



## THE LANCET Rheumatology

### Safety and efficacy of elsubrutinib or upadacitinib alone or in combination (ABBV-599) in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to biological therapies: a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 2 trial

Roy Fleischmann, Alan Friedman, Edit Drescher, Atul Singhal, Gregorio Cortes-Maisonet, Thao Doan, Wenjing Lu, Zailong Wang, Ahmed Nader, William Housley, Stanley Cohen, Peter C Taylor, Ricardo Blanco

#### Υπόβαθρο – Σκοπός

- Το ABBV-599 είναι ένας νέος συνδυασμός σταθερής δόσης του αναστολέα της τυροσινικής κινάσης Bruton (BTK) elsubrutinib και του αναστολέα JAK upadacitinib υπό διερεύνηση σε διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις
- Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί αν το ABBV-599 μπορεί να αυξήσει την κλινική απάντηση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) σε σύγκριση με τη μεμονωμένη αναστολή κάθε μονοπατιού, διατηρώντας παράλληλα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας

#### Μέθοδοι

- Πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ανίχνευσης δόσης φάσης 2 (75 κέντρα, 8 χώρες σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική), σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ και ανεπαρκή απάντηση ή δυσανεξία σε βιολογικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα (bDMARDs)
- Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (3:2:2:2:2:1) να λάβουν καθημερινά PO ABBV-599 (upadacitinib 15 mg + elsubrutinib 60 mg), elsubrutinib 60 mg, elsubrutinib 20 mg, elsubrutinib 5 mg, upadacitinib 15 mg, ή placebo. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον αριθμό των προηγούμενων bDMARDs
- Το 1ο γενές καταληκτικό σημείο ήταν η αλλαγή στο DAS28-CRP την εβδομάδα 12 για όλους τους ασθενείς που έλαβαν φάρμακο υπό μελέτη

#### Αποτελέσματα

- Μεταξύ Οκτωβρίου 2018 και Μαρτίου 2020, 242 ασθενείς (84% γυναίκες, 91% λευκής φυλής, μέση  $\pm$  SD ηλικία 58,0  $\pm$  11,3 έτη) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ABBV-599 (n=62), elsubrutinib 60 mg (n=41), elsubrutinib 20 mg (n=39), elsubrutinib 5 mg (n=41), upadacitinib 15 mg (n=40), ή placebo (n=19)
- Συγκριτικά με το placebo, η μέση αλλαγή από το baseline στο DAS28-CRP ήταν  $-1.44$  ( $p < 0.0001$ ) για το ABBV-599,  $-0.40$  ( $p = 0.29$ ) για το elsubrutinib 60 mg,  $-0.20$  ( $p = 0.61$ ) για το elsubrutinib 20 mg,  $-0.21$  ( $p = 0.57$ ) για το elsubrutinib 5 mg, και  $-1.75$  ( $p < 0.0001$ ) για το upadacitinib
- Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση συγκριτικά με το placebo για το elsubrutinib σε καμία δόση
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε όλες τις ομάδες ασθενών (47% στο σύνολο των ασθενών)

#### Συμπεράσματα

Η διπλή αναστολή BTK και JAK δεν προσέφερε επιπλέον όφελος στους δείκτες ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε σχέση με τη μεμονωμένη αναστολή JAK με το upadacitinib

Fleischmann R, et al. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e395–406

doi: [10.1016/S2665-9913\(22\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00092-3)