

This is an Open Access document downloaded from ORCA, Cardiff University's institutional repository: <https://orca.cardiff.ac.uk/id/eprint/157133/>

This is the author's version of a work that was submitted to / accepted for publication.

Citation for final published version:

Charles-Schoeman, C., Choy, Ernest, McInnes, I.B., Mysler, E., Nash, P., Yamaoka, K., Lippe, R., Khan, N., Shmagel, A., Palac, H., Suboticki, J., Richez, C. and Curtis, J. 2022. MACE et MTEV au cours du programme d'essais cliniques sur l'upadacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. *Revue du Rhumatisme* 89 (Supple), A204-A205.  
10.1016/j.rhum.2022.10.309

Publishers page: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2022.10.309>

Please note:

Changes made as a result of publishing processes such as copy-editing, formatting and page numbers may not be reflected in this version. For the definitive version of this publication, please refer to the published source. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite this paper.

This version is being made available in accordance with publisher policies. See <http://orca.cf.ac.uk/policies.html> for usage policies. Copyright and moral rights for publications made available in ORCA are retained by the copyright holders.



## **Titre du résumé : MACE et MTEV au cours du programme d'essais cliniques sur l'upadacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante**

**Christina Charles-Schoeman, MD, MS <sup>1</sup>, Ernest Choy, MB BCh, MD <sup>2</sup>, Iain B McInnes, MD, PhD, FRCP <sup>3</sup>, Eduardo Mysler, MD <sup>4</sup>, Peter Nash, MD, MBBS, FRACP <sup>5</sup>, Kunihiro Yamaoka, MD, PhD <sup>6</sup>, Ralph Lippe, PhD <sup>7</sup>, Nasser Khan, MD <sup>8</sup>, Anna K Shmagel, MD <sup>9</sup>, Jessica Suboticki, PhD <sup>10</sup>, Christophe Richez, MD, PhD\*, Jeffrey Curtis, MD, MS, MPH<sup>11</sup>**

<sup>1</sup> Division of Rheumatology, University of California, Los Angeles, États-Unis <sup>2</sup> Division of Infection and Immunity, CREATE Centre, Cardiff University ; <sup>3</sup> Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, <sup>4</sup> Department of Rheumatology, OMI (Medical Research Organization), <sup>5</sup> School of Medicine, Griffith University, <sup>6</sup> Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine, <sup>7</sup> AbbVie, Inc. , North Chicago, Illinois, États-Unis, <sup>8</sup> AbbVie, Inc. , North Chicago, Illinois, États-Unis, <sup>9</sup> AbbVie, Inc. , North Chicago, Illinois, États-Unis, <sup>10</sup> AbbVie, Inc. , North Chicago, Illinois, États-Unis, <sup>10</sup> Service de Rhumatologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; a été ajouté à la liste des auteurs de cette publication, avec leur autorisation, à des fins de présentation lors du congrès local ou dans la langue officielle du congrès, sans contribution à la rédaction de la publication. <sup>11</sup> Division of Clinical Immunology & Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, Alabama, États-Unis.

### **Contexte/Objectif**

Les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, ont un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE), et de maladie thromboembolique veineuse profonde (MTEV) par rapport à la population générale. L'objectif de cette analyse était de décrire les événements et les facteurs de risque de MACE et de MTEV dans les programmes d'essais cliniques de l'upadacitinib (UPA), dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique (RP) et la spondylarthrite ankylosante (SA).

### **Méthodes**

Une synthèse des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) de MACE et de MTEV dans 9 essais pivots randomisés et contrôlés (6 dans la PR ; 2 dans le RP ; 1 dans la SA) a été effectuée pour UPA 15 mg UPA 30 mg, adalimumab (ADA) 40 mg et MTX. Les EIAT étaient définis comme survenant pendant ou après la première administration du médicament et jusqu'à 30 jours après la dernière administration pour UPA et MTX ou 70 jours pour ADA. Les EIAT de MACE (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatals et accidents vasculaires cérébraux non fatals) et de MTEV (embolies pulmonaires et thromboses veineuses profondes) étaient confirmés par un comité indépendant d'adjudication des événements cardiovasculaires, en aveugle. Les patients n'étaient pas censurés au moment de l'événement ; les données sont présentées sous forme de taux d'événements ajustés en fonction de l'exposition (TEAE) en nombre d'événements pour 100 patients-années (date de cut-off au 30 juin 2021). Le délai de survenue d'un événement était analysé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et les TEAE étaient évalués selon des intervalles de 6 mois. Compte tenu du nombre limité d'événements, les régressions de Cox étaient limitées à des analyses univariées et évaluaient la relation entre les facteurs de risque potentiels et la survenue de MACE et MTEV chez les patients sous UPA.

### **Résultats**

4298 patients ont reçu ≥1 dose d'UPA 15 mg et 2125 ont reçu de l'UPA 30 mg, 1008 patients ont reçu de l'ADA 40 mg et 314 patients ont reçu du MTX. À l'inclusion, 40-50 % des patients présentaient au moins 2 facteurs de risque CV et la proportion de patients âgés de ≥ 65 ans allait de 6 % à 23 %. Sur les 41 MACE rapportés dans le groupe UPA 15 mg dans la PR et le RP, seuls 2 patients atteints de RP n'avaient pas au moins 1 facteur de risque CV à l'inclusion. Deux MTEV fatales ont été rapportées dans l'ensemble des essais, toutes deux dans le groupe PR sous UPA 15 mg. Un chevauchement des intervalles de confiance a été observé avec les différentes doses d'UPA et les comparateurs pour les taux de MACE ainsi que pour les taux de MTEV à la fois dans la PR et le RP. Aucune tendance de délai de survenue des événements pour les TEAE à 6 mois d'intervalle sur 42 mois n'a été observée chez les patients recevant de l'UPA (données non présentées). Dans les analyses univariées, les facteurs potentiellement associés à la survenue de MACE ou de MTEV chez les patients atteints de PR recevant de l'UPA 15 mg incluaient un âge d'au moins 65 ans, la présence d'une hypertension à l'inclusion, le diabète, un tabagisme actif, un antécédent d'événement CV ou de MTEV, ainsi que

l'utilisation d'aspirine, de statines ou d'antithrombotiques. Dans le RP, l'utilisation d'aspirine était associée à un risque accru de MACE.

## **Conclusion**

Les MACE et MTEV confirmés par le comité d'adjudication avec l'UPA étaient peu fréquents et les taux étaient cohérents avec ceux rapportés dans les populations atteintes de PR, RP et SA. Les caractéristiques des patients associées à la survenue de MACE et de MTEV épousaient les facteurs de risque connus de ces événements.

**Remerciements :** AbbVie a financé cette étude et participé à l'élaboration du design de l'étude, à la recherche, l'analyse, le recueil et l'interprétation des données, à la révision et à la validation de la publication. Tous les auteurs ont eu accès aux données pertinentes et ont participé à la rédaction, la révision et la validation de cette publication. La rédaction médicale a été assurée par Ben Holmes, DVM et Kersten Reich, MPH, ISMPP CMPP de JB Ashtin et a été financée par AbbVie.

**Déclaration d'intérêts :** Christina Charles-Schoeman, consultante pour : Pfizer, Gilead, Abbvie, Regeneron- Sanofi, a reçu des honoraires/subventions de recherche octroyés par : AbbVie, Bristol Myers Squibb et Pfizer ; Peter Nash consultant et conférencier pour AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Gilead et Janssen ; Eduardo Mysler consultant, membre d'advisory board et conférencier pour AbbVie, Amgen, Astra Zeneca, Eli Lilly, BMS, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sandoz et Roche ; Kunihiro Yamaoka conférencier pour AbbVie GK, Astellas, BMS, Chugai, Mitsubishi-Tanabe, Pfizer et Takeda ; Ernest Choy consultant, membre d'advisory board et conférencier pour AbbVie, Amgen, Bio-Cancer, Biocon, Biogen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Chugai Pharma, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Inmedix, Janssen, Merck Serono, Novimmune, Novartis, ObsEva, Pfizer, Regeneron, Roche, R-Pharm, Sanofi, SynAct Pharma et UCB ; IBM a reçu des honoraires/subventions de recherche octroyés par : AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, EveloBio, Janssen, LEO, Lilly, Novartis, Pfizer et UCB ; Christophe Richez, consultant pour : Amgen, Roche, Abbvie, Lilly, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Ono Pharma, AstraZeneca, MSD, Chugai Pharma France, Novartis, GSK, Biogen, Mylan, UCB Pharma, Glenmark Pharmaceutical, conférencier pour : MSD France, Pfizer, Roche-Chugai, BMS, Lilly, GSK, Abbvie, Biogen, MSD, Roche, Jassen-Cilag, UCB, Biogen, Mylan, Celltrion, Chugai Pharma, L.E.N Médical, Sanofi-Aventis, Nordic Pharma, Sandoz, Amgen, AstraZeneca, Novartis, Santor, Galapagos, a été pris en charge pour une inscription à des congrès par : Pfizer, Roche, Amgen et MSD ; Jeffrey R Curtis a reçu des honoraires/subventions de recherche et/ou de consultant octroyés par : AbbVie, Amgen, ArthritisPower, Aqtual, Bendcare, BMS, CorEvitas, FASTER, GSK, IlluminationHealth, Janssen, Labcorp, Lilly, Myriad, Novartis, Pfizer, Sanofi, Scipher, Setpoint, UCB et United Rheumatology ; Nasser Khan, Anna K Shmagel , Hannah Palac, Jessica Suboticki, collaborateurs d'Abbvie, susceptible de détenir des actions ou des stock-options d'Abbie.