

Resultados da Fase 3 do Estudo SELECT-COMPARE publicado em *Arthritis and Rheumatology*

- *SELECT-COMPARE, o maior dos seis estudos do programa clínico SELECT, avaliou upadacitinibe em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato (MTX) e permaneceram em doses estáveis de MTX¹*
- *Ambos os objetivos primários do estudo foram alcançados, incluindo a proporção de pacientes que atingiram resposta ACR20 e remissão clínica (DAS28-PRC <2,6) na semana 12 para upadacitinibe versus placebo¹*
- *Nenhum novo registro relativo à segurança foi relatado em comparação aos estudos de Fase 3 publicados anteriormente^{1,4,7}*
- *Upadacitinibe, um agente oral desenvolvido pela AbbVie para inibir seletivamente a JAK1 (Janus Quinase 1), está sendo estudado como tratamento de dose única diária para artrite reumatoide e em várias doenças inflamatórias imunomediadas¹⁻¹⁴.*
- *Upadacitinibe não está aprovado pelas autoridades regulatórias (incluindo a ANVISA no Brasil) e o seu perfil de segurança e eficácia ainda não está estabelecido.*

São Paulo, Agosto de 2019 - A AbbVie (NYSE: ABBV), companhia biofarmacêutica global baseada em pesquisa e desenvolvimento, anunciou a publicação de resultados positivos do estudo clínico de Fase 3 SELECT-COMPARE no periódico *Arthritis and Rheumatology*, publicado em julho de 2019. O estudo, que avalia upadacitinibe em comparação com placebo e adalimumabe, em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave e que tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato (MTX) e permaneceram em doses estáveis de MTX, mostrou que, em 12 semanas, os pacientes que receberam uma dose única diária de upadacitinibe (15mg), alcançaram os objetivos primários com taxas significativamente maiores de resposta ACR20 e remissão clínica (definida como Índice de Atividade da Doença 28 (DAS) Proteína C Reativa [DAS28-PCR] <2,6) *versus* pacientes que receberam placebo.¹ Todos os objetivos secundários principais também foram alcançados, incluindo taxas significativamente mais altas de resposta ACR50 em pacientes que receberam upadacitinibe *versus* placebo ou adalimumabe em combinação com metotrexato na semana 12.¹ Pacientes tratados com upadacitinibe mostraram melhora significativa na redução da dor, em relação aos pacientes que receberam adalimumabe, medida pela escala visual analógica (VAS) e melhora na função física, medida pelo Índice de Incapacidade com Base no Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI), na semana 12.¹

Os objetivos primários e secundários alcançados na semana 12 foram mantidos por 26 semanas, incluindo taxas significativamente mais altas de baixa atividade da doença (definida como DAS28-PCR≤3,2) e de remissão clínica, pelos pacientes que receberam upadacitinibe em comparação com aqueles tratados com adalimumabe e placebo, respectivamente. Na



semana 26, upadacitinibe inibiu significativamente a progressão radiográfica, medida pela variação do escore de Sharp modificado (mTSS), a partir da linha de base, versus placebo.¹

O perfil geral de segurança de upadacitinibe foi semelhante ao de adalimumabe, exceto por taxas mais altas de herpes zoster e elevação da CPK (*creatinina fosfoquinase*) com upadacitinibe.¹ Nenhum novo sinal de segurança foi registrado em relação aos estudos de Fase 3 anteriores.^{1,4-7} Upadacitinibe é um agente oral em fase de pesquisa e não está aprovado por nenhuma agência regulatória, incluindo no Brasil.

“Nas últimas duas décadas, foram realizados avanços importantes no tratamento da artrite reumatoide, tornando a remissão clínica uma possibilidade para mais pessoas que vivem com a doença”, disse Dra. Karina Fontão, Diretora Médica da AbbVie, Brasil “Estamos encorajados pelos resultados positivos do SELECT-COMPARE, que mostram um impacto significativo tanto em relação aos sinais e sintomas quanto na progressão radiográfica, em comparação com placebo, bem como melhoras em medidas importantes, como respostas ACRs e baixa atividade e remissão da doença, em comparação com adalimumabe e placebo”.

A artrite reumatoide é uma doença crônica e debilitante que afeta cerca de 23,7 milhões de pessoas no mundo¹⁵ (cerca de 2 milhões de pessoas no Brasil¹⁹). Apesar das recomendações atuais de tratamento ressaltando a importância da remissão clínica e baixa atividade da doença como alvos terapêuticos no tratamento da artrite reumatoide, muitos pacientes que vivem com a doença não alcançaram esses resultados.^{16,17} Atingir a remissão clínica pode permitir que os pacientes retornem a uma vida mais normal e também diminuir a probabilidade de danos articulares graves.¹⁸

Sobre o SELECT-COMPARE

O SELECT-COMPARE é um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, desenhado para avaliar a segurança e a eficácia de upadacitinibe em comparação com placebo e adalimumabe, em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com histórico de estabilidade de metotrexato e que apresentaram resposta inadequada ao MTX. Os pacientes receberam metotrexato como terapia de fundo e foram randomizados 2:2:1 para receber upadacitinibe (15 mg uma vez ao dia), placebo ou adalimumabe (administrado por injeção subcutânea de 40 mg a cada duas semanas).

Os objetivos primários incluíram a porcentagem de indivíduos que atingiram a resposta ACR20 e a remissão clínica (DAS28-PCR) após 12 semanas de tratamento em comparação com o placebo. Objetivos secundários incluíram a mudança no índice mTSS comparado ao placebo na semana 26 e comparações com adalimumabe em porcentagem dos indivíduos que atingiram a resposta ACR50, baixa atividade da doença, alteração na dor a partir do início do estudo, medida pelo VAS, e alteração na função física, também em relação ao início do estudo, medida pelo HAQ-DI na semana 12. O estudo está em andamento e inclui um período de tratamento duplo-cego randomizado de 48 semanas, seguido por um estudo de extensão de longo prazo de até cinco anos. Mais informações sobre este estudo podem ser encontradas em www.clinicaltrials.gov (NCT02629159).

Sobre o Programa de Estudo SELECT⁴⁻¹⁴

O 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-PCR) 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 da JAK1, que vem sendo estudado para artrite reumatoide ativa moderada a grave 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 a 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. Fleischmann, R, et al. Upadacitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2019.
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 11 de Junho de 2019.
4. 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.
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. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting; 891
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 11 de junho 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 11 de Junho 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 11 de Junho 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?cond=Atopic+Dermatitis&intr=upadacitinib&phase=2&rank=1>. Acessado em 11 de Junho 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 11 de junho 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 11 de Junho 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 11 de junho 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 11 de junho de 2019.
16. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther* 2015; 17:181.
17. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017. pii: annrheumdis-2016-210715. [Epub ahead of print]
18. Ajeganova S. and Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Oct;9(10):249-262. doi: 10.1177/1759720X17720366.
19. Em Sociedade Brasileira de Reumatologia, disponível em <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/artrite-reumatoide>. Acessado em 4 de junho de 2019.