

PRESS RELEASE

Resultado de Estudo de Fase 3 com Upadacitinibe em Monoterapia para Tratamento de Artrite Reumatoide é Publicado pelo *The Lancet*

- *Upadacitinibe, um medicamento oral construído pela AbbVie para seletivamente inibir a Janus Quinase 1 (JAK1), está sendo estudado como tratamento de dose única diária em artrite reumatoide e em múltiplas doenças inflamatórias autoimunes.¹⁻¹⁴ A é um importante mediador de sinalização de várias citocinas e desempenha um papel importante na fisiopatologia das doenças imunomediadas.*
- *SELECT-MONOTHERAPY, terceiro estudo do programa SELECT, avalia upadacitinibe em monoterapia em substituição ao metotrexato versus manutenção de metotrexato em pacientes com artrite reumatoide moderada a gravemente ativa e com resposta inadequada a metotrexato.¹ Metotrexato é comumente usado como tratamento de primeira escolha em artrite reumatoide, porém muitos pacientes não respondem ou não toleram metotrexato, o que os coloca em risco de progressão da doença.¹⁶⁻¹⁸*
- *Upadacitinibe (em duas diferentes dosagens), uma vez ao dia, alcançou ambos os objetivos primários, com mais respostas ACR20 e baixa atividade da doença na semana 14, comparado ao grupo que manteve o tratamento com metotrexato.¹ ACR20/50/70 são medidas de atividade da doença, segundo critérios do American College of Rheumatology (Colégio Americano de Reumatologia).*
- *Os pacientes que receberam upadacitinibe em quaisquer das duas dosagens, em monoterapia, durante o estudo, também apresentaram taxas significativamente maiores de remissão clínica na semana 14, em comparação àqueles aqueles que continuaram com metotrexato¹.*
- *O perfil de segurança de upadacitinibe foi consistente com estudos de Fase 3 já apresentados anteriormente.¹*

São Paulo, Agosto de 2019 — A AbbVie (NYSE: ABBV), companhia biofarmacêutica global, anuncia a publicação de resultados positivos do estudo pivotal de Fase 3 SELECT-MONOTHERAPY pelo *The Lancet*. O estudo avalia upadacitinibe como monoterapia em substituição a metotrexato *versus* a manutenção de metotrexato em pacientes com artrite reumatoide moderada a gravemente ativa e resposta inadequada ao metotrexato.¹ Depois de 14 semanas de tratamento, as duas diferentes dosagens de upadacitinibe atenderam os objetivos primários do estudo com taxas significativamente mais altas respostas ACR20** e baixa atividade da doença***, em comparação com manutenção do tratamento com dose estável de metotrexato.¹ Ambas as dosagens de upadacitinibe atingiram todas as metas secundárias, incluindo a proporção de pacientes que chegaram à remissão**** e melhora da função física.¹ Upadacitinibe, um agente oral, inibidor seletivo da JAK1, está em fase de pesquisa e ainda não está aprovado pelas agências regulatórias, incluindo no Brasil.

"Estes resultados demonstram que upadacitinibe como monoterapia pode proporcionar respostas clinicamente significativas, incluindo baixa atividade da doença, remissão e melhora significativa da função física," afirmou o médico Josef S. Smolen, da Divisão de Reumatologia, do Departamento de Medicina, da Universidade Médica de Viena, Áustria, e que consta como

primeiro autor na publicação do *The Lancet*. “Os dados deste estudo corroboram o potencial de upadacitinibe como uma opção importante de tratamento de pacientes com artrite reumatoide.”

A artrite reumatoide, que afeta cerca de 23.7 milhões de pessoas em todo o mundo (cerca de 2 milhões de pessoas no Brasil ²⁰), é uma doença crônica e debilitante.¹⁵ Metotrexato é comumente usado como tratamento de primeira escolha em artrite reumatoide, embora **muitos** pacientes não respondem ou não toleram metotrexato, o que os coloca em risco de progressão da doença.¹⁶⁻¹⁸ Em caso de resposta inadequada a metotrexato em monoterapia, geralmente passa a ser usado em terapia combinada com DMARDs (*drogas modificadoras do curso da doença*) convencionais sintéticos em primeira linha e, no caso de não atingir o alvo planejado, podem ser prescritos os DMARDs biológicos, ou sintéticos alvo-específicos^{17,19}

“Estamos encorajados pelos resultados positivos publicados pelo *The Lancet*”, afirma Karina Fontão, Diretora Médica da AbbVie no Brasil. “Os dados deste estudo - o terceiro de um total de seis, do programa de estudos clínicos SELECT em artrite reumatoide, que avaliam a eficácia e segurança de upadacitinibe no tratamento da artrite reumatoide - ajudam a aprofundar nossa compreensão da natureza complexa da artrite reumatoide”.

Os resultados mostraram que depois de 14 semanas, 68 por cento e 71 por cento dos pacientes tratados com uma das duas dosagens de upadacitinibe em monoterapia (15 mg e 30 mg, respectivamente), alcançaram o índice ACR 20, versus 41 por cento dos pacientes que continuaram a receber metotrexato ($p < 0.0001$ para ambas as dosagens).¹ Baixa atividade da doença (definida como DAS28[PCR] ≤ 3.2) foi alcançada por 45 por cento dos pacientes que receberam upadacitinibe 15mg e por 53 por cento daqueles que receberam 30 mg de upadacitinibe, versus 19 por cento entre aqueles que receberam metotrexato na semana 14.¹

O estudo também mostrou uma proporção significativamente maior de pacientes de upadacitinibe que, em ambos os grupos, atingiram a remissão clínica (definida como DAS28[PCR] < 2.6) ACR50 e ACR70 na semana 14, em comparação com os pacientes que continuaram com metotrexato.¹ 28 e 41 por cento dos pacientes tratados com upadacitinibe nos grupos que receberam 15 mg e 30 mg, respectivamente, atingiram a remissão clínica (definida como DAS28[PCR] < 2.6), versus 8 por cento daqueles que continuaram com metotrexato ($p \leq 0.0001$ para ambas as doses).¹ ACR50 e ACR70 foram alcançadas por 42 e 23 por cento, 52 e 33 por cento para os pacientes nas doses de 15 mg e 30 mg de upadacitinibe, respectivamente, versus 15 e 3 por cento dos pacientes que receberam metotrexato.¹

	Resultados de Eficácia no estudo SELECT MONOTHERAPY na semana 14 ^{*1}		
	Metotrexato (n=216)	Upadacitinibe 15 mg (n=217)	Upadacitinibe 30 mg (n=215)
ACR20**	41%	68%	71%
ACR50**	15%	42%	52%
ACR70**	3%	23%	33%
LDA***	19%	45%	53%
Remissão	8%	28%	41%

Clínica ****			
--------------	--	--	--

* Todos os desfechos na semana 14 mostrados na tabela atingiram valores $p < 0.001$, versus metotrexato para ambas as doses. Nem todos os desfechos secundários estão mostrados na tabela. Os pacientes em tratamento com metotrexato apresentados na tabela são pacientes que continuaram com sua dose de metotrexato do início do estudo, "às cegas".

**ACR20/50/70 é uma medida definida pelo American College of Rheumatology como melhora de 20 por cento/50 por cento/70 por cento na contagem de articulações edemaciadas e doloridas, mais três dos seguintes critérios: avaliação para dor, atividade global da doença e função física pelo paciente; e avaliação do médico da atividade da doença e prova da atividade inflamatória.

*** Baixa Atividade da Doença foi definida por uma resposta clínica de Índice de Atividade da Doença com contagem de 28 articulações (proteína C reativa) (DAS28 [CRP]) menor ou igual a 3.2.

**** Remissão clínica foi definida como DAS28 (CRP) menos que 2.6.

No estudo, o perfil de segurança de upadacitinibe foi consistente com estudos clínicos de Fase 3 SELECT, já reportados.^{1,4-8}

Sobre Estudo SELECT-MONOTHERAPY¹

SELECT-MONOTHERAPY é um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos, desenvolvido para avaliar a segurança e eficácia de upadacitinibe em monoterapia, em pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave com uma resposta inadequada a uma dose estável de metotrexato. Os pacientes foram randomizados (de forma cega) para alterar o tratamento de metotrexato para monoterapia com upadacitinibe (15 mg ou 30 mg, uma vez por dia) ou continuar com a dose estável de metotrexato. Os dois desfechos primários independentes comparando upadacitinibe 15 mg e 30 mg e metotrexato incluíram a porcentagem de indivíduos que atingiram uma resposta ACR20 e baixa atividade da doença na semana 14 de tratamento. O estudo clínico está em andamento e segunda fase é um período de extensão de longo prazo, até cinco anos, para avaliar a segurança, a tolerabilidade e eficácia das duas dosagens (15 mg e 30 mg) de upadacitinibe em monoterapia administradas uma vez ao dia, em pacientes que completaram a primeira fase. Mais informações sobre este estudo podem ser encontradas em www.clinicaltrials.gov. (NCT02706951).

Sobre o Programa de Estudo SELECT^{1,4-8}

O robusto programa de estudos de fase 3 SELECT, em artrite reumatoide, avalia mais de 4.000 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave em seis estudos. Os estudos incluem avaliações de eficácia, segurança e tolerabilidade em várias populações de pacientes com artrite reumatoide. As principais medidas de eficácia avaliadas incluem as respostas ACR, o índice de atividade da doença (DAS28-PRC) e a inibição da progressão radiográfica. Mais informações sobre esses estudos podem ser encontradas em www.clinicaltrials.gov (NCT02706847, NCT03086343, NCT02629159, NCT02706873, NCT02706951, NCT02675426).

Sobre Upadacitinibe

Descoberto e desenvolvido pela AbbVie, upadacitinibe é um agente oral, inibidor seletivo JAK1, que vem sendo estudado para artrite reumatoide moderada a gravemente ativa e outras doenças autoimunes.²⁻³ Os estudos de Fase 3 com upadacitinibe em artrite reumatoide, artrite psoriásica, dermatite atópica, doença de Crohn e retocolite ulcerativa estão em desenvolvimento.⁶⁻¹¹ Está sendo também pesquisado para tratar espondilite anquilosante e arterite de células gigantes.⁹⁻¹⁴



Upadacitinibe não está aprovado pelas autoridades regulatórias (incluindo no Brasil) e o seu perfil de segurança e eficácia ainda não está estabelecido.

Sobre AbbVie

A AbbVie é uma companhia biofarmacêutica global baseada em pesquisa e desenvolvimento, que tem o compromisso de desenvolver terapias avançadas inovadoras para algumas das mais complexas e críticas condições de saúde do mundo. A missão da companhia é usar seu conhecimento, equipe dedicada e foco em inovação para aprimorar, de forma notável, tratamentos em quatro áreas terapêuticas principais: imunologia, oncologia, virologia e neurociência. Em mais de 75 países, os colaboradores da AbbVie trabalham diariamente para desenvolver soluções em saúde para pessoas ao redor do mundo. Para mais informação sobre a AbbVie, acesse www.abbvie.com. Siga @abbvie no Twitter, Facebook, LinkedIn ou Instagram.

No Brasil, a AbbVie começou a operar no início de 2014. Suas unidades de negócios locais incluem imunologia, neonatologia, virologia e oncologia e, entre suas diferentes áreas de atuação, conduz mais de 40 estudos e projetos clínicos, envolvendo mais de 200 equipes e centros de pesquisa brasileiros. Para mais informações, acesse www.abbvie.com.br

Referências:

1. Smolen, J.S., et al. A Phase 3 Randomised, Placebo-controlled, Double-Blind Study of Upadacitinib as Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: SELECT-MONOTHERAPY. *The Lancet*.2019 Jun 8; 393 (10188); 2303-2311.doi 10.1016/S0140-6736(19)3014-19-2
2. Parmentier et al. In Vitro and In Vivo Characterization of the JAK1 Selectivity of Upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatology*.2018 2:23; <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0031-x>.
3. Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2018. Disponível em: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Acessado em 22 de fevereiro de 2019.
4. Fleischmann R, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib to Placebo and to Adalimumab, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatology*.2018. 70 (suppl 10); abstract 890. ACR 2018, Chicago, III
5. Burmester GR, et al; Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2. Epub 2018 Jun 18.
6. Genovese MC, et al; Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2. Epub 2018 Jun 18.
7. van Vollenhoven, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial Comparing Upadacitinib Monotherapy to MTX Monotherapy in MTX-Naïve Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology*.2018. 70 (suppl 10); abstract 890. ACR 2018, Chicago, III
8. A Phase 3 Study to Compare ABT-494 to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-CHOICE). *Clinicaltrials.gov*. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086343>. Acessado em 4 de março de 2019.
9. A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (SELECT - PsA 1). *ClinicalTrials.gov*. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104400>. Acessado em 4 de março de 2019.

10. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365649>. Acessado em 4 de março de 2019.
11. Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema)- Measure Up 1. ClinicalTrials.gov. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569293>. Acessado em 4 de março de 2019.
12. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-494 for Induction and Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Acessado em 4 de março de 2019
13. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). ClinicalTrials.gov. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03178487> Acessado em 24 de abril de 2019.
14. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA). ClinicalTrials.gov. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725202>. Acessado em 24 de abril de 2019
15. World Health Organization. The Global Burden of Disease, 2004 Update. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Acessado em 4 de março de 2019.
16. Shinde, CG, et al. Methotrexate: a gold standard for treatment of rheumatoid arthritis. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2014 Dec;28(4):351-8. doi: 10.3109/15360288.2014.959238. Epub 2014 Oct 16.
17. Swierkot J and Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Pharmacol Rep. 20116 Jul-Aug;58(4):473-92.
18. Fautrel B, Nab HW, et al. Identifying patients with rheumatoid arthritis with moderate disease activity at risk of significant radiographic progression despite methotrexate treatment. RMD Open. 2015; 1(1). DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000018.
19. Singh, JA, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. 2015 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6. <https://doi.org/10.1002/acr.22783>.
20. Em Sociedade Brasileira de Reumatologia, disponível em <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/artrite-reumatoide/> . Acessado em 4 de junho de 2019.