

MACE y TEV en los ensayos clínicos de upadacitinib en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

Kunihiro Yamaoka,¹ Christina Charles-Schoeman,² Ernest Choy,³ Iain B. McInnes,⁴ Eduardo Mysler,⁵ Peter Nash,⁶ Ralph Lippe,⁷ Nasser Khan,⁸ Anna K. Shmagel,⁸ Hannah Palac,⁸ Jessica Suboticki,⁸ Jeffrey R. Curtis⁹

¹Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan; ²Division of Rheumatology, University of California, Los Angeles, CA, USA; ³Division of Infection and Immunity, CREATE Centre, Cardiff University, Cardiff, UK; ⁴Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ⁵Department of Rheumatology, OMI (Medical Research Organization), Uruguay, Buenos Aires, Argentina; ⁶School of Medicine, Griffith Universit, Brisbane, QLD, Australia; ⁷AbbVie Deutschland GmbH & Co, KG, Wiesbaden, Hesse, Germany; ⁸AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA; ⁹Division of Clinical Immunology & Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

OBJETIVO

Describir los eventos y factores de riesgo de MACE y TEV (adjudicados) en los ensayos clínicos de fase 2b/3 de upadacitinib para AR, APs y EA.

CONCLUSIONES

Se notificaron MACE y TEV en pacientes con AR y APs, pero con poca frecuencia en EA. Las tasas de upadacitinib en pacientes con AR coincidieron con las observadas en la literatura publicada; las tasas de upadacitinib fueron comparables a las de ADA y MTX.

Las características de los pacientes asociadas a los MACE y TEV son factores de riesgo conocidos de estos acontecimientos.

Se está realizando un seguimiento continuado para seguir evaluando el riesgo de MACE y TEV en los ensayos clínicos con upadacitinib.

DECLARACIONES Y AGRADECIMIENTOS
AbbVie Inc. y los autores agradecen a todos los investigadores del ensayo y a los pacientes que participaron en este ensayo clínico. AbbVie financió este estudio y participó en el diseño del estudio, la investigación, el análisis, la recopilación de datos, la interpretación de los datos, la revisión y la aprobación de esta presentación oral. Todos los autores tuvieron acceso a los datos relevantes y participaron en la redacción, revisión y aprobación de esta presentación oral. No se han recibido honorarios ni pagos por la autoría. Ben Holmes, DVM, de JB Ashlin, proporcionó apoyo en la redacción médica, financiado por AbbVie. Los acuerdos financieros de los autores con empresas cuyos productos pueden estar relacionados con el presente informe se enumeran según lo declarado por los autores: C. Charles-Schoeman ha recibido honorarios por consultoría de AbbVie, Gilead, Pfizer y Regeneron-Sanofi. Ha recibido becas de investigación de AbbVie, BMS y Pfizer. E. Choy ha recibido becas de investigación y ha sido miembro de consejos asesores y de comités de ponentes de AbbVie, Amgen, Bio-Cancer, Biocan, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, Galapagos, Gilead, Inmedix, Janssen, Lilly, Merck Serono, Novimmune, Novartis, ObsEva, Pfizer, Regeneron, Roche, R-Pharm, Sanofi, SynAct y UCB. I.B. McInnes ha recibido becas de investigación y/u honorarios de consultoría de AbbVie, AZ, BI, BMS, Celgene, EVELOBio, Janssen, LEO, Lilly, Novartis, Pfizer y UCB. E. Mysler ha recibido becas de investigación y ha sido miembro de consejos asesores y de comités de conferenciantes de AbbVie, Amgen, AZ, BMS, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sandoz y Roche. P. Nash ha recibido becas de investigación y honorarios de consultoría de AbbVie, BMS, Celgene, Gilead, Janssen y Lilly, y es miembro de la oficina de conferenciantes de estas empresas. K. Yamaoka es miembro de las oficinas de conferenciantes de AbbVie GK, Astellas, BMS, Chugai, Mitsubishi-Tanabe, Pfizer y Takeda. R. Lippe, N. Khan, A.K. Shmagel, H. Palac, J. Suboticki son empleados a tiempo completo de AbbVie y pueden poseer acciones de AbbVie. J.R. Curtis ha recibido becas de investigación y/u honorarios de consultoría de AbbVie, Amgen, ArthritisPower, Aqual, Bendcare, BMS, CorEvitas, FASTER, GSK, IlluminationHealth, Janssen, Labcorp, Lilly, Myriad, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sciphe, Setpoint, UCB y United Rheumatology.

1. Colaco K, et al. J Rheumatol. 2020;47:928–98. 2. Liew JW, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32:369–89. 3. Galloway J, et al. RMD Open. 2020;6:e001392. 4. Lauper K, et al. Arthritis Care Res (Hoboken).2018;70:1756–63. 5. Cohen SB, et al. Ann Rheum Dis. 2020;80:304–11. 6. Burmester GR, et al. Rheumatol Ther. 2022;9:521–39.7. van der Heijde D, et al. RMD Open. 2022;8:e002280.

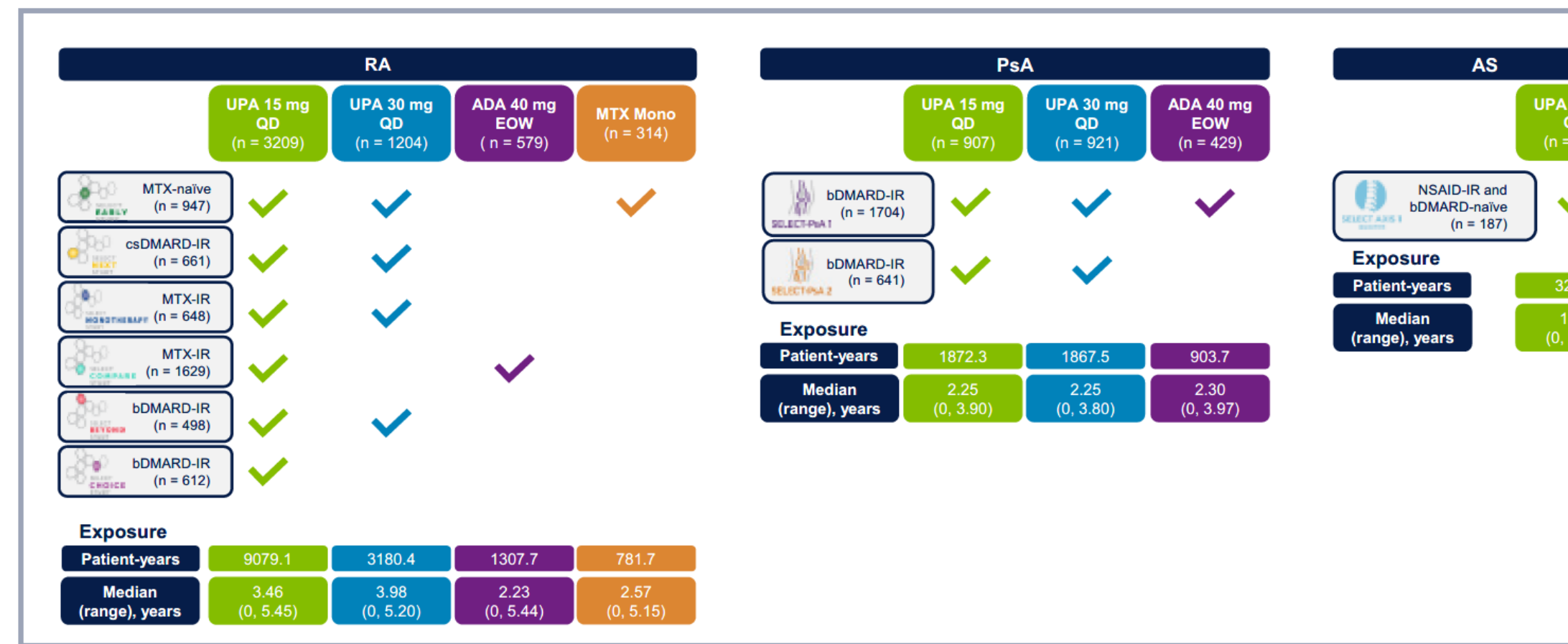
Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Reumatología (SER), 9-12 Mayo, Sevilla

INTRODUCCIÓN

- Los pacientes con enfermedades inmunomediadas no tratadas, como la AR, la APs y la EA, presentan un mayor riesgo de MACE y TEV en comparación con la población general¹⁻⁴
- Upadacitinib (UPA) 15 mg una vez al día es un inhibidor oral de JAK aprobado para el tratamiento de la AR, la APs, la EA, la espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpA), dermatitis atópica y colitis ulcerosa⁵⁻⁷

MÉTODOS

Figura 1. Resumen de los ensayos clínicos de fase 3 en AR, APs y EA^a

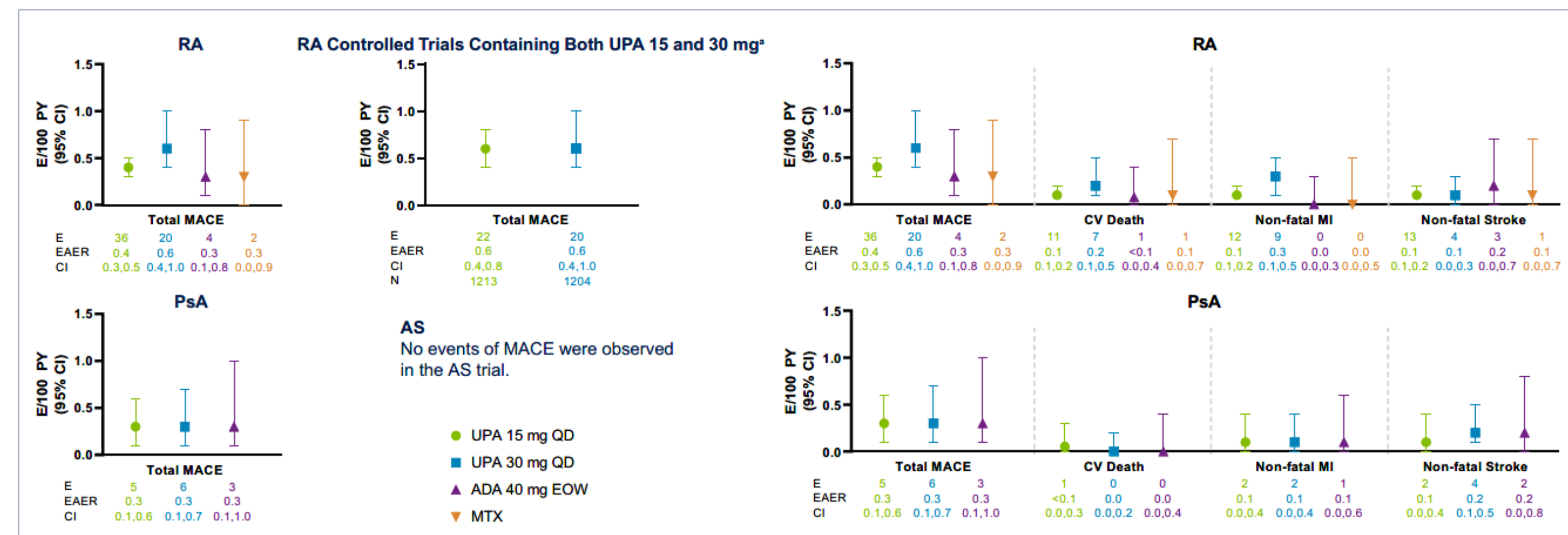


ADA, adalimumab; DMARDb, FAME biológico; csDMARD, FAME sintético convencional; EOW, cada dos semanas; RI, respuesta incompleta; Mono, monoterapia; QD, una vez al día; UPA: upadacitinib. aA 30 de junio de 2021.

- Los datos sobre el tiempo transcurrido hasta el acontecimiento se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier.
- La regresión de Cox se limitó al análisis univariable debido al número limitado de eventos.

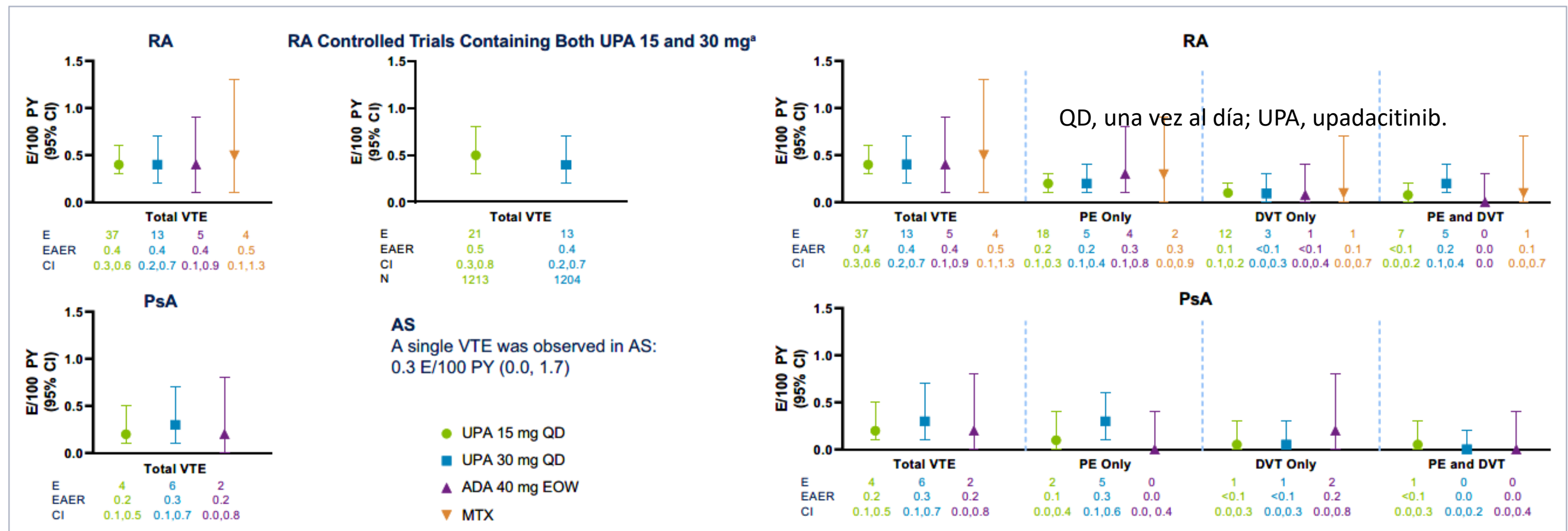
RESULTADOS (CONTINUACIÓN)

Figura 2. Tasas de MACE totales y desglose de eventos en los ensayos de AR, APs y EA



ADA, adalimumab; IC, intervalo de confianza; E/100 P, eventos por 100 pacientes-año; EAER, tasa de eventos ajustada por exposición; EOW, cada dos semanas; QD, una vez al día; UPA, upadacitinib. Incluye los siguientes ensayos en AR: SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-BEYOND.

Figura 5. Tasas de TEV totales y desglose de eventos en los ensayos de AR, APs y EA



ADA, adalimumab; IC, intervalo de confianza; E/100 P, eventos por 100 pacientes-año; EAER, tasa de eventos ajustada por exposición; EOW, cada dos semanas; QD, una vez al día; UPA, upadacitinib. Incluye los siguientes ensayos en AR: SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-BEYOND.

LIMITACIONES

- La literatura publicada sobre las tasas de base tanto para la APs como para la EA, así como los datos de este análisis, son mucho más limitados.
- La infrecuencia de los eventos limitó estos análisis a modelos univariantes.

RESULTADOS

Tabla 1. Resumen de las características demográficas y basales de la enfermedad.

n (%)	RA				PsA			AS
	UPA 15 mg n=3209 PY=9079.1	UPA 30 mg n=1204 PY=3180.4	ADA 40 mg n=579 PY=1307.7	MTX n=314 PY=781.7	UPA 15 mg n=907 PY=1872.3	UPA 30 mg n=921 PY=1867.5	ADA 40 mg n=429 PY=903.7	UPA 15 mg n=182 PY=320.1
Age (years), mean (SD)	54.3 (12.0)	55.3 (11.9)	54.1 (11.7)	53.3 (12.9)	51.5 (12.1)	51.4 (12.3)	51.4 (12.0)	45.3 (12.5)
Female	2581 (80)	948 (79)	470 (81)	240 (76.4)	478 (53)	504 (55)	222 (52)	53 (29)
Time since diagnosis (years), mean (SD)	8.5 (8.4)	7.0 (8.4)	8.2 (8.0)	2.6 (5.1)	7.2 (8.0)	7.3 (7.7)	5.9 (7.1)	6.9 (8.9)
Race (white)	2784 (87)	1014 (84)	504 (87)	256 (82)	806 (90)	821 (90)	375 (90)	152 (84)
Concomitant therapies								
Glucocorticoids	1761 (55)	571 (47)	350 (60)	164 (52)	134 (15)	123 (13)	72 (17)	13 (7)
csDMARD(s)	1986 (62)	561 (47)	579 (100)	0	642 (71)	0	338 (79)	28 (15)
COX-2	955 (30)	351 (29)	182 (31)	115 (37)	264 (29)	266 (29)	149 (35)	70 (39)
Anti-thrombotic ^a	315 (10)	158 (13)	42 (7)	26 (8)	105 (12)	100 (11)	35 (8)	8 (4)
Statin	369 (12)	169 (14)	55 (10)	26 (8)	123 (14)	125 (14)	42 (10)	5 (3)
Aspirin	269 (8)	131 (11)	36 (6)	24 (8)	89 (10)	74 (8)	27 (6)	N/A
Patient History								
Prior CV event	384 (12)	147 (12)	62 (11)	27 (9)	116 (13)	116 (13)	40 (9)	19 (10)
Prior VTE	53 (2)	21 (2)	9 (2)	3 (1.0)	23 (3)	15 (2)	3 (1)	1 (1)
Hypertension	1301 (41)	489 (41)	255 (44)	114 (36)	403 (44)	376 (41)	179 (42)	35 (19)
Diabetes mellitus	382 (12)	136 (11)	61 (11)	31 (10)	122 (14)	126 (14)	47 (11)	8 (4)
Tobacco/nicotine use ^b	1221 (38)	509 (42)	199 (34)	120 (38)	385 (42)	395 (43)	163 (38)	100 (55)
Elevated LDL-C (>129.93 mg/dL)	854 (27)	319 (27)	170 (29)	86 (26)	253 (29)	262 (29)	121 (29)	43 (24)
Low HDL-C (<39.98 mg/dL)	354 (11)	125 (10)	53 (9)	39 (12)	176 (20)	188 (21)	95 (22)	34 (19)

ADA: adalimumab; COX: ciclooxigenasa; csDMARD: FAME sintético convencional; CV: cardiovascular; HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PY: pacientes-año; UPA, upadacitinib. ^aIncluye inhibidores directos del factor Xa, inhibidores directos de la trombina, grupo de la heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria (excluida la heparina), preparados con derivados del ácido salicílico, ácido salicílico y derivados, y antagonistas de la vitamina K. ^bIncluye el consumo actual o anterior de tabaco/nicotina, incluidos cigarrillos, pipas, puros y tabaco de mascar.

Figura 3. Análisis Kaplan-Meier de la aparición de MACE

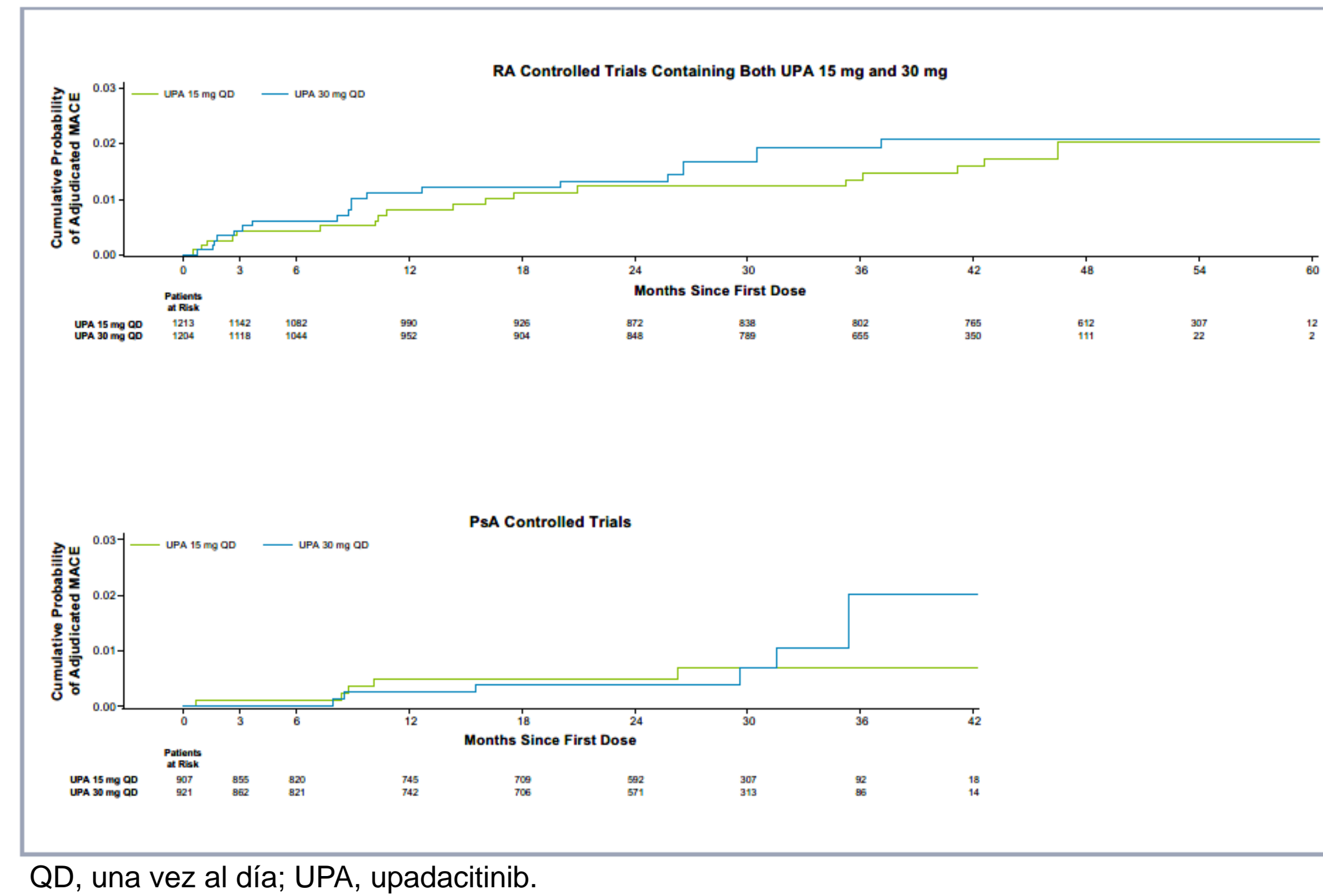
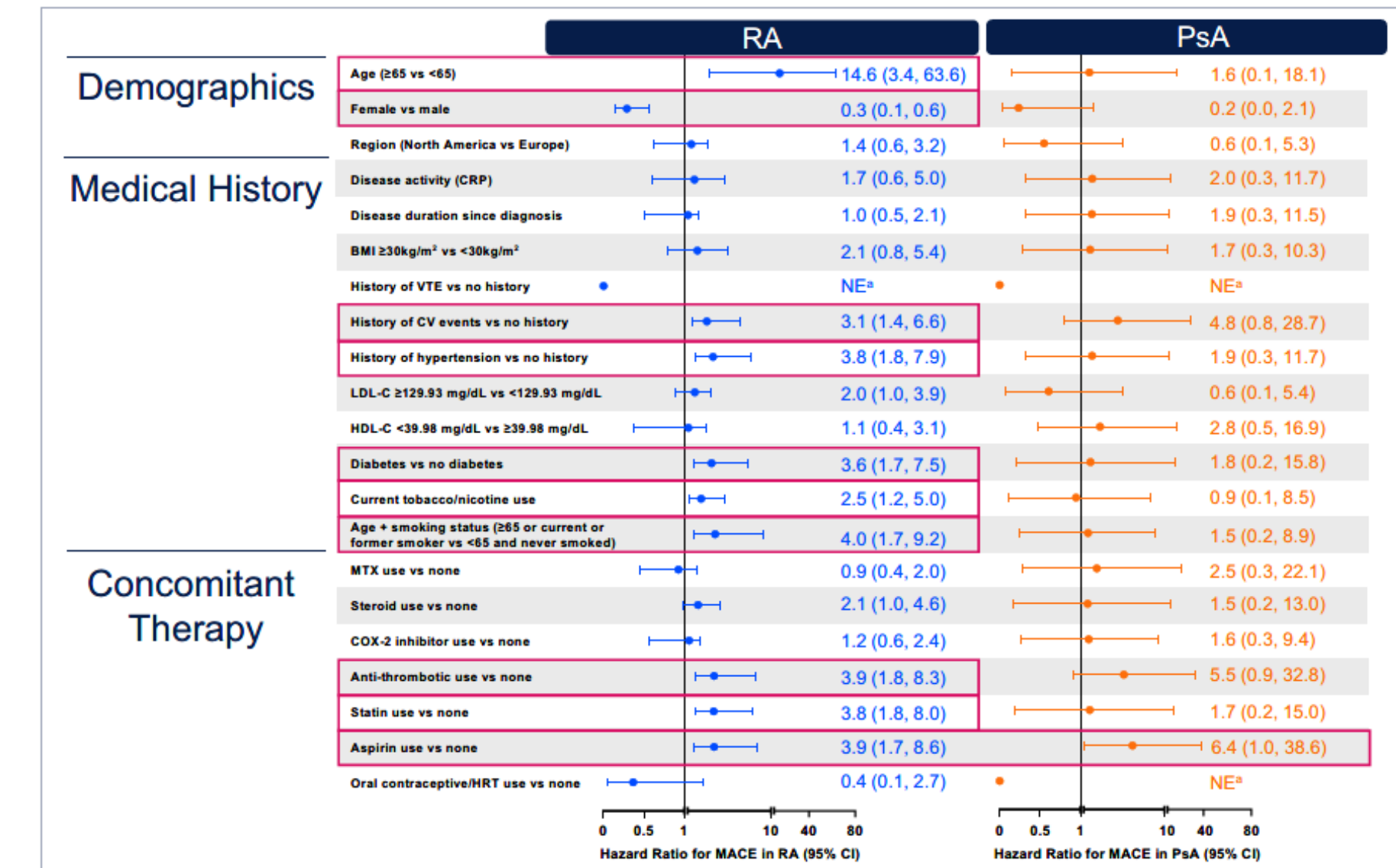


Figura 4. Factores de riesgo potenciales de MACE en pacientes que recibieron UPA 15 mg mediante modelos de regresión de Cox univariantes



COX-2, ciclooxigenasa 2; CV, cardiovascular; HDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; THS, terapia hormonal sustitutiva; LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; NE, no estimable; UPA, upadacitinib. NEa, cocientes de riesgos no estimados debido a eventos nulos en el parámetro ≥ 1 .

Figura 6. TEV emergentes del tratamiento en pacientes que reciben UPA

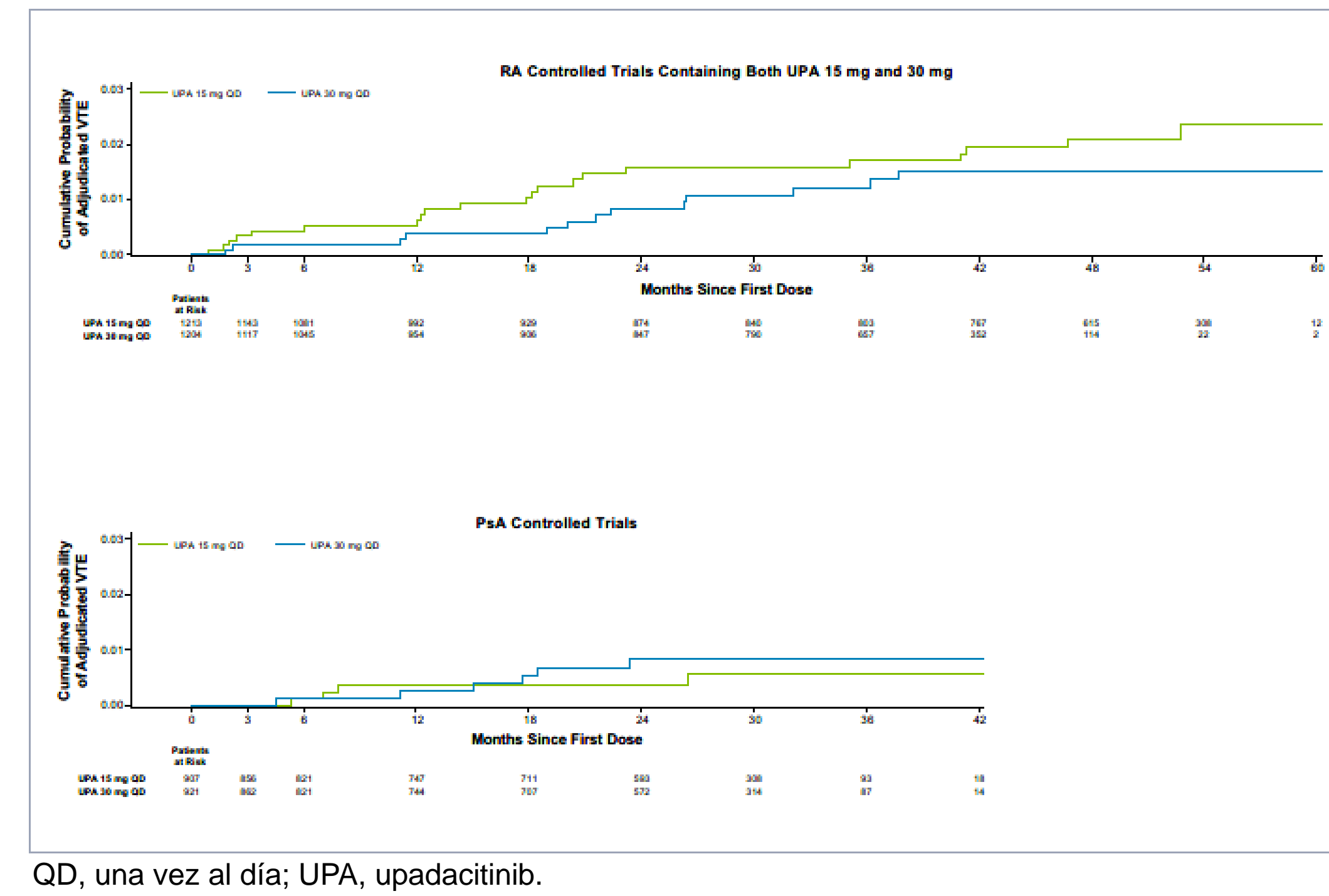
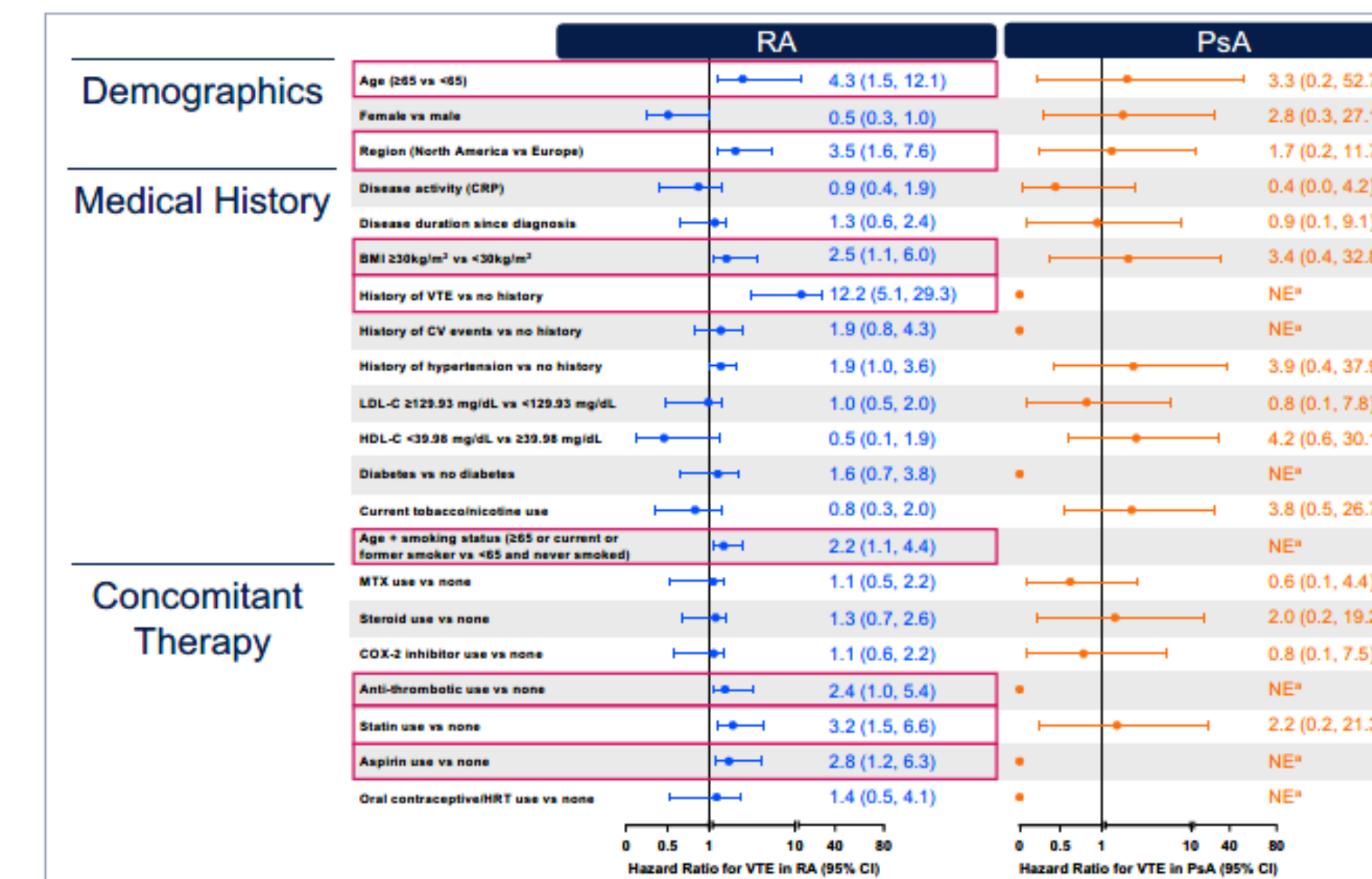


Figura 7. Factores de riesgo potenciales de TEV en pacientes que recibieron UPA 15 mg mediante modelos de regresión de Cox univariantes



COX-2, ciclooxigenasa 2; CV, cardiovascular; HDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; THS, terapia hormonal sustitutiva; LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; NE, no estimable; UPA, upadacitinib. NEa, cocientes de riesgos no estimados debido a eventos nulos en el parámetro ≥ 1 .