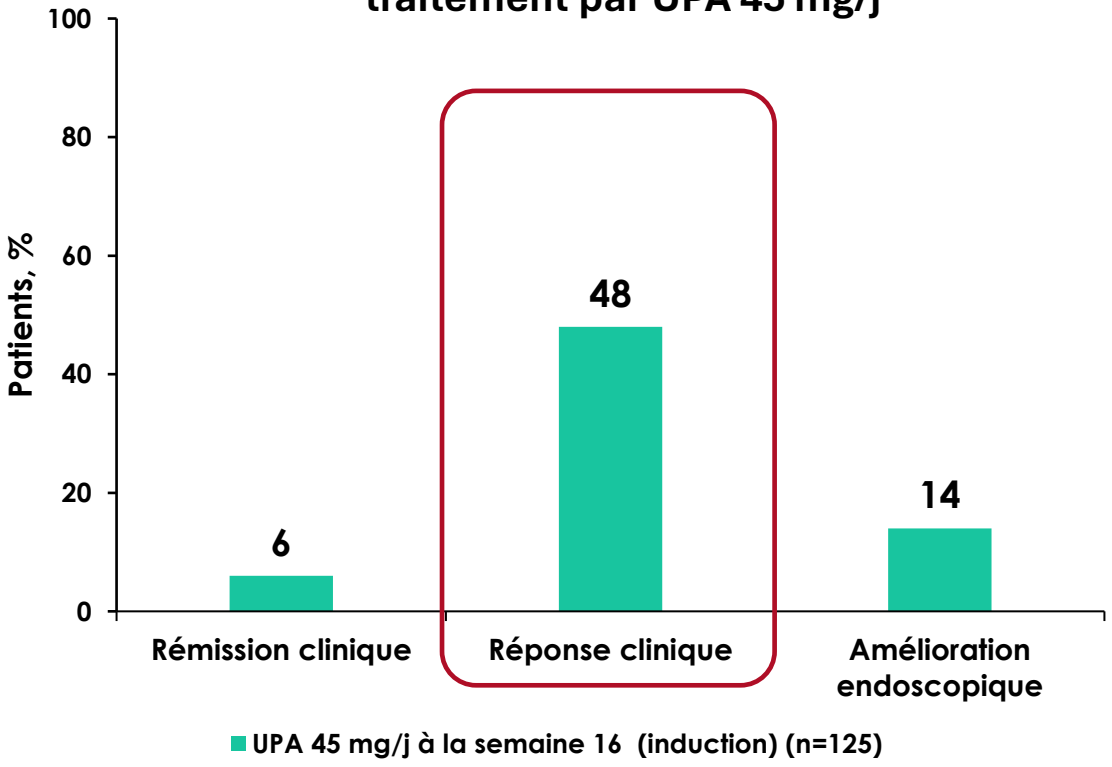
Am J Gastroenterol 2023;118:138–147. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001979

Singularités cliniques: répondeurs lents

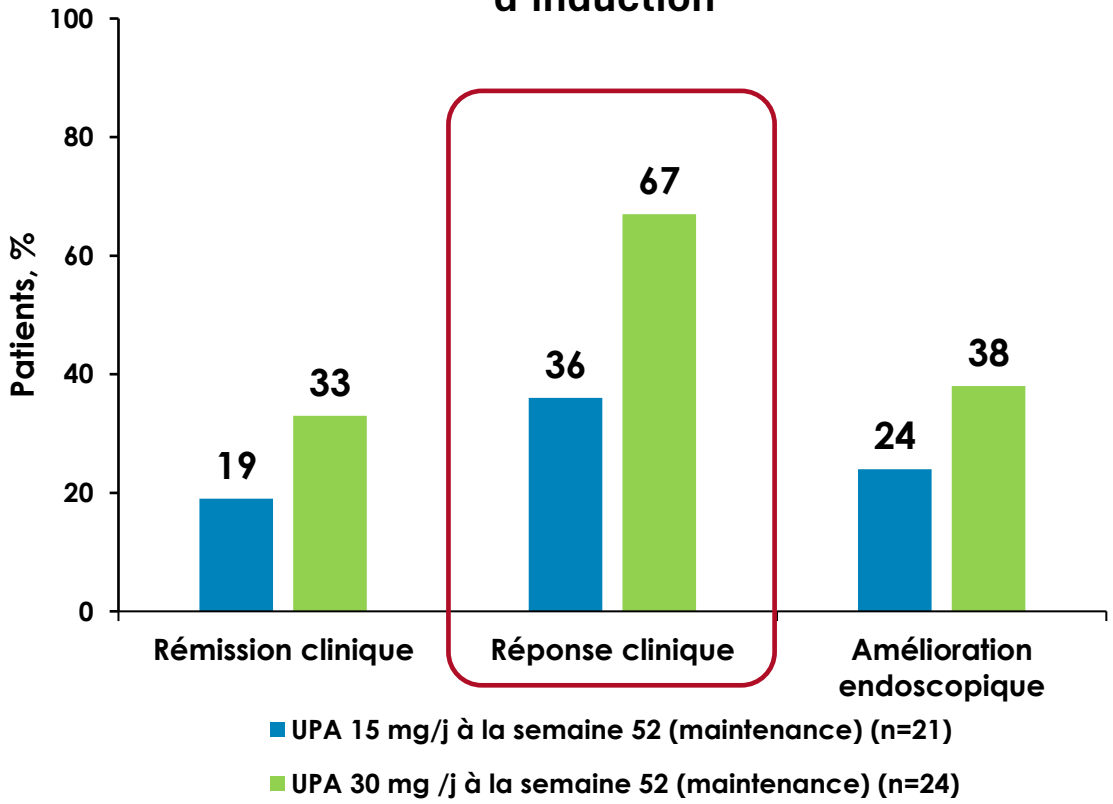
L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

induction prolongée upadacitinib 45 mg/j à S16 chez non-répondeurs à 8 semaines

Efficacité prolongement induction à S16 de traitement par UPA 45 mg/j



Efficacité à S 52 des patients ayant eu 16 semaines d'induction

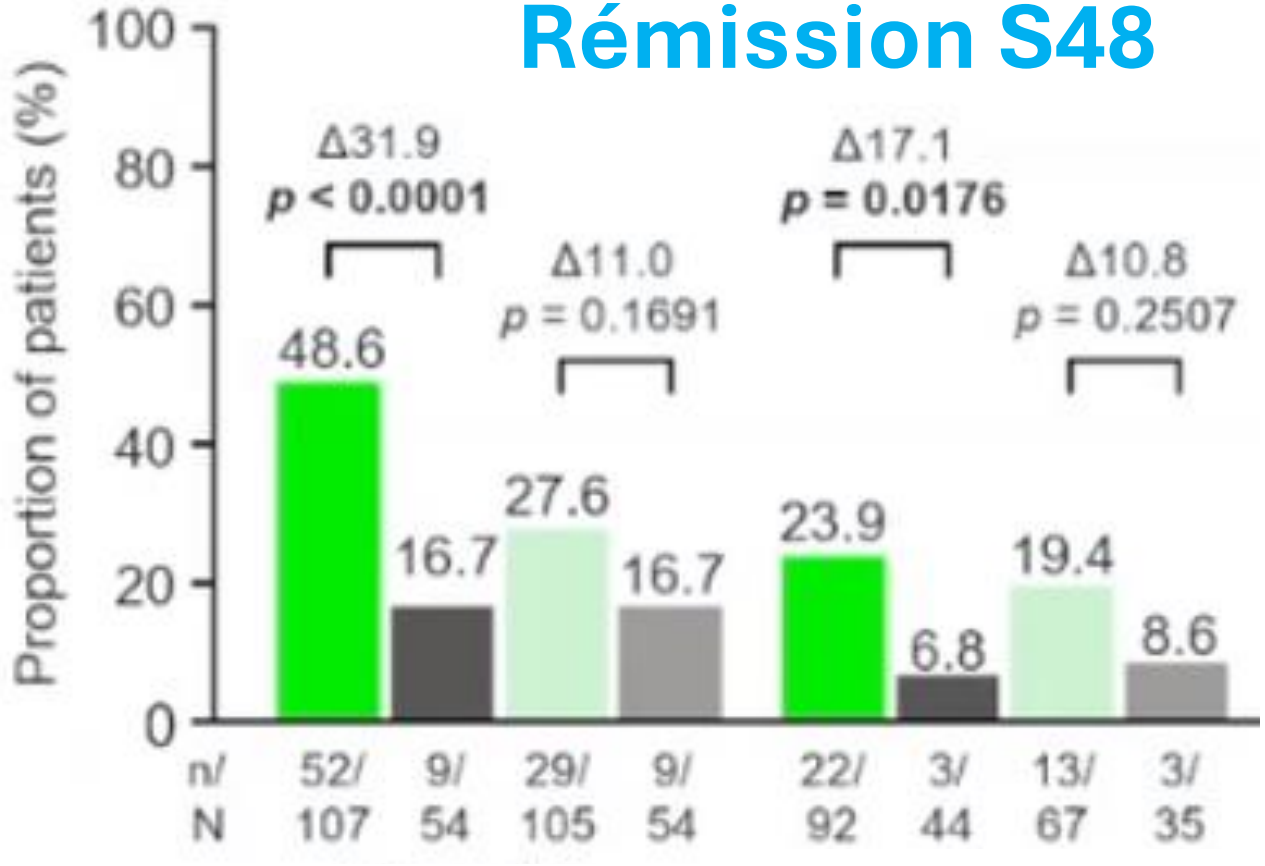


Vermeire S, *et al,* ECCO 2022, DOP41

Le **filgotinib** est
un inhibiteur sélectif de
la Janus Kinase 1 (JAK1)

Singularités cliniques: constance

Rémission S48



Bio-Naïf

Échec de Biothérapie

ueg week VIRTUAL 2021

Efficacy of filgotinib in patients with ulcerative colitis by line of therapy in the phase 2b/3 SELECTION trial

Iris Dotan,[1,2] Laurent Peyrin-Biroulet,[3] Toshifumi Hibi,[4] Virginia Taliadouros,[5] Alessandra Oortwijn,[5] Jie Zhang,[6] Jeremy Hsieh,[6] Brian Feagan[7,8]

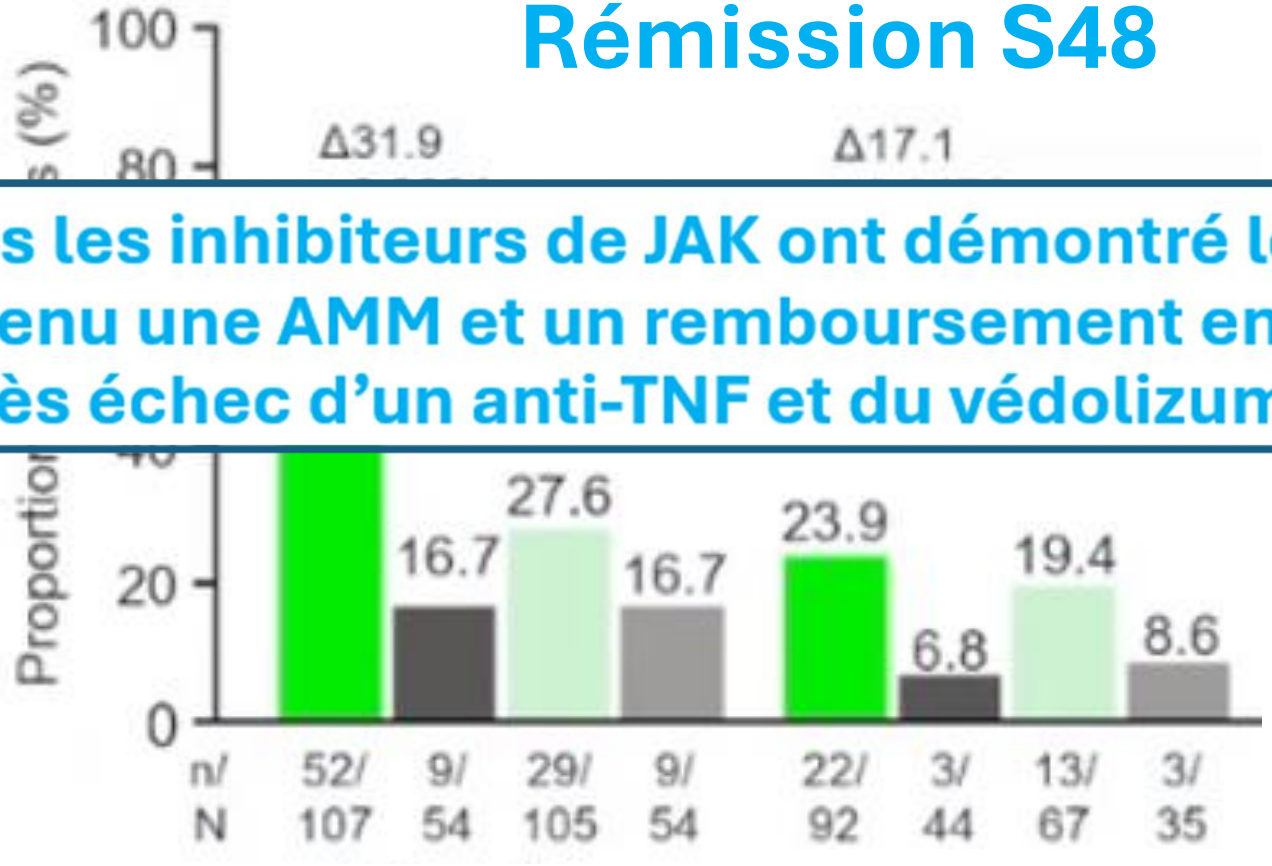
[1]Division of Gastroenterology, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel; [2]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; [3]Inflammatory Bowel Disease Unit, Nancy University Hospital, Nancy, France; [4]Center for Advanced IBD Research and Treatment, Kitasato University Kitasato Institute Hospital, Tokyo, Japan; [5]Galapagos NV, Leiden, Netherlands; [6]Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA; [7]Alimentiv Inc., London, ON, Canada; [8]Western University, London, ON, Canada
*Sally Zhao (Gilead Sciences Inc.) is an author on the corresponding abstract
Funding: Gilead Sciences Inc.

Le **filgotinib** est
un inhibiteur sélectif de
la Janus Kinase 1 (JAK1)

Singularités cliniques: constance

Rémission S48

Tous les inhibiteurs de JAK ont démontré leur efficacité dans la RCH, et ont obtenu une AMM et un remboursement en troisième ligne de biothérapie après échec d'un anti-TNF et du védolizumab



Bio-Naïf

Échec de Biothérapie

ueg week VIRTUAL 2021

Efficacy of filgotinib in patients with ulcerative colitis by line of therapy in the phase 2b/3 SELECTION trial

Iris Dotan,[1,2] Laurent Peyrin-Biroulet,[3] Toshifumi Hibi,[4] Virginia Taliadouros,[5] Alessandra Oortwijn,[5] Jie Zhang,[6] Jeremy Hsieh,[6] Brian Feagan[7,8]

[1]Division of Gastroenterology, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel; [2]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; [3]Inflammatory Bowel Disease Unit, Nancy University Hospital, Nancy, France; [4]Center for Advanced IBD Research and Treatment, Kitasato University Kitasato Institute Hospital, Tokyo, Japan; [5]Galapagos NV, Leiden, Netherlands; [6]Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA; [7]Alimentiv Inc., London, ON, Canada; [8]Western University, London, ON, Canada

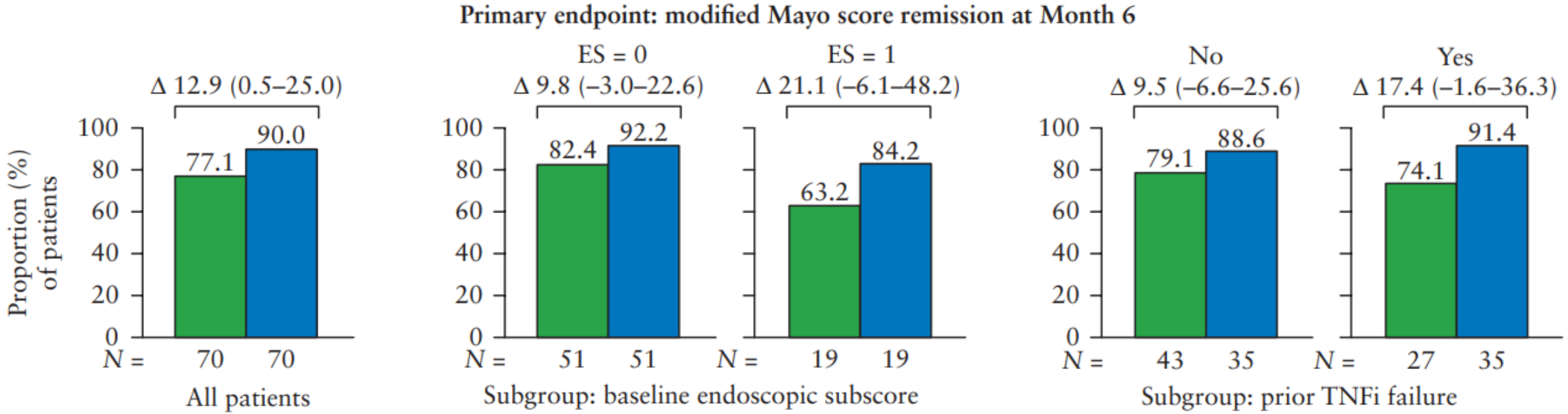
*Sally Zhao (Gilead Sciences Inc.) is an author on the corresponding abstract

Funding: Gilead Sciences Inc.

Le **tofacitinib** est un inhibiteur pan-JAK

JAK 3 > JAK 1 > JAK 2

Singularités cliniques: désescalade de dose



Tofacitinib 10 mg BID (*N* = 70)

Tofacitinib 5 mg BID (*N* = 70)

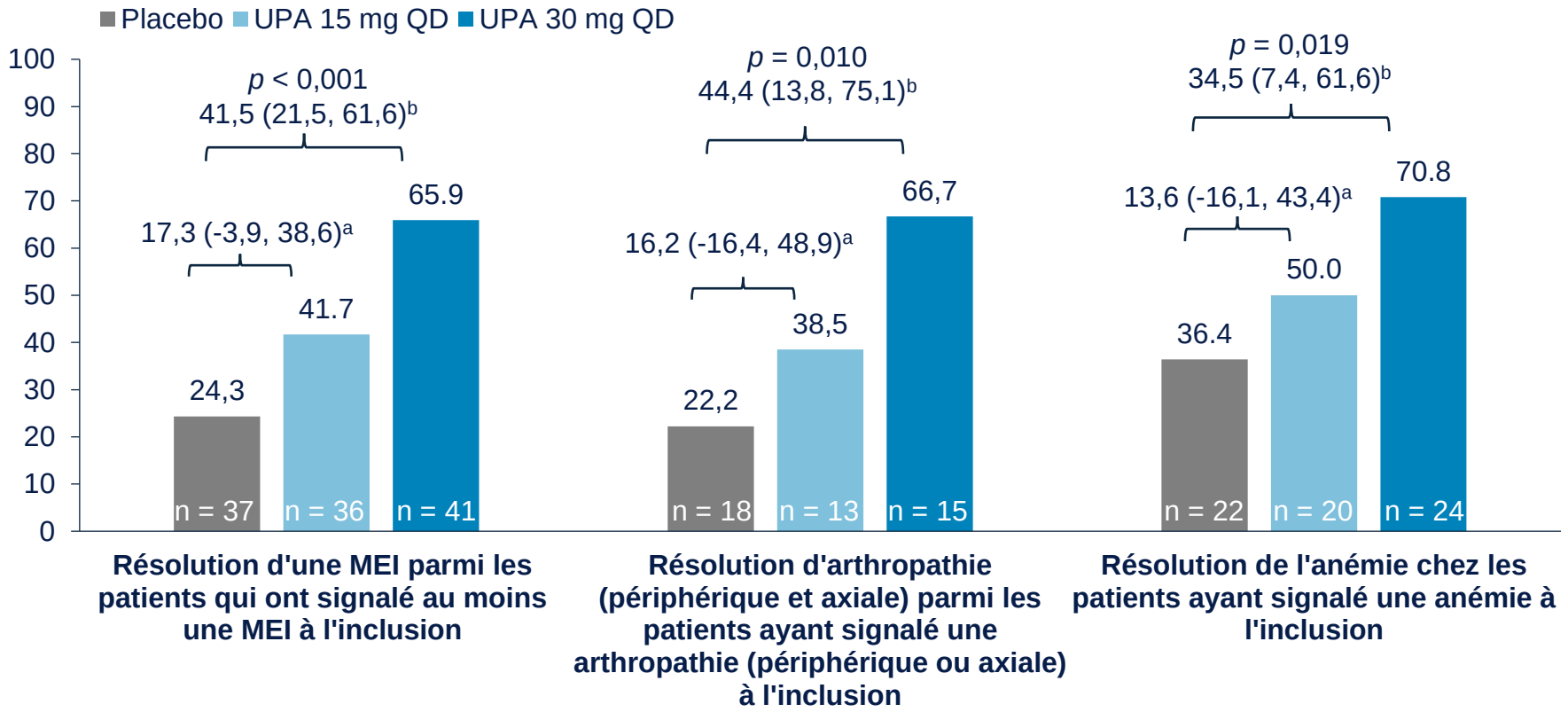
Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 1130–1141
doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa249

Singularités cliniques:

L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

Manifestations extra-intestinales

Étude d'entretien (S52)



Résolution d'une MEI parmi les patients qui ont signalé au moins une MEI à l'inclusion

Résolution d'arthropathie (périphérique et axiale) parmi les patients ayant signalé une arthropathie (périphérique ou axiale) à l'inclusion

Résolution de l'anémie chez les patients ayant signalé une anémie à l'inclusion

Placebo UPA 15 mg UPA 30 mg

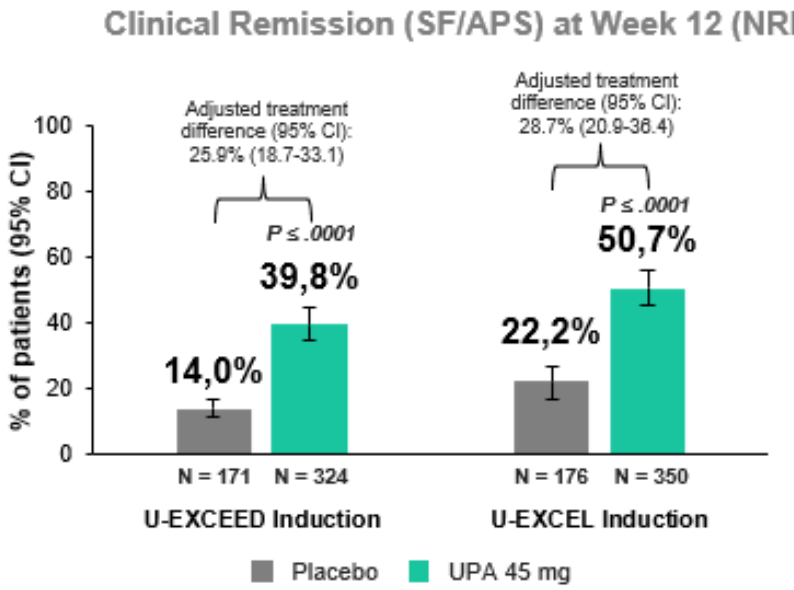
Effet du traitement par upadacitinib (UPA) sur les manifestations extra-intestinales (MEI) de la rectocolite hémorragique (RCH) modérée à sévère : résultats du programme de phase III sur l'UPA

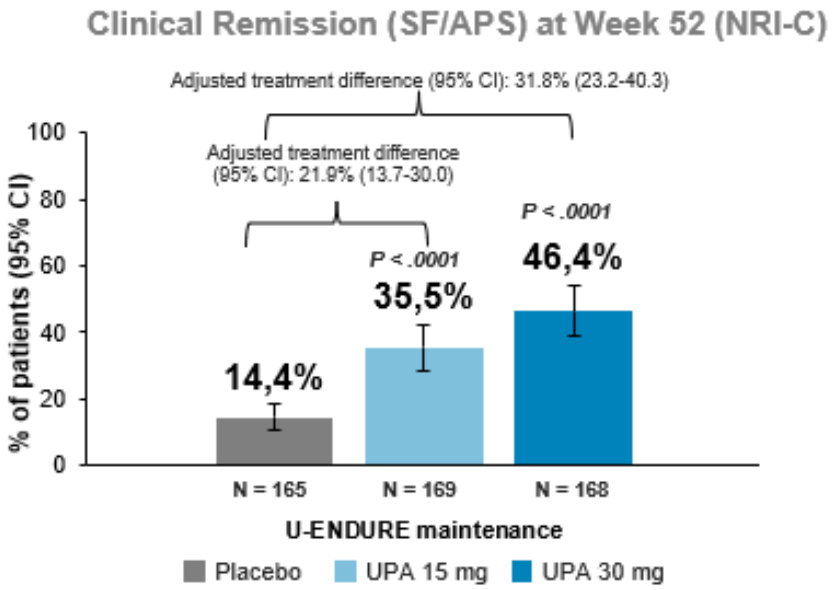
JFHOD 2023 ECCO 2022 Stéphane Nancey,* Jean-Frederic Colombel,[1] Qian Cao,[2] Subrata Ghosh,[3] Walter Reinisch,[4] Wen Zhou,[5] Dapo Ilo,[5] Lei Shu,[5] Xuan Yao,[5] David T. Rubin[6]

Singularités cliniques: efficacité MC

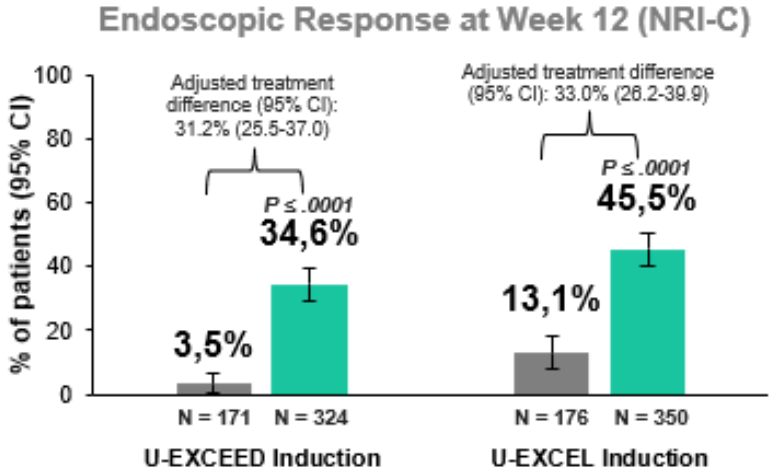
L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

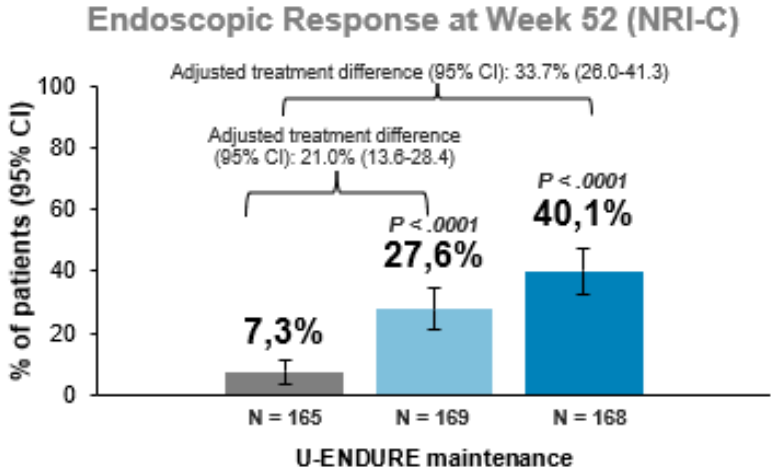
CLINIQUE





ENDOSCOPIE





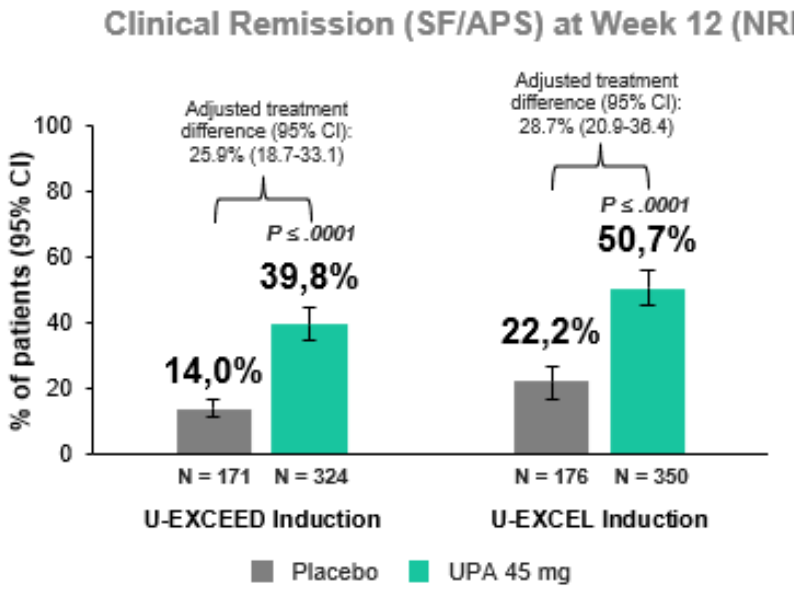
APS, abdominal pain score; CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; NRI-C, nonresponder imputation–COVID-19; SF, stool frequency; UPA, upadacitinib; wk, week.

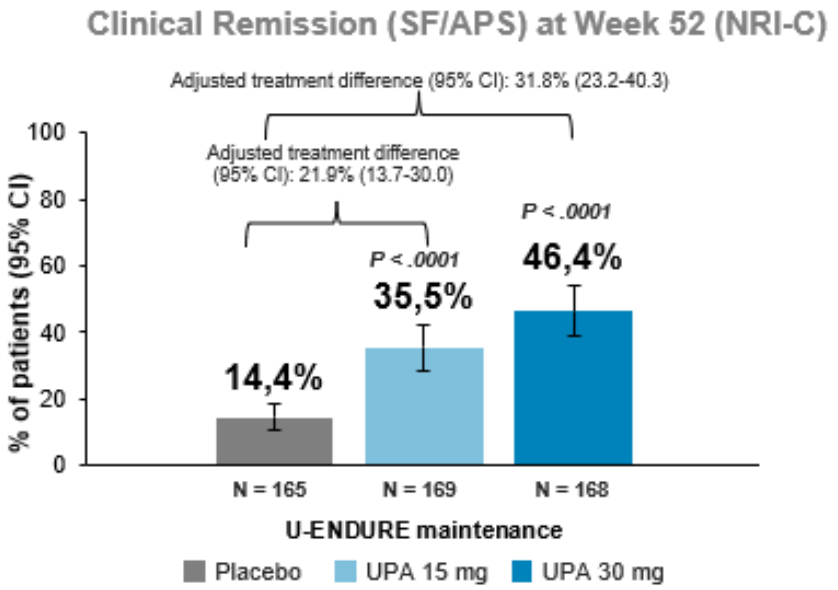
. Loftus EV Jr, et al. NEJM 2023

Singularités cliniques: efficacité MC

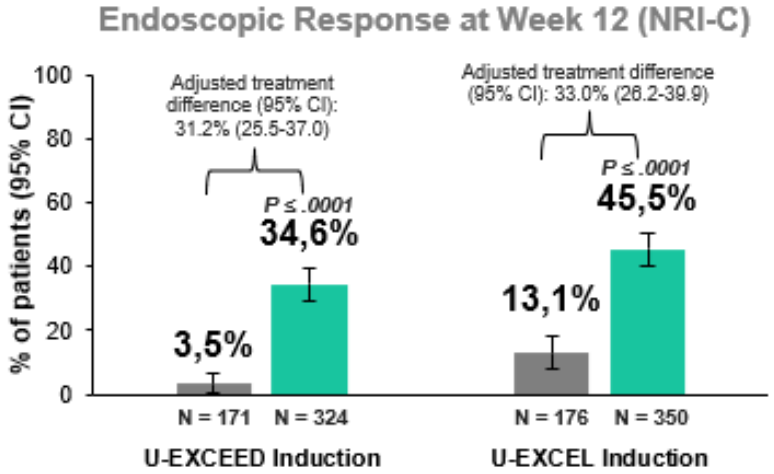
L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

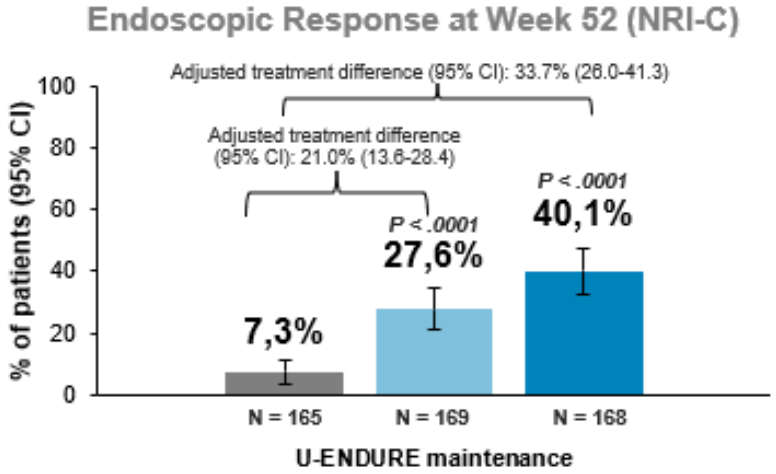
CLINIQUE





ENDOSCOPIE





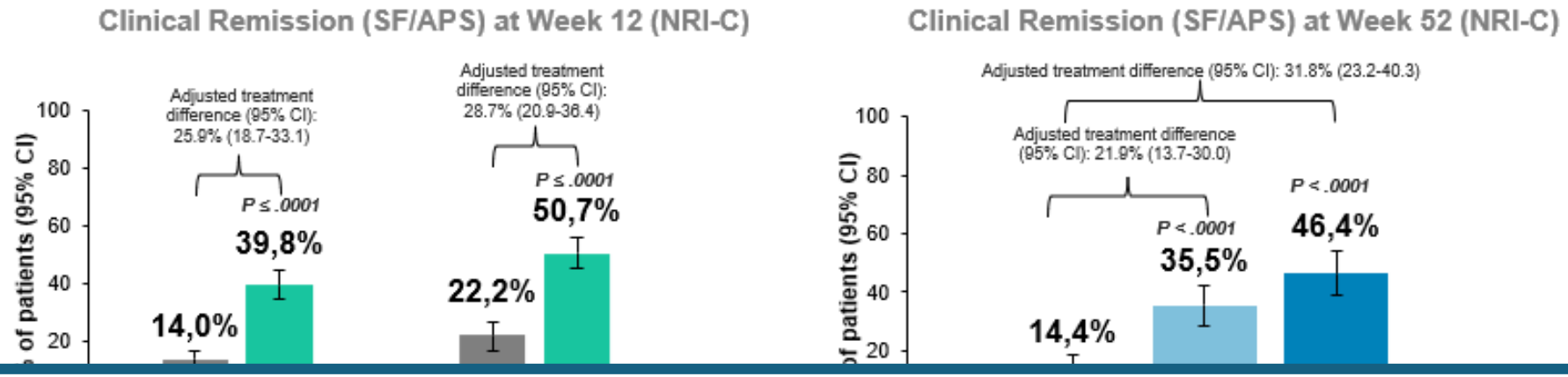
APS, abdominal pain score; CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; NRI-C, nonresponder imputation–COVID-19; SF, stool frequency; UPA, upadacitinib; wk, week.

. Loftus EV Jr, et al. NEJM 2023

Singularités cliniques: efficacité MC

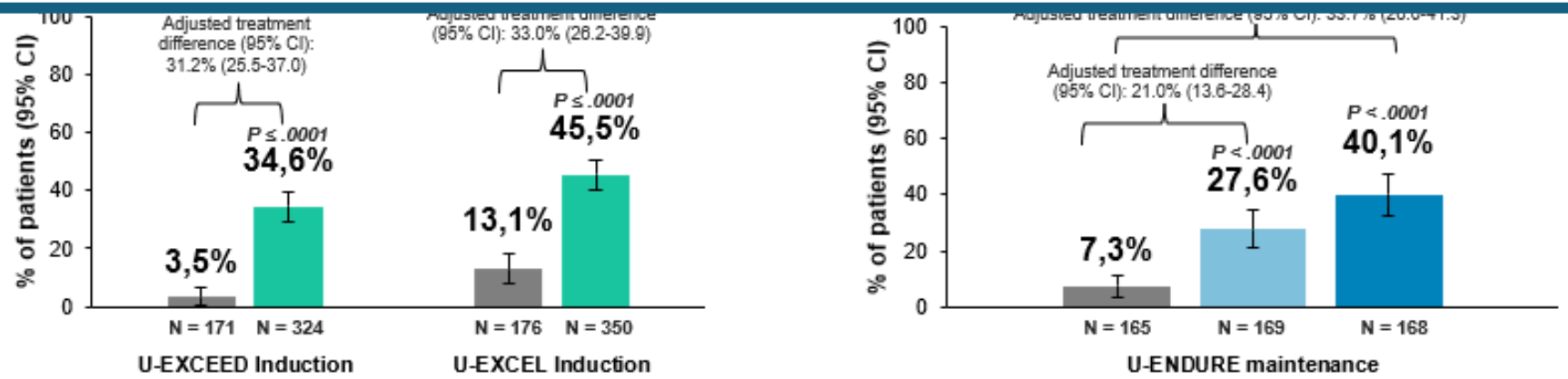
L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

CLINIQUE



Dans la MC, seul l'upadacitinib a démontré son efficacité et a obtenu une AMM et un remboursement en deuxième ligne de biothérapie après échec d'un anti-TNF

ENDOSCOPIE



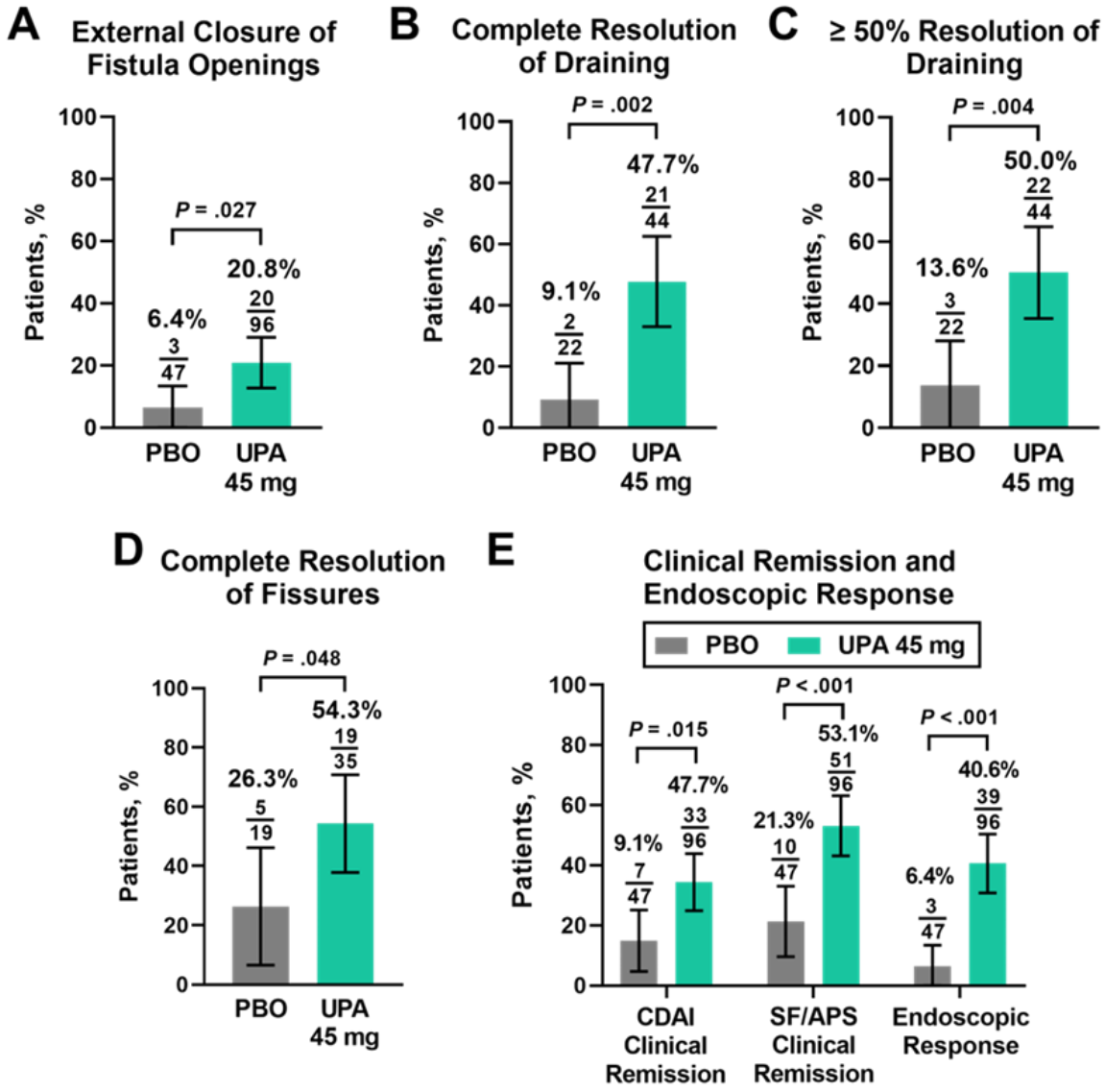
APS, abdominal pain score; CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; NRI-C, nonresponder imputation–COVID-19; SF, stool frequency; UPA, upadacitinib; wk, week.

. Loftus EV Jr, et al. NEJM 2023

Singularités cliniques: LAP !

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

Analyse *post hoc*



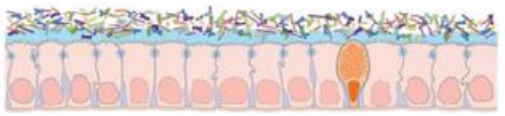
APS, abdominal pain score; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; PBO, placebo; SES-CD, Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF, stool frequency; UPA, upadacitinib. Values above bars are percent of patients and n/n.
A and E: denominators are the number of patients with fistulas at baseline. B and C: denominators are the number of patients with draining fistulas at baseline. D: denominators are the number of patients with fissures at baseline.
External Closure of Fistula Openings: patients with absence of fistulas upon routine physical examination of patients with fistulas at baseline. Complete Resolution of Draining: patients without draining fistulas upon gentle compression, in patients with draining fistulas at baseline.≥ 50% Resolution of Draining: patients with ≥ 50% reduction in the number of draining fistulas upon gentle compression, in patients with draining fistulas at baseline.CDAI Clinical Remission: CDAI < 150. SF/APS Clinical Remission: average daily very soft or liquid SF ≤ 2.8 and average daily APS ≤ 1.0 and both not greater than baseline.
Endoscopic response: decrease in SES-CD > 50% from baseline of the induction period (or for subjects with an SES-CD of 4 at baseline, at least a 2-point reduction from baseline). Data are percent of patients (95% CI).

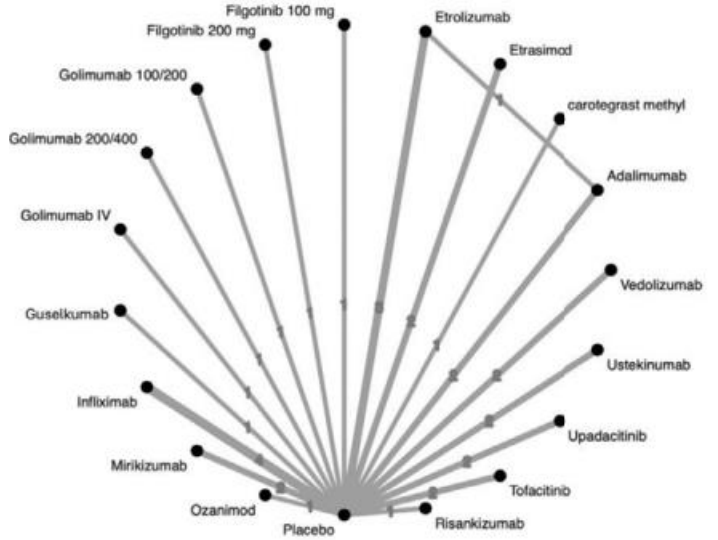
. Loftus EV Jr, et al. NEJM 2023

Positionnement et critères de choix d'un i-JAK

Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecule in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis

36 studies
Included, with 14,270 patients
with UC





Clinical Gastroenterology and Hepatology

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2025;23:250–262

L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

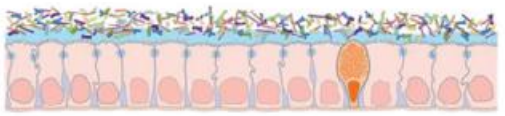
Positionnement et critères de choix d'un i-JAK

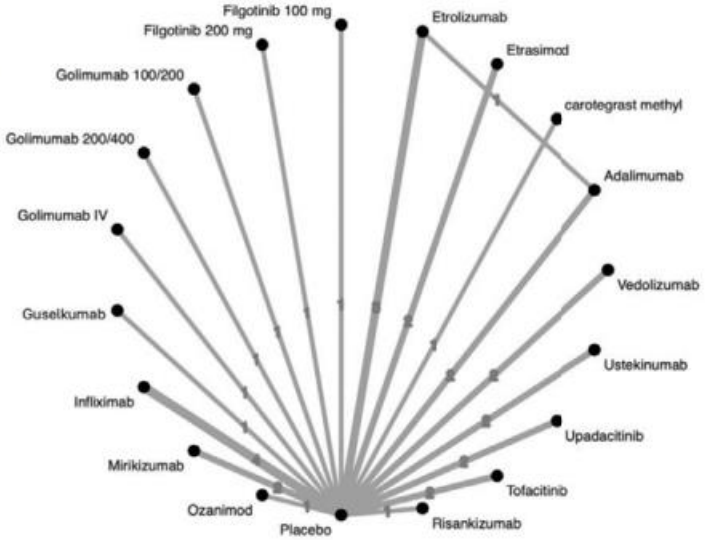
Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecule in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis

36 studies
Included, with 14,270 patients with UC

Upadacitinib was superior to most biologics in inducing and maintaining endoscopic improvement and remission.

Upadacitinib was superior to most biologics and small molecules drugs in inducing and maintaining clinical remission.



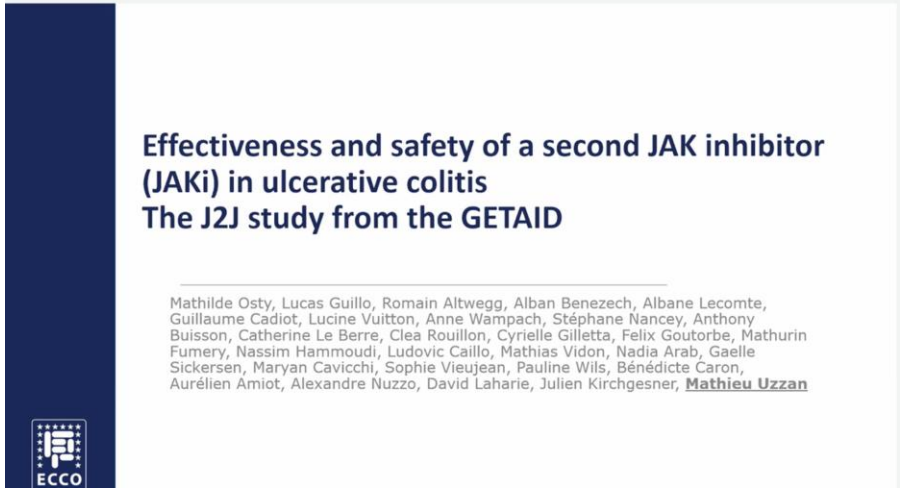


Clinical Gastroenterology and Hepatology

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2025;23:250–262

Positionnement et choix d’un i-JAK après l’autre

GETAID
Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif


Effectiveness and safety of a second JAK inhibitor (JAKi) in ulcerative colitis
The J2J study from the GETAID

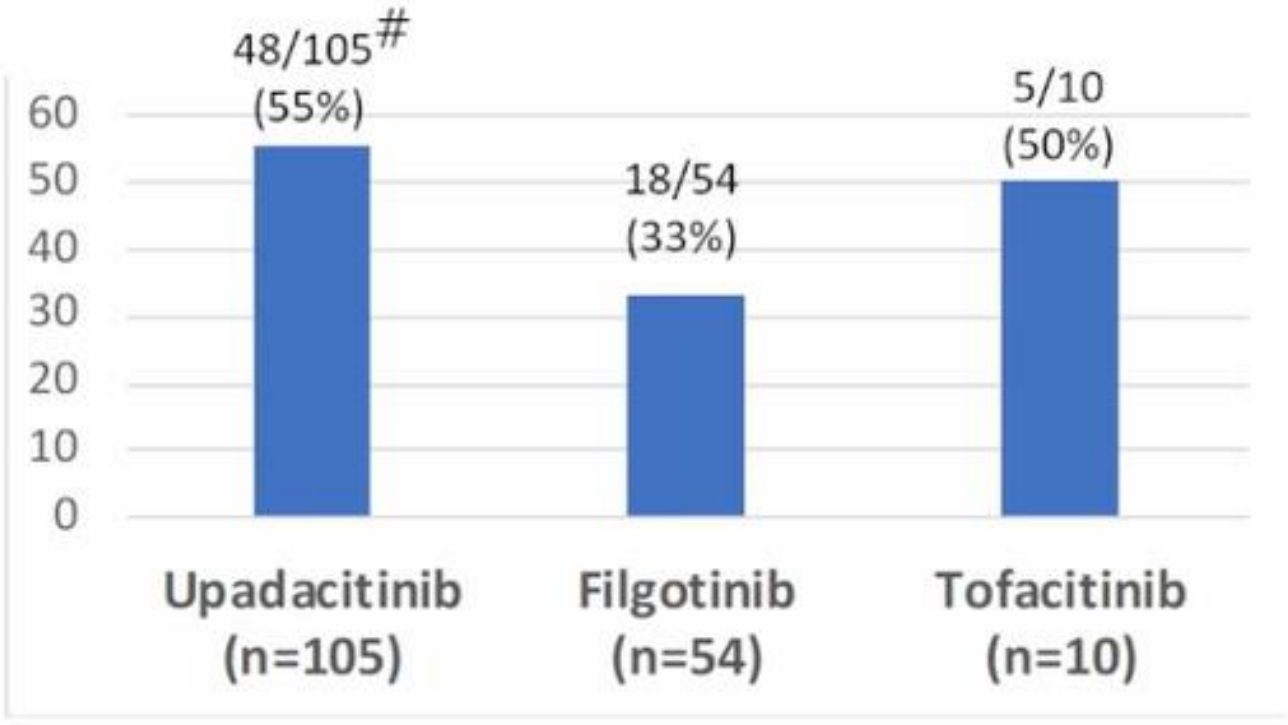
Mathilde Osty, Lucas Guillo, Romain Altwegg, Alban Benezech, Albane Lecomte, Guillaume Cadiot, Lucine Vuitton, Anne Wampach, Stéphane Nancey, Anthony Buisson, Catherine Le Berre, Clea Rouillon, Cyrielle Gilletta, Felix Goutorbe, Mathurin Fumery, Nassim Hammoudi, Ludovic Caillo, Mathias Vidon, Nadia Arab, Gaelle Sickersen, Maryan Cavicchi, Sophie Vieujean, Pauline Wils, Bénédicte Caron, Aurélien Amiot, Alexandre Nuzzo, David Laharie, Julien Kirchgesner, **Mathieu Uzzan**

ECCO

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

Positionnement et choix d'un i-JAK après l'autre

Rémission clinique sans corticoïdes (induction)



GETAID
Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

Effectiveness and safety of a second JAK inhibitor (JAKi) in ulcerative colitis
The J2J study from the GETAID

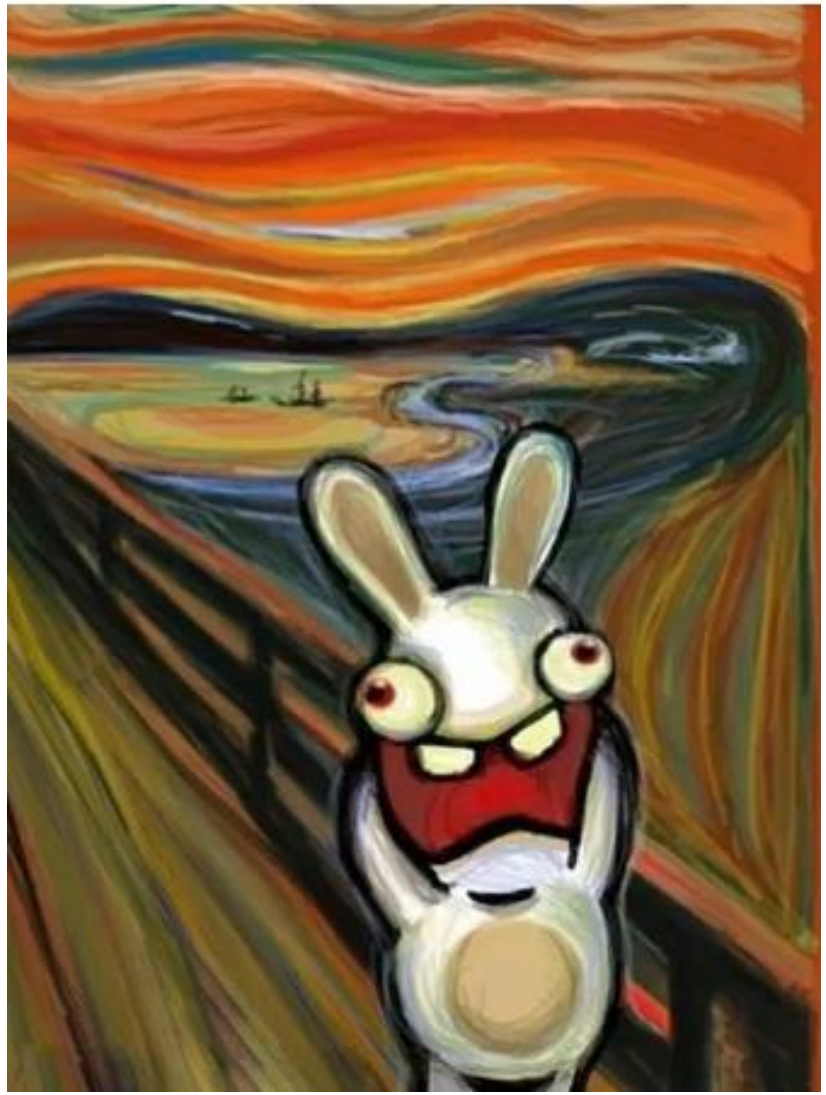
Mathilde Osty, Lucas Guillo, Romain Altwegg, Alban Benezech, Albane Lecomte, Guillaume Cadiot, Lucine Vuitton, Anne Wampach, Stéphane Nancey, Anthony Buisson, Catherine Le Berre, Clea Rouillon, Cyrielle Gilletta, Felix Goutorbe, Mathurin Fumery, Nassim Hammoudi, Ludovic Caillo, Mathias Vidon, Nadia Arab, Gaelle Sickersen, Maryan Cavicchi, Sophie Vieujean, Pauline Wils, Bénédicte Caron, Aurélien Amiot, Alexandre Nuzzo, David Laharie, Julien Kirchgesner, **Mathieu Uzzan**

ECCO

Tolérance et bénéfice-risque:

https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre

Tolérance et bénéfice-risque: le PRAC



https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre

Tolérance et bénéfice-risque: le PRAC

Mise à jour des recommandations visant à réduire les risques de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, d'évènements thromboemboliques veineux et de mortalité liée à l'utilisation des inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

- Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), d'infections graves, d'évènements thromboemboliques veineux et de mortalité a été observée avec le traitement par inhibiteurs de JAK par rapport aux anti-TNF-alpha chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) présentant certains facteurs de risque.
- Ces risques sont considérés comme des effets de classe et sont applicables à l'ensemble des indications approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et dermatologiques.
- Ces inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :
  - âgés de 65 ans et plus ;
  - fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée ;
  - présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.
  - Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.
  - Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque.
  - Un examen cutané régulier est recommandé pour tous les patients.
  - Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK

https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre

Tolérance et bénéfice-risque: le PRAC

Mise à jour des recommandations visant à réduire les risques de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, d'évènements thromboemboliques veineux et de mortalité liée à l'utilisation des inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

- Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), d'infections graves, d'évènements thromboemboliques veineux et de mortalité a été observée avec le traitement par inhibiteurs de JAK par rapport aux anti-TNF-alpha chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) présentant certains facteurs de risque.
- Ces risques sont considérés comme des effets de classe et sont applicables à l'ensemble des indications approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et dermatologiques.
- Ces inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :
  - âgés de 65 ans et plus ;
  - fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée ;
  - présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.
  - Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.
  - Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque.
  - Un examen cutané régulier est recommandé pour tous les patients.
  - Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK

https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre

Tolérance et bénéfice-risque: le PRAC

Mise à jour des recommandations visant à réduire les risques de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, d'évènements thromboemboliques veineux et de mortalité liée à l'utilisation des inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

- Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), d'infections graves, d'é JAK par rapport de risque.
- Ces risques des inhibite
- Ces inhibite :
  - âgés de
  - fumeurs
  - présenta
  - Les inhi thrombo
  - Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque.
  - Un examen cutané régulier est recommandé pour tous les patients.
  - Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK

(re)faire le point sur les comorbidités

https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre

Tolérance et bénéfice-risque: le PRAC

Mise à jour des recommandations visant à réduire les risques de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, d'évènements thromboemboliques veineux et de mortalité liée à l'utilisation des inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

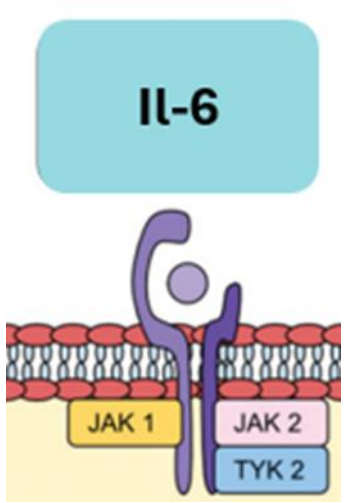
- Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), d'infections graves, d'évènements thromboemboliques veineux et de mortalité a été observée avec le traitement par inhibiteurs de JAK par rapport aux anti-TNF-alpha chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) présentant certains facteurs de risque.
- Ces risques sont considérés comme des effets de classe et sont applicables à l'ensemble des indications approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et dermatologiques.
- Ces inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :
  - âgés de 65 ans et plus ;
  - Un examen cutané régulier est recommandé pour tous les patients.
  - Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK

Avez-vous une alternative?

https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre

Tolérance et bénéfice-risque: « MACE »

événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE)



Preventing and managing cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases treated with small-molecule drugs, an international Delphi consensus

Pablo A. Olivera[a,b], Axel Dignass[c], Marla C. Dubinsky[d], Giovanni Peretto[e,f], Paulo G. Kotze[g], Iris Dotan[h,i], Taku Kobayashi[j], Subrata Ghosh[k], Fernando Magro[l], Jose Rocha Faria-Neto[m], Britta Siegmund[n], Silvio Danese[o], Laurent Peyrin-Biroulet[p,q,r,s,t,u,*]

Digestive and Liver Disease 56 (2024) 1270–1280

Tolérance et bénéfice-risque: « MACE »

1. **JAK inhibitors are associated with mild increases in total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), with the LDL-C to HDL-C ratio usually stable. These lipid changes are reversible with statin treatment. (Level of Evidence: 1. Agreement: 100 %).**

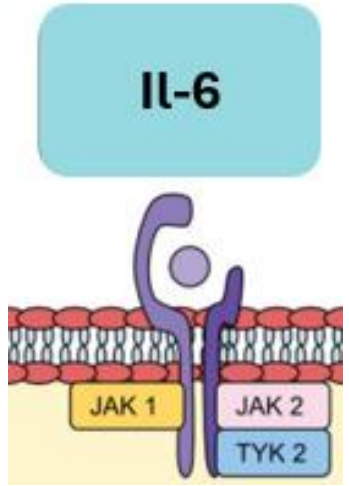
Preventing and managing cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases treated with small-molecule drugs, an international Delphi consensus

Pablo A. Olivera[a,b], Axel Dignass[c], Marla C. Dubinsky[d], Giovanni Peretto[e,f], Paulo G. Kotze[g], Iris Dotan[h,i], Taku Kobayashi[j], Subrata Ghosh[k], Fernando Magro[l], Jose Rocha Faria-Neto[m], Britta Siegmund[n], Silvio Danese[o], Laurent Peyrin-Biroulet[p,q,r,s,t,u,*]

Digestive and Liver Disease 56 (2024) 1270–1280

Tolérance et bénéfice-risque: « MACE »

2. **Available evidence from the overall IBD population does not indicate a higher risk of cardiovascular events with JAK inhibitors. (Level of Evidence: 3. Agreement: 100 %).**



Preventing and managing cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases treated with small-molecule drugs, an international Delphi consensus

Pablo A. Olivera[a,b], Axel Dignass[c], Marla C. Dubinsky[d], Giovanni Peretto[e,f], Paulo G. Kotze[g], Iris Dotan[h,i], Taku Kobayashi[j], Subrata Ghosh[k], Fernando Magro[l], Jose Rocha Faria-Neto[m], Britta Siegmund[n], Silvio Danese[o], Laurent Peyrin-Biroulet[p,q,r,s,t,u,*]

Digestive and Liver Disease 56 (2024) 1270–1280

Tolérance et bénéfice-risque: « MACE »

2. **Available evidence from the overall IBD population does not indicate a higher risk of cardiovascular events with JAK inhibitors. (Level of Evidence: 3. Agreement: 100 %).**

5. **The potential risk of cardiovascular events associated with JAK inhibitors should be weighed versus that of uncontrolled inflammation. (Level of Evidence: 5. Agreement: 100 %).**

Preventing and managing cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases treated with small-molecule drugs, an international Delphi consensus

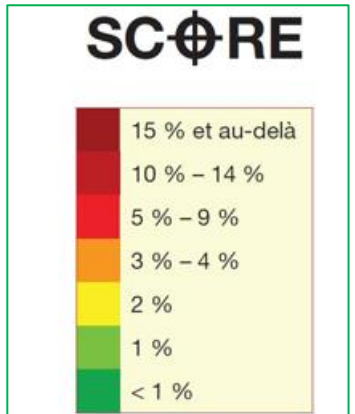
Pablo A. Olivera[a,b], Axel Dignass[c], Marla C. Dubinsky[d], Giovanni Peretto[e,f], Paulo G. Kotze[g], Iris Dotan[h,i], Taku Kobayashi[j], Subrata Ghosh[k], Fernando Magro[l], Jose Rocha Faria-Neto[m], Britta Siegmund[n], Silvio Danese[o], Laurent Peyrin-Biroulet[p,q,r,s,t,u,*]

Digestive and Liver Disease 56 (2024) 1270–1280

Tolérance et bénéfice-risque: « MACE »

2. **Available evidence from the overall IBD population does not indicate a higher risk of cardiovascular events with JAK inhibitors. (Level of Evidence: 3. Agreement: 100 %).**

5. **The potential risk of cardiovascular events associated with JAK inhibitors should be weighed versus that of uncontrolled inflammation. (Level of Evidence: 5. Agreement: 100 %).**



Digestive and Liver Disease 56 (2024) 1270–1280

Preventing and managing cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases treated with small-molecule drugs, an international Delphi consensus

Pablo A. Olivera[a,b], Axel Dignass[c], Marla C. Dubinsky[d], Giovanni Peretto[e,f], Paulo G. Kotze[g], Iris Dotan[h,i], Taku Kobayashi[j], Subrata Ghosh[k], Fernando Magro[l], Jose Rocha Faria-Neto[m], Britta Siegmund[n], Silvio Danese[o], Laurent Peyrin-Biroulet[p,q,r,s,t,u,*]

Tolérance et bénéfice-risque: MTE

Le **tofacitinib** est un inhibiteur pan-JAK

JAK 3 > JAK 1 > JAK 2

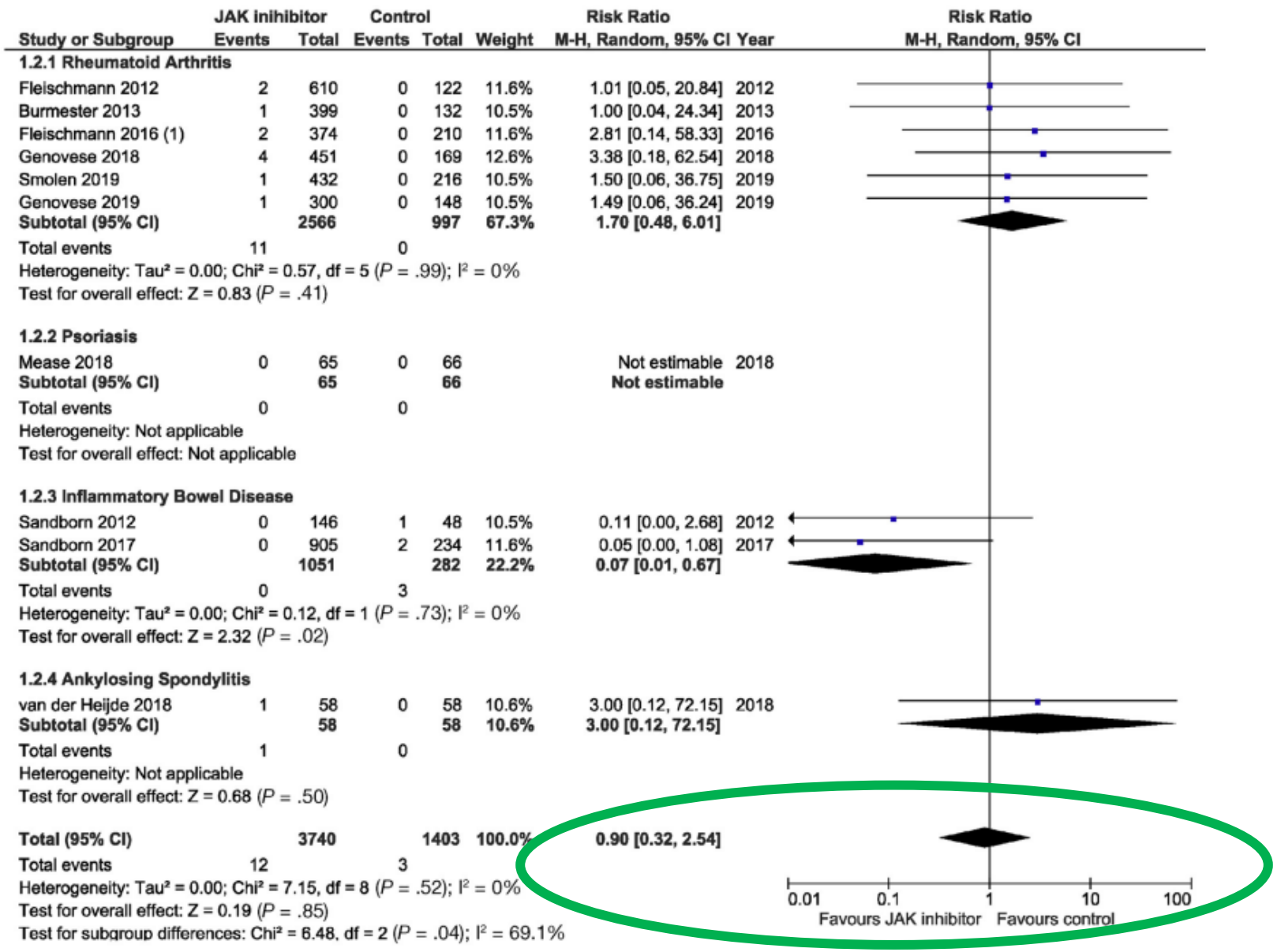


Figure 6. Pooled analysis of thromboembolic events in controlled studies. CI, confidence interval.

Gastroenterology 2020;158:1554–1573

Tolérance et bénéfice-risque: MTE

Le **tofacitinib** est un inhibiteur pan-JAK

JAK 3 > JAK 1 > JAK 2

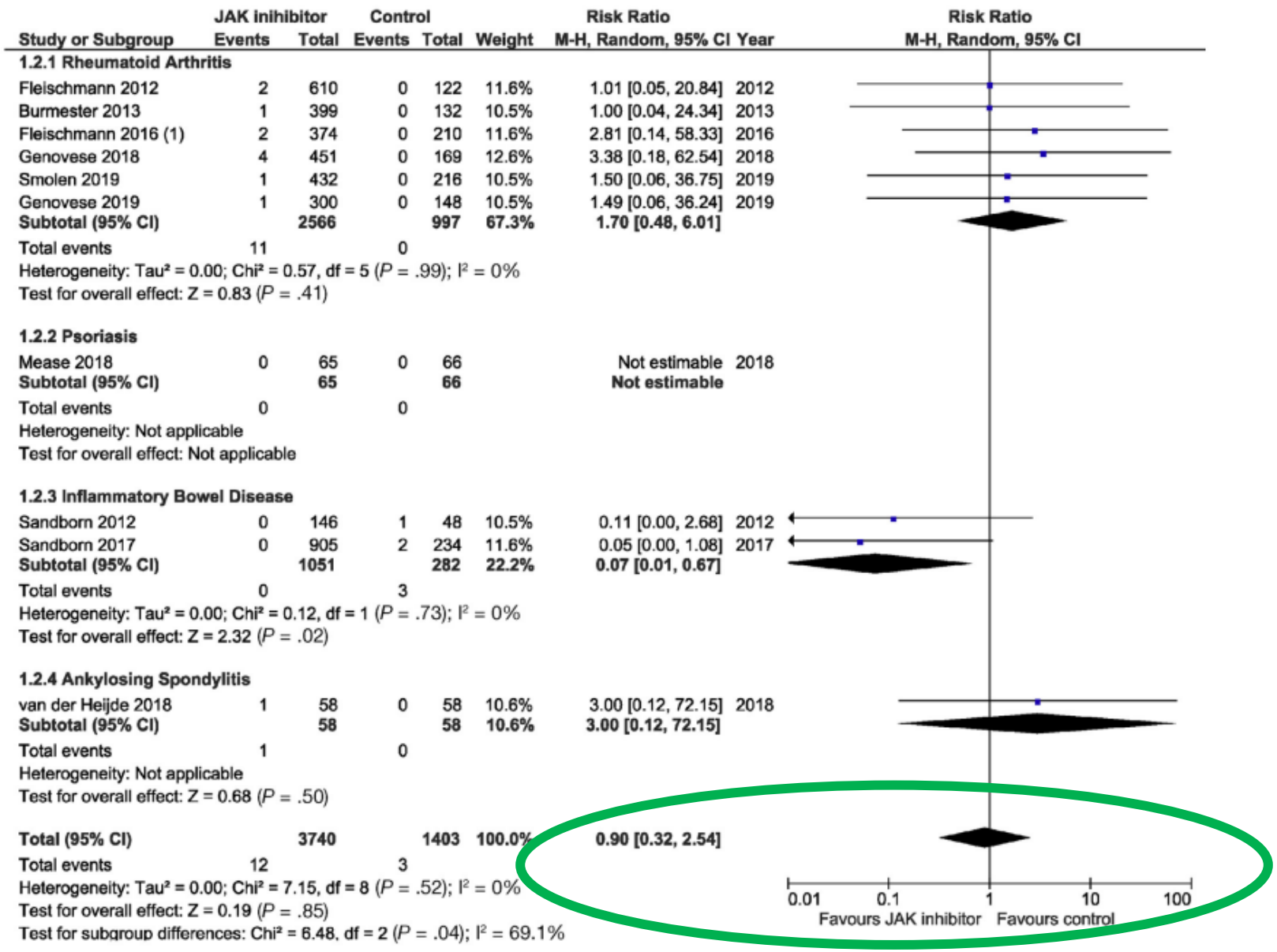


Figure 6. Pooled analysis of thromboembolic events in controlled studies. CI, confidence interval.

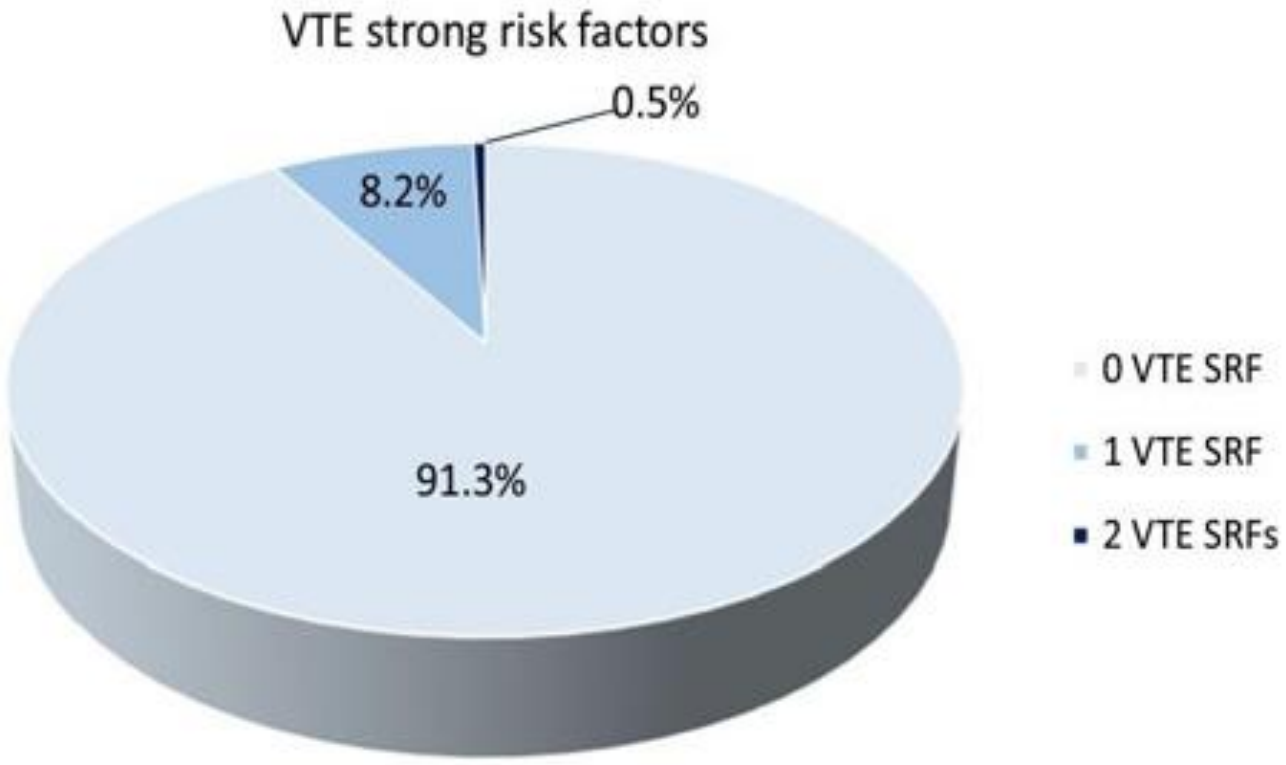
FORTES DOSES (entretien)

Gastroenterology 2020;158:1554–1573

Tolérance et bénéfice-risque: MTE

Prévalence des fdr CV et MTEV 1071 RCH

- ✓ Age médian : 44 ans,
- ✓ **9 /10 sans FDR de MTEV**



GETAID
Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

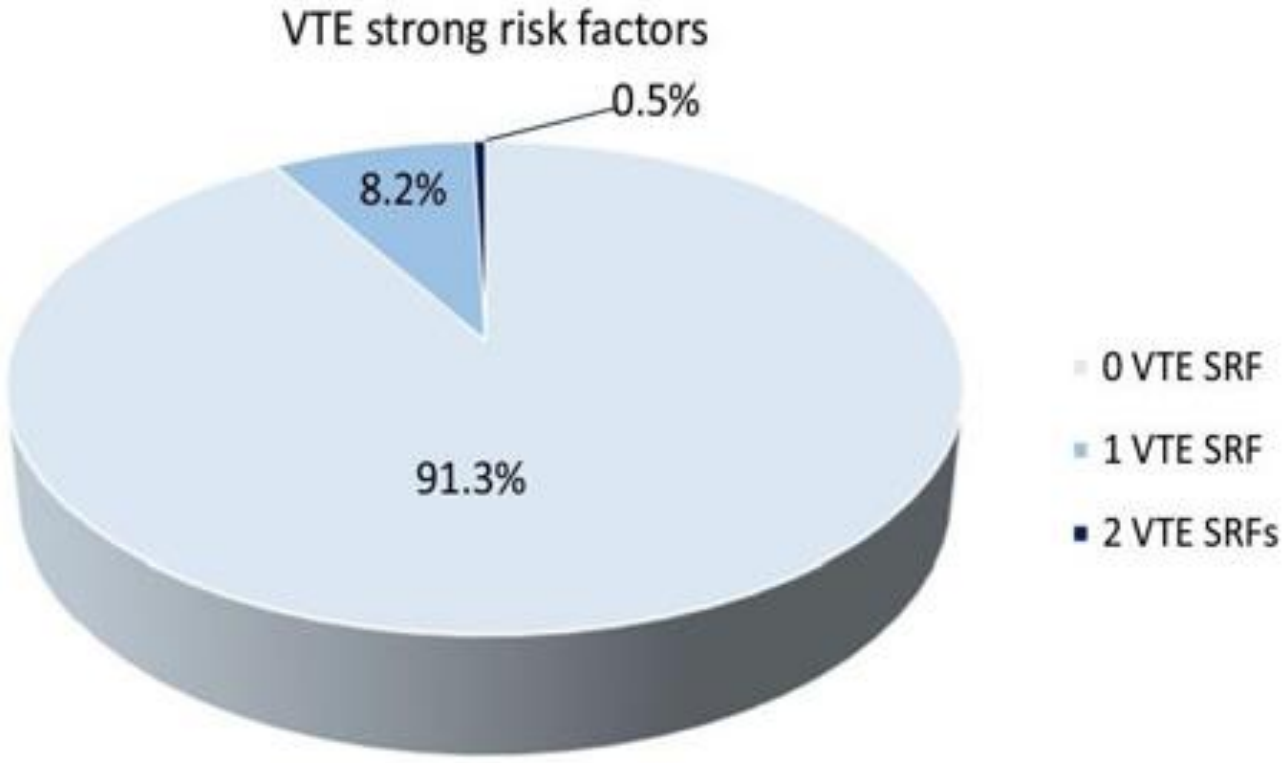
- Prevalence of venous thromboembolism and cardiovascular risk factors in ulcerative colitis patients: the FOCUS study from the GETAID. Dig Dis Sci 2022 Sep;67(9):4525-4532. doi-

Tolérance et bénéfice-risque: MTE

Prévalence des fdr CV et MTEV 1071 RCH

- ✓ Age médian : 44 ans,
- ✓ **9 /10 sans FDR de MTEV**

- *Évaluer risque thrombo-embolique veineux,*
- *vigilance situations favorisantes (voyages en avion de longue durée)*



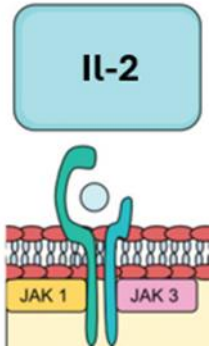
GETAID
Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

- Prevalence of venous thromboembolism and cardiovascular risk factors in ulcerative colitis patients: the FOCUS study from the GETAID. Dig Dis Sci 2022 Sep;67(9):4525-4532. doi-

Tolérance et bénéfice-risque: Cancers

Étude rétrospective à partir d'une base de données multi-institutionnelle TriNetX

Analyse des résultats chez les patients MICI de plus de 50 ans, traités ou non par JAKi



Qapaja T, Alchizari K, Kapaja M, *et al.* Oral Small Molecules are not Associated with Increased Cancer Rates in IBD Patients. Gastroenterology 2024; 166, Issue 5, S-720.

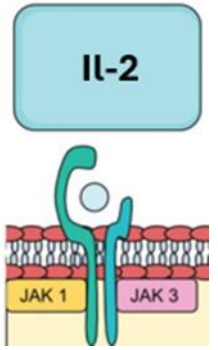
Tolérance et bénéfice-risque: Cancers

Étude rétrospective à partir d'une base de données multi-institutionnelle TriNetX

Analyse des résultats chez les patients MICI de plus de 50 ans, traités ou non par JAKi

Tous types de cancers, avec ou sans petites molécules, après score de propension

Années après prescription	Patients MICI traités par petites molécules (n = 5 089)	Patients MICI non traités par petites molécules (n = 5 089)	OR ajusté	IC_{95}	p
1	65 (1,4 %)	60 (1,3 %)	1,064	(0,747-1,514)	0,7320
2	114 (2,4 %)	104 (2,2 %)	1,077	(0,823-1,41)	0,5876
3	140 (2,9 %)	125 (2,7 %)	1,102	(0,863-1,407)	0,4374
4	162 (3,4 %)	159 (3,4 %)	1	(0,8-1,249)	0,9967



Qapaja T, Alchizari K, Kapaja M, *et al.* Oral Small Molecules are not Associated with Increased Cancer Rates in IBD Patients. Gastroenterology 2024; 166, Issue 5, S-720.

Tolérance et bénéfice-risque: Cancers

Étude rétrospective à partir d'une base de données multi-institutionnelle TriNetX

Analyse des résultats chez les patients MICI de plus de 50 ans, traités ou non par JAKi

Tous types de cancers, avec ou sans petites molécules, après score de propension

Années après prescription	Patients MICI traités par petites molécules (n = 5 089)	Patients MICI non traités par petites molécules (n = 5 089)	OR ajusté	IC_{95}	p
1	65 (1,4 %)	60 (1,3 %)	1,064	(0,747-1,514)	0,7320
2	114 (2,4 %)	104 (2,2 %)	1,077	(0,823-1,41)	0,5876
3	140 (2,9 %)	125 (2,7 %)	1,102	(0,863-1,407)	0,4374
4	162 (3,4 %)	159 (3,4 %)	1	(0,8-1,249)	0,9967

Tous types de cancers, avec petites molécules versus biothérapies, après score de propension

Années après prescription	Patients MICI traités par petites molécules (n = 5 111)	Patients MICI traités par biothérapie (n = 5 111)	OR ajusté	IC_{95}	p
1	65 (1,4 %)	73 (4,5 %)	0,886	(0,633-1,241)	0,4810
2	114 (2,4 %)	114 (2,4 %)	0,997	(0,766-1,296)	0,9808
3	140 (2,9 %)	151 (3,2 %)	0,922	(0,73-1,164)	0,4951
4	162 (3,4 %)	180 (3,8 %)	0,894	(0,72-1,109)	0,3072

Évaluer risque cancers

Qapaja T, Alchizari K, Kapaja M, *et al.* Oral Small Molecules are not Associated with Increased Cancer Rates in IBD Patients. Gastroenterology 2024; 166, Issue 5, S-720.

Tolérance et bénéfice-risque: Cancers

Étude rétrospective à partir d'une base de données multi-institutionnelle TriNetX

Analyse des résultats chez les patients MICI de plus de 50 ans, traités ou non par JAKi

Tous types de cancers, avec ou sans petites molécules, après score de propension

Années après prescription	Patients MICI traités par petites molécules (n = 5 089)	Patients MICI non traités par petites molécules (n = 5 089)	OR ajusté	IC_{95}	p
1	65 (1,4 %)	60 (1,3 %)	1,064	(0,747-1,514)	0,7320
2	114 (2,4 %)	104 (2,2 %)	1,077	(0,823-1,41)	0,5876
3	140 (2,9 %)	125 (2,7 %)	1,102	(0,863-1,407)	0,4374
4	162 (3,4 %)	159 (3,4 %)	1	(0,8-1,249)	0,9967

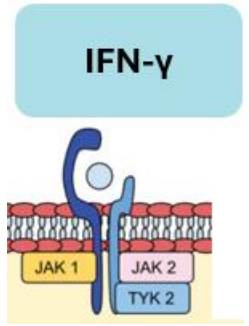
Évaluer risque

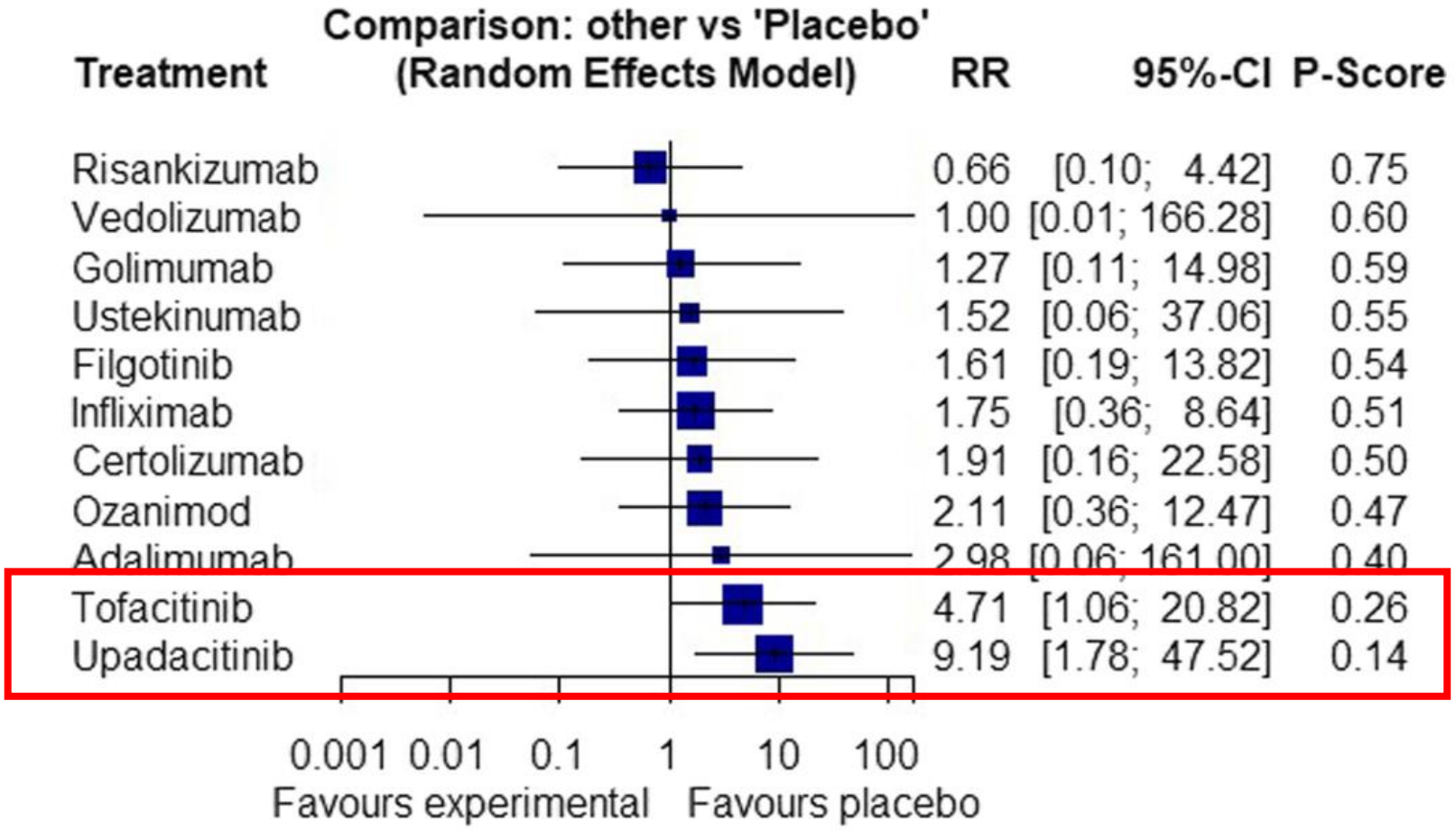
Les taux de cancers et d'évènements cardiovasculaires majeurs sont faibles chez les patients avec une MICI traités par les inhibiteurs de JAK

Années après prescription	traités par petites molécules (n = 5 111)	Patients MICI traités par biothérapie (n = 5 111)	OR ajusté	IC_{95}	p
1	65 (1,4 %)	73 (4,5 %)	0,886	(0,633-1,241)	0,4810
2	114 (2,4 %)	114 (2,4 %)	0,997	(0,766-1,296)	0,9808
3	140 (2,9 %)	151 (3,2 %)	0,922	(0,73-1,164)	0,4951
4	162 (3,4 %)	180 (3,8 %)	0,894	(0,72-1,109)	0,3072

Qapaja T, Alchizari K, Kapaja M, *et al.* Oral Small Molecules are not Associated with Increased Cancer Rates in IBD Patients. Gastroenterology 2024; 166, Issue 5, S-720.

Tolérance et bénéfice-risque: Zona



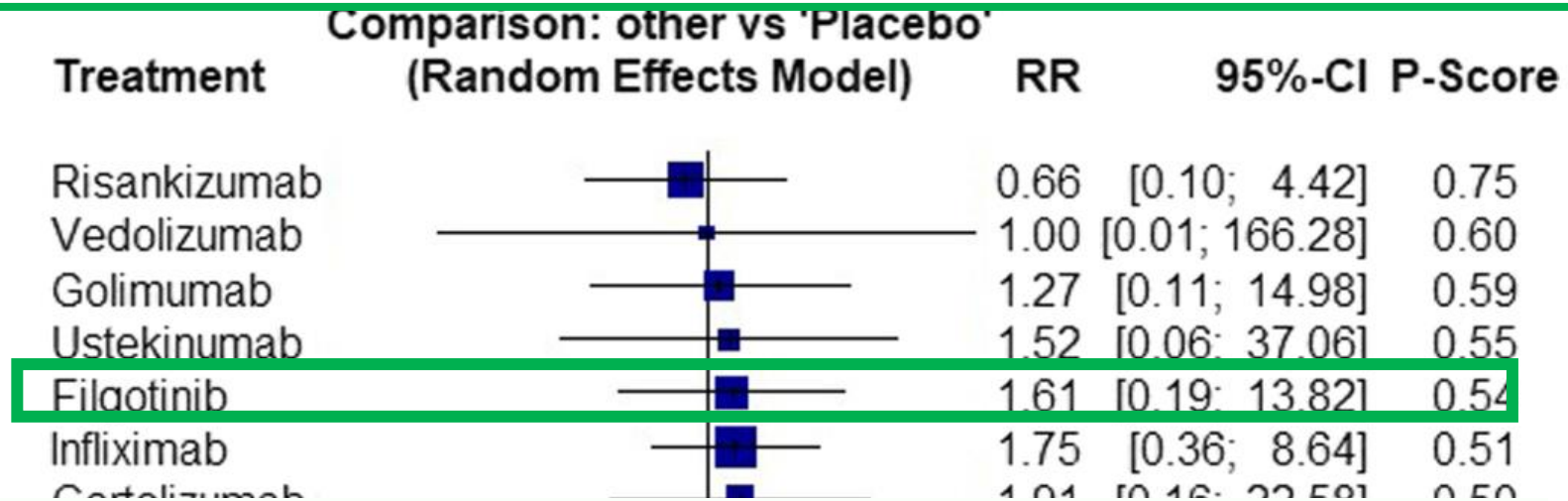


Din S, et al. Alimentary Pharmacol Ther. 2023 Mar;57(6):666-675.

Le **filgotinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

Tolérance et bénéfice-risque: Zona

Informer patient du risque infections notamment zona



Shingrix® remboursé en ville

Schéma à 2 doses à deux mois d'intervalle (M0, M2)

Din S, et al. Alimentary Pharmacol Ther. 2023 Mar;57(6):666-675.

Tolérance et bénéfice-risque: Acné

Drug-Induced Acne in Inflammatory Bowel Disease: A Practical Guide for the Gastroenterologist

Maria José Temido, MD[1,2,*], Sailish Honap, MBChB[1,3,4,*], Anne Claire Bursztejn, PhD[5], Francisco Portela, MD[2,6], Vipul Jairath, DPhil[7,8,9], Silvio Danese, PhD[10], Ashley Spencer, MBChB[11] and Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD[12]

Prevalence of JAKi-induced acneiform eruptions with tofacitinib and upadacitinib (JAKi licensed for the management of IBD)

Specialty and JAK inhibitor	Setting	Reported incidence
Gastroenterology (IBD)		
Upadacitinib	Clinical trials	3%–7% (15,37,40)
	Observational studies	6%–23% (38,41)
Tofacitinib	Clinical trials	5% (42)
	Observational studies	1%–5% (34)

Am J Gastroenterol 2025;120:125–134. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003119

Tolérance et bénéfice-risque: Acné

Drug-Induced Acne in Inflammatory Bowel Disease: A Practical Guide for the Gastroenterologist

Maria José Temido, MD[1,2,*], Sailish Honap, MBChB[1,3,4,*], Anne Claire Bursztejn, PhD[5], Francisco Portela, MD[2,6], Vipul Jairath, DPhil[7,8,9], Silvio Danese, PhD[10], Ashley Spencer, MBChB[11] and Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD[12]

Prevalence of JAKi-induced acneiform eruptions with tofacitinib and upadacitinib (JAKi licensed for the management of IBD)

Specialty and JAK inhibitor	Setting	Reported incidence
Gastroenterology (IBD)		
Upadacitinib	Clinical trials	3%–7% (15,37,40)
	Observational studies	6%–23% (38,41)
Tofacitinib	Clinical trials	5% (42)
	Observational studies	1%–5% (34)
Filgotinib	Clinical trials	Not reported
	Observational studies	~1% (43)

Am J Gastroenterol 2025;120:125–134. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003119

Tolérance et bénéfice-risque: Acné

Le **filgotinib** est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK1)

Prevalence of JAKi-induced acneiform eruptions with tofacitinib and upadacitinib (JAKi licensed for the management of IBD)

Specialty and JAK inhibitor	Setting	Reported incidence
Gastroenterology (IBD)		
Upadacitinib	Clinical trials	3%–7% (15,37,40)
	Observational studies	6%–23% (38,41)
Tofacitinib	Clinical trials	5% (42)
	Observational studies	1%–5% (34)
Filgotinib	Clinical trials	Not reported
	Observational studies	~1% (43)

Informer risque d'acné

Ne devrait pas justifier d'interruption **thérapeutique**

Am J Gastroenterol 2025;120:125–134. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003119

Tolérance et bénéfice-risque: Désir Parentalité

	Tofacitinib	Upadacitinib	Filgotinib
Fertilité masculine	✓ (rats)	✓ (rats)	✓ (Homme)
Grossesse	✗ Tératogène (rat)	✗ Tératogène (rat)	✗ Tératogène (rat)

https://www.ema.europa.eu/en

Tolérance et bénéfice-risque: Désir Parentalité

	Tofacitinib	Upadacitinib	Filgotinib
Fertilité masculine	✓ (rats)	✓ (rats)	✓ (Homme)
Grossesse	✗ Tératogène (rat)	✗ Tératogène (rat)	✗ Tératogène (rat)

Pour les femmes en âge de procréer, contraception efficace pendant le traitement et au moins 4 semaines après la dernière dose
CI pendant la grossesse
Pas d'allaitement en cas d'exposition

https://www.ema.europa.eu/en

Torres J, et al. JCC 2023
Dubinsly M, et al. IBD 2024
Mahadevan U, et al. IBD 2018
Mitrova K, et al. CGH 2024

Tolérance et bénéfice-risque: Désir Parentalité

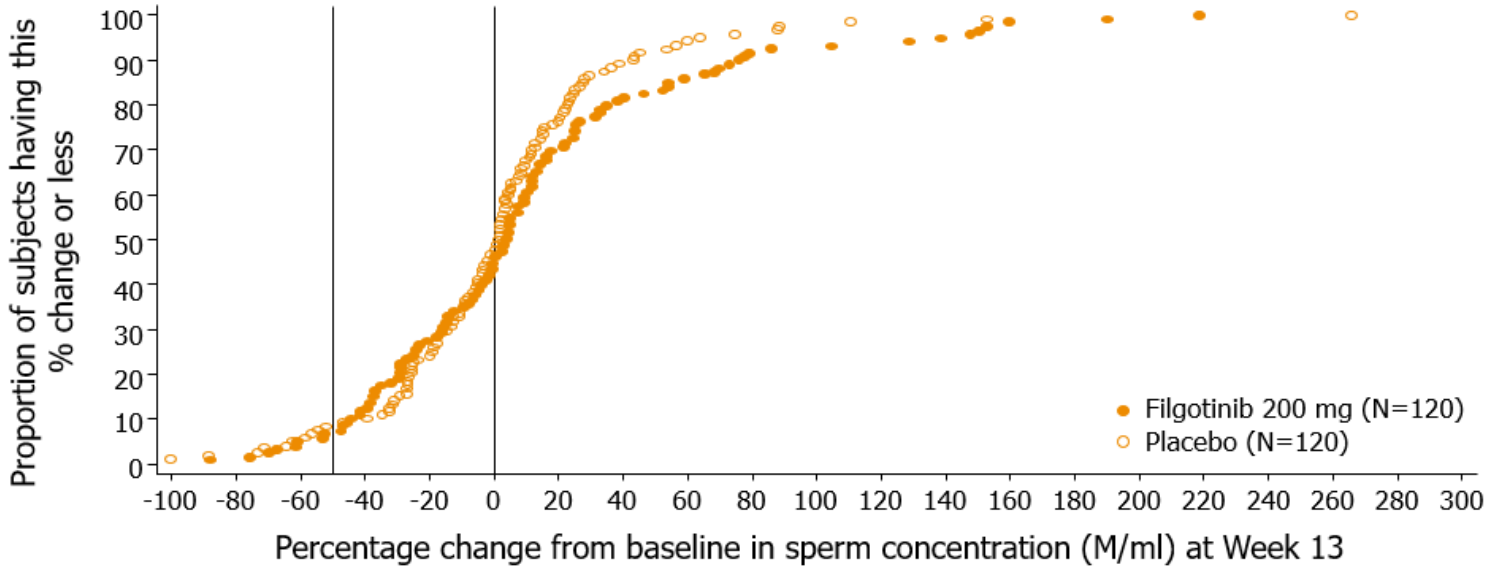
	Tofacitinib	Upadacitinib	Filgotinib
Fertilité masculine	✓ (rats)	✓ (rats)	✓ (Homme)
Grossesse	✗ Tératogène (rat)	✗ Tératogène (rat)	✗ Tératogène (rat)

Attentes patientes/Grossesse

https://www.ema.europa.eu/en

Tolérance et bénéfice-risque: Désir Parentalité

	Filgotinib n=120	Placebo n=120	Treatment difference (95% CI)
Proportion of subjects with ≥50% decline in sperm concentration at Week 13, n (%)	8 (6.7)	10 (8.3)	–1.7% (–9.3 to 5.8)



Remboursement Filgotinib homme mai 2023

1. Reinisch W, et al. Ann Rheum Dis. 2023:ard2023-224017.
2. MANTA-RAy Clinical Study Results 2021. Data on File.
3. Feagan BG, et al. Lancet 2021;397;2372–2384.

Tolérance et bénéfice-risque: cytopénies

% de cytopénies corrigés au placébo (essais contrôlés randomisés RCH phases III)

	Neutropenia	Lymphopenia	Anemia
Tofacitinib 10mg BID	–	–	–
Filgotinib 200mg	–	–	–
Upadacitinib 45mg	4%	1-3%	–

Sandborn et al., NEJM 2017
Danese et al., Lancet 2022
Feagan et al., Lancet 2021

Tolérance et bénéfice-risque: effets indésirables

RE																	PBO
PBO	**1.901** (1.041, 4.451)	1.791 (0.666, 5.143)	1.675 (0.825, 3.436)	1.574 (0.789, 3.615)	1.41 (0.827, 2.455)	1.285 (0.599, 2.754)	1.247 (0.481, 3.191)	1.202 (0.576, 2.49)	1.163 (0.525, 2.597)	1.107 (0.498, 2.485)	1.045 (0.578, 1.935)	0.913 (0.415, 1.994)	0.907 (0.431, 1.892)	0.876 (0.393, 2.002)	0.855 (0.404, 1.808)	0.599 (0.277, 1.3)	
	3.16 (1.26, 10.454)	2.995 (0.85, 10.842)	2.792 (0.98, 8.054)	2.627 (0.958, 8.352)	2.354 (0.922, 6.124)	2.15 (0.723, 6.372)	2.088 (0.61, 6.98)	2.013 (0.689, 5.813)	1.939 (0.644, 5.945)	1.842 (0.611, 5.648)	1.743 (0.671, 4.732)	1.523 (0.707, 3.289)	1.518 (0.514, 4.377)	1.466 (0.481, 4.551)	1.423 (0.488, 4.165)		1.669 (0.769, 3.614)
	2.223 (0.898, 7.214)	2.098 (0.609, 7.693)	1.965 (0.699, 5.513)	1.844 (0.68, 5.752)	1.652 (0.658, 4.223)	1.505 (0.706, 3.224)	1.459 (0.434, 4.823)	1.402 (0.491,4.008)	1.361 (0.457, 4.09)	1.294 (0.435, 3.901)	1.22 (0.481, 3.258)	1.067 (0.361, 3.168)	1.061 (0.37, 3.036)	1.027 (0.345, 3.108)		0.703 (0.24, 2.05)	1.17 (0.553, 2.475)
	2.173 (0.812, 7.112)	2.052 (0.584, 7.503)	1.91 (0.642, 5.545)	1.804 (0.622, 5.722)	1.611 (0.606, 4.257)	1.465 (0.478, 4.418)	1.422 (0.399, 4.861)	1.369 (0.454, 4.036)	1.33 (0.421, 4.13)	1.268 (0.399, 3.921)	1.186 (0.399, 3.921)	1.038 (0.332, 3.189)	1.034 (0.34, 3.066)		0.973 (0.322, 2.897)	0.682 (0.22, 2.08)	1.142 (0.499, 2.542)
	2.091 (0.852, 6.796)	1.975 (0.583, 7.031)	1.845 (0.667, 5.175)	1.736 (0.654, 5.402)	1.556 (0.631, 3.938)	1.422 (0.489, 4.104)	1.38 (0.416, 4.515)	1.329 (0.633, 2.752)	1.283 (0.434, 3.845)	1.227 (0.414, 3.657)	1.149 (0.456, 3.059)	1.007 (0.345, 2.955)		0.968 (0.326, 2.938)	0.943 (0.329, 2.704)	0.659 (0.228, 1.944)	1.103 (0.529, 2.321)
	2.074 (0.817, 6.961)	1.97 (0.556, 7.219)	1.835 (0.639, 5.329)	1.723 (0.624, 5.507)	1.546 (0.601, 4.047)	1.413 (0.471, 4.21)	1.366 (0.396, 4.675)	1.316 (0.45, 3.833)	1.271 (0.421, 3.94)	1.214 (0.399, 3.748)	1.143 (0.435, 3.145)		0.993 (0.338, 2.898)	0.963 (0.314, 3.013)	0.937 (0.316, 2.773)	0.656 (0.304, 1.415)	1.095 (0.502, 2.409)
	1.833 (0.789, 5.021)	1.723 (0.532, 5.544)	1.605 (0.621, 3.97)	1.516 (0.602, 4.072)	1.357 (0.596, 2.981)	1.236 (0.454, 3.174)	1.192 (0.382, 3.572)	1.156 (0.435, 2.888)	1.116 (0.403, 3.012)	1.064 (0.383, 2.823)		0.875 (0.318, 2.296)	0.871 (0.327, 2.192)	0.843 (0.369, 1.89)	0.82 (0.307, 2.08)	0.574 (0.211, 1.491)	0.957 (0.517, 1.731)
	1.715 (0.657, 5.716)	1.616 (0.446, 6.112)	1.509 (0.519, 4.41)	1.423 (0.5, 4.568)	1.27 (0.486, 3.372)	1.163 (0.379, 3.492)	1.126 (0.32, 3.866)	1.08 (0.364, 3.194)	1.05 (0.47, 2.36)		0.94 (0.354, 2.61)	0.824 (0.267, 2.504)	0.815 (0.273, 2.415)	0.789 (0.255, 2.504)	0.773 (0.256, 2.297)	0.543 (0.177, 1.636)	0.904 (0.402, 2.007)
	1.625 (0.626, 5.444)	1.537 (0.432, 5.831)	1.44 (0.497, 4.198)	1.351 (0.477, 4.375)	1.213 (0.462, 3.195)	1.104 (0.364, 3.308)	1.074 (0.306, 3.658)	1.032 (0.349, 3.047)		0.952 (0.424, 2.128)	0.896 (0.332, 2.48)	0.787 (0.254, 2.374)	0.779 (0.26, 2.304)	0.752 (0.242, 2.374)	0.735 (0.245, 2.187)	0.516 (0.168, 1.552)	0.86 (0.385, 1.905)
	1.576 (0.652, 5.107)	1.492 (0.442, 5.382)	1.393 (0.502, 3.909)	1.31 (0.493, 4.06)	1.174 (0.477, 2.959)	1.074 (0.369, 3.085)	1.039 (0.312, 3.391)		0.969 (0.328, 2.869)	0.926 (0.313, 2.747)	0.865 (0.346, 2.3)	0.76 (0.261, 2.223)	0.752 (0.363,1.579)	0.73 (0.248, 2.203)	0.713 (0.25, 2.035)	0.497 (0.172, 1.452)	0.832 (0.402, 1.736)
	1.535 (0.534, 5.68)	1.447 (0.521, 4.145)	1.343 (0.416, 4.383)	1.272 (0.404, 4.533)	1.133 (0.387, 3.415)	1.032 (0.31, 3.52)		0.962 (0.295, 3.202)	0.931 (0.273, 3.268)	0.888 (0.259, 3.129)	0.839 (0.28, 2.619)	0.732 (0.214, 2.527)	0.724 (0.221, 2.403)	0.703 (0.206, 2.505)	0.686 (0.207, 2.306)	0.479 (0.143, 1.64)	0.802 (0.313, 2.08)
	1.476 (0.59, 4.828)	1.397 (0.402, 4.986)	1.305 (0.459, 3.703)	1.228 (0.447, 3.873)	1.101 (0.432, 2.847)		0.969 (0.284, 3.224)	0.931 (0.324, 2.708)	0.906 (0.302, 2.749)	0.86 (0.286, 2.637)	0.809 (0.315, 2.201)	0.708 (0.238, 2.124)	0.703 (0.244, 2.045)	0.683 (0.226, 2.093)	0.665 (0.31, 1.417)	0.465 (0.157, 1.383)	0.778 (0.363, 1.67)
	1.344 (0.618, 3.762)	1.272 (0.405, 4.051)	1.186 (0.483, 2.894)	1.117 (0.467, 3.036)		0.908 (0.351, 2.312)	0.883 (0.293, 2.581)	0.852 (0.338, 2.095)	0.825 (0.313, 2.165)	0.788 (0.297, 2.057)	0.737 (0.335, 1.677)	0.647 (0.247, 1.664)	0.643 (0.254, 1.586)	0.621 (0.235, 1.649)	0.605 (0.237, 1.519)	0.425 (0.163, 1.084)	0.709 (0.407, 1.209)
	1.206 (0.591, 2.776)	1.136 (0.311, 3.977)	1.066 (0.35, 2.806)		0.896 (0.329, 2.142)	0.815 (0.258, 2.235)	0.786 (0.221, 2.477)	0.764 (0.246, 2.027)	0.74 (0.229, 2.098)	0.703 (0.219, 1.998)	0.66 (0.246, 1.662)	0.58 (0.182, 1.603)	0.576 (0.185, 1.53)	0.554 (0.175, 1.608)	0.542 (0.174, 1.47)	0.381 (0.12, 1.044)	0.635 (0.277, 1.267)
	1.129 (0.474, 3.597)	1.068 (0.317, 3.777)		0.939 (0.356, 2.854)	0.843 (0.346, 2.069)	0.767 (0.27, 2.181)	0.744 (0.228, 2.406)	0.718 (0.256, 1.993)	0.695 (0.238, 2.013)	0.663 (0.227, 1.928)	0.623 (0.252, 1.609)	0.545 (0.188, 1.565)	0.542 (0.193, 1.499)	0.524 (0.18, 1.557)	0.509 (0.181, 1.43)	0.358 (0.124, 1.02)	0.597 (0.291, 1.212)
	1.066 (0.33, 4.008)		0.936 (0.265, 3.154)	0.881 (0.251, 3.215)	0.786 (0.247, 2.467)	0.716 (0.201, 2.487)	0.691 (0.241, 1.919)	0.67 (0.186, 2.263)	0.651 (0.172, 2.315)	0.619 (0.164, 2.242)	0.58 (0.18, 1.88)	0.508 (0.139, 1.797)	0.506 (0.142, 1.714)	0.487 (0.133, 1.773)	0.477 (0.13, 1.642)	0.334 (0.092, 1.177)	0.558 (0.194, 1.502)
		0.938 (0.249, 3.029)	0.886 (0.278, 2.109)	0.829 (0.36, 1.692)	0.744 (0.266, 1.619)	0.678 (0.207, 1.694)	0.651 (0.176, 1.944)	0.634 (0.196, 1.534)	0.615 (0.184, 1.598)	0.583 (0.175, 1.523)	0.546 (0.199, 1.267)	0.482 (0.144, 1.224)	0.478 (0.147, 1.173)	0.46 (0.141, 1.232)	0.45 (0,139, 1.113)	**0.316** (0.096, 0.794)	**0.526** (0.225, 0.96)

Panaccione R et al., CC. 2023

Tolérance et bénéfice-risque: effets indésirables

RE	GOL100	INF10	OZA0.92	GOL50	ADA40 Q2W	TOF10	INF5	FIL200	UPA30	UPA15	VED300 Q8W	UST90 Q8W	FIL100	VED300 Q4W	TOF5	UST90Q 12W	PBO
PBO	**1.901** (1.041, 4.451)	1.791 (0.666, 5.143)	1.675 (0.825, 3.436)	1.574 (0.789, 3.615)	1.41 (0.827, 2.455)	1.285 (0.599, 2.754)	1.247 (0.481, 3.191)	1.202 (0.576, 2.49)	1.163 (0.525, 2.597)	1.107 (0.498, 2.485)	1.045 (0.578, 1.935)	0.913 (0.415, 1.994)	0.907 (0.431, 1.892)	0.876 (0.393, 2.002)	0.855 (0.404, 1.808)	0.599 (0.277, 1.3)	
UST90 Q12W	**3.16** (1.26, 10.454)	2.995 (0.85, 10.842)	2.792 (0.98, 8.054)	2.627 (0.958, 8.352)	2.354 (0.922, 6.124)	2.15 (0.723, 6.372)	2.088 (0.61, 6.98)	2.013 (0.689, 5.813)	1.939 (0.644, 5.945)	1.842 (0.611, 5.648)	1.743 (0.671, 4.732)	1.523 (0.707, 3.289)	1.518 (0.514, 4.377)	1.466 (0.481, 4.551)	1.423 (0.488, 4.165)		1.669 (0.769, 3.614)
TOF5	2.223 (0.898, 7.214)	2.098 (0.609, 7.693)	1.965 (0.699, 5.513)	1.844 (0.68, 5.752)	1.652 (0.658, 4.223)	1.505 (0.706, 3.224)	1.459 (0.434, 4.823)	1.402 (0.491,4.008)	1.361 (0.457, 4.09)	1.294 (0.435, 3.901)	1.22 (0.481, 3.258)	1.067 (0.361, 3.168)	1.061 (0.37, 3.036)	1.027 (0.345, 3.108)		0.703 (0.24, 2.05)	1.17 (0.553, 2.475)
VED300 Q4W	2.173 (0.812, 7.112)	2.052 (0.584, 7.503)	1.91 (0.642, 5.545)	1.804 (0.622, 5.722)	1.611 (0.606, 4.257)	1.465 (0.478, 4.418)	1.422 (0.399, 4.861)	1.369 (0.454, 4.036)	1.33 (0.421, 4.13)	1.268 (0.399, 3.921)	1.186 (0.399, 3.921)	1.038 (0.332, 3.189)	1.034 (0.34, 3.066)		0.973 (0.322, 2.897)	0.682 (0.22, 2.08)	1.142 (0.499, 2.542)
FIL100	2.091 (0.852, 6.796)	1.975 (0.583, 7.031)	1.845 (0.667, 5.175)	1.736 (0.654, 5.402)	1.556 (0.631, 3.938)	1.422 (0.489, 4.104)	1.38 (0.416, 4.515)	1.329 (0.633, 2.752)	1.283 (0.434, 3.845)	1.227 (0.414, 3.657)	1.149 (0.456, 3.059)	1.007 (0.345, 2.955)		0.968 (0.326, 2.938)	0.943 (0.329, 2.704)	0.659 (0.228, 1.944)	1.103 (0.529, 2.321)
UST90 Q8W	2.074 (0.817, 6.961)	1.97 (0.556, 7.219)	1.835 (0.639, 5.329)	1.723 (0.624, 5.507)	1.546 (0.601, 4.047)	1.413 (0.471, 4.21)	1.366 (0.396, 4.675)	1.316 (0.45, 3.833)	1.271 (0.421, 3.94)	1.214 (0.399, 3.748)	1.143 (0.435, 3.145)		0.993 (0.338, 2.898)	0.963 (0.314, 3.013)	0.937 (0.316, 2.773)	0.656 (0.304, 1.415)	1.095 (0.502, 2.409)
VED300 Q8W	1.833 (0.789, 5.021)	1.723 (0.532, 5.544)	1.605 (0.621, 3.97)	1.516 (0.602, 4.072)	1.357 (0.596, 2.981)	1.236 (0.454, 3.174)	1.192 (0.382, 3.572)	1.156 (0.435, 2.888)	1.116 (0.403, 3.012)	1.064 (0.383, 2.823)		0.875 (0.318, 2.296)	0.871 (0.327, 2.192)	0.843 (0.369, 1.89)	0.82 (0.307, 2.08)	0.574 (0.211, 1.491)	0.957 (0.517, 1.731)
UPA15	1.715 (0.657, 5.716)	1.616 (0.446, 6.112)	1.509 (0.519, 4.41)	1.423 (0.5, 4.568)	1.27 (0.486, 3.372)	1.163 (0.379, 3.492)	1.126 (0.32, 3.866)	1.08 (0.364, 3.194)	1.05 (0.47, 2.36)		0.94 (0.354, 2.61)	0.824 (0.267, 2.504)	0.815 (0.273, 2.415)	0.789 (0.255, 2.504)	0.773 (0.256, 2.297)	0.543 (0.177, 1.636)	0.904 (0.402, 2.007)
UPA30	1.625 (0.626, 5.444)	1.537 (0.432, 5.831)	1.44 (0.497, 4.198)	1.351 (0.477, 4.375)	1.213 (0.462, 3.195)	1.104 (0.364, 3.308)	1.074 (0.306, 3.658)	1.032 (0.349, 3.047)		0.952 (0.424, 2.128)	0.896 (0.332, 2.48)	0.787 (0.254, 2.374)	0.779 (0.26, 2.304)	0.752 (0.242, 2.374)	0.735 (0.245, 2.187)	0.516 (0.168, 1.552)	0.86 (0.385, 1.905)
FIL200	1.576 (0.652, 5.107)	1.492 (0.442, 5.382)	1.393 (0.502, 3.909)	1.31 (0.493, 4.06)	1.174 (0.477, 2.959)	1.074 (0.369, 3.085)	1.039 (0.312, 3.391)		0.969 (0.328, 2.869)	0.926 (0.313, 2.747)	0.865 (0.346, 2.3)	0.76 (0.261, 2.223)	0.752 (0.363,1.579)	0.73 (0.248, 2.203)	0.713 (0.25, 2.035)	0.497 (0.172, 1.452)	0.832 (0.402, 1.736)
INF5	1.535 (0.534, 5.68)	1.447 (0.521, 4.145)	1.343 (0.416, 4.383)	1.272 (0.404, 4.533)	1.133 (0.387, 3.415)	1.032 (0.31, 3.52)		0.962 (0.295, 3.202)	0.931 (0.273, 3.268)	0.888 (0.259, 3.129)	0.839 (0.28, 2.619)	0.732 (0.214, 2.527)	0.724 (0.221, 2.403)	0.703 (0.206, 2.505)	0.686 (0.207, 2.306)	0.479 (0.143, 1.64)	0.802 (0.313, 2.08)
TOF10	1.476 (0.59, 4.828)	1.397 (0.402, 4.986)	1.305 (0.459, 3.703)	1.228 (0.447, 3.873)	1.101 (0.432, 2.847)		0.969 (0.284, 3.224)	0.931 (0.324, 2.708)	0.906 (0.302, 2.749)	0.86 (0.286, 2.637)	0.809 (0.315, 2.201)	0.708 (0.238, 2.124)	0.703 (0.244, 2.045)	0.683 (0.226, 2.093)	0.665 (0.31, 1.417)	0.465 (0.157, 1.383)	0.778 (0.363, 1.67)
ADA40 Q2W	1.344 (0.618, 3.762)	1.272 (0.405, 4.051)	1.186 (0.483, 2.894)	1.117 (0.467, 3.036)		0.908 (0.351, 2.312)	0.883 (0.293, 2.581)	0.852 (0.338, 2.095)	0.825 (0.313, 2.165)	0.788 (0.297, 2.057)	0.737 (0.335, 1.677)	0.647 (0.247, 1.664)	0.643 (0.254, 1.586)	0.621 (0.235, 1.649)	0.605 (0.237, 1.519)	0.425 (0.163, 1.084)	0.709 (0.407, 1.209)
GOL50	1.206 (0.591, 2.776)	1.136 (0.311, 3.977)	1.066 (0.35, 2.806)		0.896 (0.329, 2.142)	0.815 (0.258, 2.235)	0.786 (0.221, 2.477)	0.764 (0.246, 2.027)	0.74 (0.229, 2.098)	0.703 (0.219, 1.998)	0.66 (0.246, 1.662)	0.58 (0.182, 1.603)	0.576 (0.185, 1.53)	0.554 (0.175, 1.608)	0.542 (0.174, 1.47)	0.381 (0.12, 1.044)	0.635 (0.277, 1.267)
OZA0.92	1.129 (0.474, 3.597)	1.068 (0.317, 3.777)		0.939 (0.356, 2.854)	0.843 (0.346, 2.069)	0.767 (0.27, 2.181)	0.744 (0.228, 2.406)	0.718 (0.256, 1.993)	0.695 (0.238, 2.013)	0.663 (0.227, 1.928)	0.623 (0.252, 1.609)	0.545 (0.188, 1.565)	0.542 (0.193, 1.499)	0.524 (0.18, 1.557)	0.509 (0.181, 1.43)	0.358 (0.124, 1.02)	0.597 (0.291, 1.212)
INF10	1.066 (0.33, 4.008)		0.936 (0.265, 3.154)	0.881 (0.251, 3.215)	0.786 (0.247, 2.467)	0.716 (0.201, 2.487)	0.691 (0.241, 1.919)	0.67 (0.186, 2.263)	0.651 (0.172, 2.315)	0.619 (0.164, 2.242)	0.58 (0.18, 1.88)	0.508 (0.139, 1.797)	0.506 (0.142, 1.714)	0.487 (0.133, 1.773)	0.477 (0.13, 1.642)	0.334 (0.092, 1.177)	0.558 (0.194, 1.502)
GOL100		0.938 (0.249, 3.029)	0.886 (0.278, 2.109)	0.829 (0.36, 1.692)	0.744 (0.266, 1.619)	0.678 (0.207, 1.694)	0.651 (0.176, 1.944)	0.634 (0.196, 1.534)	0.615 (0.184, 1.598)	0.583 (0.175, 1.523)	0.546 (0.199, 1.267)	0.482 (0.144, 1.224)	0.478 (0.147, 1.173)	0.46 (0.141, 1.232)	0.45 (0,139, 1.113)	**0.316** (0.096, 0.794)	**0.526** (0.225, 0.96)

Panaccione R et al., CC. 2023

Tolérance et bénéfice-risque: effets Indésirables

RE	GOL100	INF10	OZA0.92	GOL50	ADA40 Q2W	TOF10	INF5	FIL200	UPA30	UPA15	VED300 Q8W	UST90 Q8W	FIL100	VED300 Q4W	TOF5	UST90Q 12W	PBO
PBO	**1.901** (1.041, 4.451)	1.791 (0.666, 5.143)	1.675 (0.825, 3.436)	1.574 (0.789, 3.615)	1.41 (0.827, 2.455)	1.285 (0.599, 2.754)	1.247 (0.481, 3.191)	1.202 (0.576, 2.49)	1.163 (0.525, 2.597)	1.107 (0.498, 2.485)	1.045 (0.578, 1.935)	0.913 (0.415, 1.994)	0.907 (0.431, 1.892)	0.876 (0.393, 2.002)	0.855 (0.404, 1.808)	0.599 (0.277, 1.3)	
	3.16 (1.26, 10.454)	2.995 (0.85, 10.842)	2.792 (0.98, 8.054)	2.627 (0.958, 8.352)	2.354 (0.922, 6.124)	2.15 (0.723, 6.372)	2.088 (0.61, 6.98)	2.013 (0.689, 5.813)	1.939 (0.644, 5.945)	1.842 (0.611, 5.648)	1.743 (0.671, 4.732)	1.523 (0.707, 3.289)	1.518 (0.514, 4.377)	1.466 (0.481, 4.551)	1.423 (0.488, 4.165)		1.669 (0.769, 3.614)
TOF5	2.223 (0.898, 7.214)	2.098 (0.609, 7.693)	1.965 (0.699, 5.513)	1.844 (0.68, 5.752)	1.652 (0.658, 4.223)	1.505 (0.706, 3.224)	1.459 (0.434, 4.823)	1.402 (0.491,4.008)	1.361 (0.457, 4.09)	1.294 (0.435, 3.901)	1.22 (0.481, 3.258)	1.067 (0.361, 3.168)	1.061 (0.37, 3.036)	1.027 (0.345, 3.108)		0.703 (0.24, 2.05)	1.17 (0.553, 2.475)
	2.173 (0.812, 7.112)	2.052 (0.584, 7.503)	1.91 (0.642, 5.545)	1.804 (0.622, 5.722)	1.611 (0.606, 4.257)	1.465 (0.478, 4.418)	1.422 (0.399, 4.861)	1.369 (0.454, 4.036)	1.33 (0.421, 4.13)	1.268 (0.399, 3.921)	1.186 (0.399, 3.921)	1.038 (0.332, 3.189)	1.034 (0.34, 3.066)		0.973 (0.322, 2.897)	0.682 (0.22, 2.08)	1.142 (0.499, 2.542)
FIL100	2.091 (0.852, 6.796)	1.975 (0.583, 7.031)	1.845 (0.667, 5.175)	1.736 (0.654, 5.402)	1.556 (0.631, 3.938)	1.422 (0.489, 4.104)	1.38 (0.416, 4.515)	1.329 (0.633, 2.752)	1.283 (0.434, 3.845)	1.227 (0.414, 3.657)	1.149 (0.456, 3.059)	1.007 (0.345, 2.955)		0.968 (0.326, 2.938)	0.943 (0.329, 2.704)	0.659 (0.228, 1.944)	1.103 (0.529, 2.321)
	2.074 (0.817, 6.961)	1.97 (0.556, 7.219)	1.835 (0.639, 5.329)	1.723 (0.624, 5.507)	1.546 (0.601, 4.047)	1.413 (0.471, 4.21)	1.366 (0.396, 4.675)	1.316 (0.45, 3.833)	1.271 (0.421, 3.94)	1.214 (0.399, 3.748)	1.143 (0.435, 3.145)		0.993 (0.338, 2.898)	0.963 (0.314, 3.013)	0.937 (0.316, 2.773)	0.656 (0.304, 1.415)	1.095 (0.502, 2.409)
	1.833 (0.789, 5.021)	1.723 (0.532, 5.544)	1.605 (0.621, 3.97)	1.516 (0.602, 4.072)	1.357 (0.596, 2.981)	1.236 (0.454, 3.174)	1.192 (0.382, 3.572)	1.156 (0.435, 2.888)	1.116 (0.403, 3.012)	1.064 (0.383, 2.823)		0.875 (0.318, 2.296)	0.871 (0.327, 2.192)	0.843 (0.369, 1.89)	0.82 (0.307, 2.08)	0.574 (0.211, 1.491)	0.957 (0.517, 1.731)
UPA15	1.715 (0.657, 5.716)	1.616 (0.446, 6.112)	1.509 (0.519, 4.41)	1.423 (0.5, 4.568)	1.27 (0.486, 3.372)	1.163 (0.379, 3.492)	1.126 (0.32, 3.866)	1.08 (0.364, 3.194)	1.05 (0.47, 2.36)		0.94 (0.354, 2.61)	0.824 (0.267, 2.504)	0.815 (0.273, 2.415)	0.789 (0.255, 2.504)	0.773 (0.256, 2.297)	0.543 (0.177, 1.636)	0.904 (0.402, 2.007)
UPA30	1.625 (0.626, 5.444)	1.537 (0.432, 5.831)	1.44 (0.497, 4.198)	1.351 (0.477, 4.375)	1.213 (0.462, 3.195)	1.104 (0.364, 3.308)	1.074 (0.306, 3.658)	1.032 (0.349, 3.047)		0.952 (0.424, 2.128)	0.896 (0.332, 2.48)	0.787 (0.254, 2.374)	0.779 (0.26, 2.304)	0.752 (0.242, 2.374)	0.735 (0.245, 2.187)	0.516 (0.168, 1.552)	0.86 (0.385, 1.905)
FIL200	1.576 (0.652, 5.107)	1.492 (0.442, 5.382)	1.393 (0.502, 3.909)	1.31 (0.493, 4.06)	1.174 (0.477, 2.959)	1.074 (0.369, 3.085)	1.039 (0.312, 3.391)		0.969 (0.328, 2.869)	0.926 (0.313, 2.747)	0.865 (0.346, 2.3)	0.76 (0.261, 2.223)	0.752 (0.363,1.579)	0.73 (0.248, 2.203)	0.713 (0.25, 2.035)	0.497 (0.172, 1.452)	0.832 (0.402, 1.736)
	1.535 (0.534, 5.68)	1.447 (0.521, 4.145)	1.343 (0.416, 4.383)	1.272 (0.404, 4.533)	1.133 (0.387, 3.415)	1.032 (0.31, 3.52)		0.962 (0.295, 3.202)	0.931 (0.273, 3.268)	0.888 (0.259, 3.129)	0.839 (0.28, 2.619)	0.732 (0.214, 2.527)	0.724 (0.221, 2.403)	0.703 (0.206, 2.505)	0.686 (0.207, 2.306)	0.479 (0.143, 1.64)	0.802 (0.313, 2.08)
TOF10	1.476 (0.59, 4.828)	1.397 (0.402, 4.986)	1.305 (0.459, 3.703)	1.228 (0.447, 3.873)	1.101 (0.432, 2.847)		0.969 (0.284, 3.224)	0.931 (0.324, 2.708)	0.906 (0.302, 2.749)	0.86 (0.286, 2.637)	0.809 (0.315, 2.201)	0.708 (0.238, 2.124)	0.703 (0.244, 2.045)	0.683 (0.226, 2.093)	0.665 (0.31, 1.417)	0.465 (0.157, 1.383)	0.778 (0.363, 1.67)
	1.344 (0.618, 3.762)	1.272 (0.405, 4.051)	1.186 (0.483, 2.894)	1.117 (0.467, 3.036)		0.908 (0.351, 2.312)	0.883 (0.293, 2.581)	0.852 (0.338, 2.095)	0.825 (0.313, 2.165)	0.788 (0.297, 2.057)	0.737 (0.335, 1.677)	0.647 (0.247, 1.664)	0.643 (0.254, 1.586)	0.621 (0.235, 1.649)	0.605 (0.237, 1.519)	0.425 (0.163, 1.084)	0.709 (0.407, 1.209)
	1.206 (0.591, 2.776)	1.136 (0.311, 3.977)	1.066 (0.35, 2.806)		0.896 (0.329, 2.142)	0.815 (0.258, 2.235)	0.786 (0.221, 2.477)	0.764 (0.246, 2.027)	0.74 (0.229, 2.098)	0.703 (0.219, 1.998)	0.66 (0.246, 1.662)	0.58 (0.182, 1.603)	0.576 (0.185, 1.53)	0.554 (0.175, 1.608)	0.542 (0.174, 1.47)	0.381 (0.12, 1.044)	0.635 (0.277, 1.267)
	1.129 (0.474, 3.597)	1.068 (0.317, 3.777)		0.939 (0.356, 2.854)	0.843 (0.346, 2.069)	0.767 (0.27, 2.181)	0.744 (0.228, 2.406)	0.718 (0.256, 1.993)	0.695 (0.238, 2.013)	0.663 (0.227, 1.928)	0.623 (0.252, 1.609)	0.545 (0.188, 1.565)	0.542 (0.193, 1.499)	0.524 (0.18, 1.557)	0.509 (0.181, 1.43)	0.358 (0.124, 1.02)	0.597 (0.291, 1.212)
	1.066 (0.33, 4.008)		0.936 (0.265, 3.154)	0.881 (0.251, 3.215)	0.786 (0.247, 2.467)	0.716 (0.201, 2.487)	0.691 (0.241, 1.919)	0.67 (0.186, 2.263)	0.651 (0.172, 2.315)	0.619 (0.164, 2.242)	0.58 (0.18, 1.88)	0.508 (0.139, 1.797)	0.506 (0.142, 1.714)	0.487 (0.133, 1.773)	0.477 (0.13, 1.642)	0.334 (0.092, 1.177)	0.558 (0.194, 1.502)
		0.938 (0.249, 3.029)	0.886 (0.278, 2.109)	0.829 (0.36, 1.692)	0.744 (0.266, 1.619)	0.678 (0.207, 1.694)	0.651 (0.176, 1.944)	0.634 (0.196, 1.534)	0.615 (0.184, 1.598)	0.583 (0.175, 1.523)	0.546 (0.199, 1.267)	0.482 (0.144, 1.224)	0.478 (0.147, 1.173)	0.46 (0.141, 1.232)	0.45 (0,139, 1.113)	**0.316** (0.096, 0.794)	**0.526** (0.225, 0.96)

Panaccione R et al., CC. 2023

Bilan pré thérapeutique et suivi

Bilan pré-thérapeutique avant d'initier un i-JAK

- Hémogramme
- Electrophorèse des protéines sériques
- ASAT/ALAT, bilirubine, gamma-GT
- Créatininémie, clairance de la créatinine
- Radiographie du thorax
- Bilan lipidique (Cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides)
- Dépistage tuberculose latente de moins de 2 ans : Test in vitro ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI
- Sérologies de moins de 5 ans : hépatites B et C, sérologie VIH (accord du patient) et sérologie VZV (patient sans antécédent de varicelle)
- Règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie (cf. Annexe 1)

Suivi biologique minimal d'un patient sous i-JAK

- Avant la fin du 1er mois : NFS, créatinine, transaminases
- À 3 mois : NFS, créatinine, transaminases, bilan lipidique
- À partir du 6e mois : NFS, créatinine, transaminases tous les 3 mois, bilan lipidique tous les 6 mois

(Pas d'intérêt clinique au suivi des CPK)

Résumé des Caractéristiques du Produit tofacitinib, filgotinib, upadacitinib.

Bilan pré-thérapeutique et suivi

Bilan pré-thérapeutique avant d'initier un i-JAK

- Hémogramme
- Electrophorèse des protéines sériques
- ASAT/ALAT, bilirubine, gamma-GT
- Créatininémie, clairance de la créatinine
- Radiographie du thorax
- Bilan lipidique (Cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides)
- Dépistage tuberculose latente de moins de 2 ans : Test in vitro ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI
- Sérologies de moins de 5 ans : hépatites B et C, sérologie VIH (accord du patient) et sérologie VZV (patient sans antécédent de varicelle)
- Règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie (cf. Annexe 1)

Suivi biologique minimal d'un patient sous i-JAK

- Avant la fin du 1er mois : NFS, créatinine, transaminases
- À 3 mois : NFS, créatinine, transaminases, bilan lipidique
- À partir du 6e mois : NFS, créatinine, transaminases tous les 3 mois, bilan lipidique tous les 6 mois

(Pas d'intérêt clinique au suivi des CPK)

Résumé des Caractéristiques du Produit tofacitinib, filgotinib, upadacitinib.

Bilan pré-thérapeutique et suivi

Bilan pré-thérapeutique avant d'initier un i-JAK

- Hémogramme
- Electrophorèse des protéines sériques
- ASAT/ALAT, bilirubine, gamma-GT
- Créatininémie, clairance de la créatinine
- Radiographie du thorax
- Bilan lipidique (Cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides)
- Dépistage tuberculose latente de moins de 2 ans : Test in vitro ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI
- Sérologies de moins de 5 ans : hépatites B et C, sérologie VIH (accord du patient) et sérologie VZV (patient sans antécédent de varicelle)
- Règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie (cf. Annexe 1)

Suivi biologique minimal d'un patient sous i-JAK

- Avant la fin du 1er mois : NFS, créatinine, transaminases
- À 3 mois : NFS, créatinine, transaminases, bilan lipidique
- À partir du 6e mois : NFS, créatinine, transaminases tous les 3 mois, bilan lipidique tous les 6 mois

(Pas d'intérêt clinique au suivi des CPK)

Résumé des Caractéristiques du Produit tofacitinib, filgotinib, upadacitinib.

Conclusion (1) vous prescrivez un i-JAK:

- Existe-t-il une « alternative thérapeutique appropriée »?

- En « l'absence d'alternative thérapeutique appropriée »:
  - Prévention/les comorbidités
    - Risque cardiovasculaire (SCORE) et veineux
    - Risque cancer
    - Informer patient risque infections notamment zona
    - Informer patient risque d'acné
  - Attentes/grossesse
  - Adhésion et interactions médicamenteuses

Conclusion (1) vous prescrivez un i-JAK:

- Existe-t-il une « alternative thérapeutique appropriée »?

- En « l'absence d'alternative thérapeutique appropriée »:
  - Prévention/les comorbidités
    - Risque cardiovasculaire (SCORE) et veineux
    - Risque cancer
    - Informer patient risque infections notamment zona
    - Informer patient risque d'acné
  - Attentes/grossesse
  - Adhésion et interactions médicamenteuses

Dose minimale efficace (entretien)

Conclusion (1) vous prescrivez un i-JAK:

- Existe-t-il une « alternative thérapeutique appropriée »?

- En « l'absence d'alternative thérapeutique appropriée »:
  - Prévention/les comorbidités
    - Risque cardiovasculaire (SCORE) et veineux
    - Risque cancer
    - Informer patient risque infections notamment zona
    - Informer patient risque d'acné
  - Attentes/grossesse
  - Adhésion et interactions médicamenteuses

Décision médicale partagée

Conclusion (2) le futur est fascinant:

RCH

JAK inhibitors

Phase II

- Brepocitinib (PF-06700841) (JAK1/TYK2 inhibitor)
- Deucravacitinib (BMS-986165) (TYK2 inhibitor)
- Oncostellae (OST-122) (JAK3/TYK2/ARK5 inhibitor)
- Peficitinib (JNJ-54781532) (pan-JAK inhibitor)
- Ritlecitinib (PF-06651600) (JAK3/TEC inhibitor)
- Zasocitinib (TAK-279) (TYK2 inhibitor)

Phase III

- Ivarmacitinib (SHR0302) (JAK1 inhibitor)

MC

- Vedolizumab + upadacitinib

https://doi.org/10.1038/s41575-024-01035-7

Understanding the therapeutic toolkit for inflammatory bowel disease

Sophie Vieujean[1,2], Vipul Jairath[3], Laurent Peyrin-Biroulet[2,4,5], Marla Dubinsky[6], Marietta Iacucci[7], Fernando Magro[8] & Silvio Danese[9]

Conclusion (3) le présent est beau:

Conclusion (3) merciS !

MICI Institut Privé

JFHOD

5 points forts

- 1-Les inhibiteurs de JAK sont des petites molécules administrées par voie orale, de demi-vie courte et d'action rapide.

- 2- Tous les inhibiteurs de JAK ont démontré leur efficacité dans la RCH, et ont obtenu une AMM et un remboursement en troisième ligne de biothérapie après échec d'un anti-TNF et du védolizumab
- 3-Dans la MC, seul l'upadacitinib a démontré son efficacité et a obtenu une AMM et un remboursement en deuxième ligne de biothérapie après échec d'un anti-TNF

- 4- Le risque de réactivation du zona semble plus élevé avec l'upadacitinib et le tofacitinib qu'avec le filgotinib.

- 5-Les taux de cancers et d'évènements cardiovasculaires majeurs sont faibles chez les patients avec une MICI traités par les inhibiteurs de JAK.