

## INFORMATIVO PARA IMPRENSA

### Upadacitinibe Atingiu Todas as Metas Primárias e Secundárias no Estudo de Fase 3, de 52 Semanas, de Manutenção de Tratamento, com Pacientes com Retocolite Ulcerativa

- Número significativamente maior de pacientes tratados com upadacitinibe (15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia) alcançou, em um ano (52 semanas), o objetivo primário de remissão clínica (pelo critério *Adapted Mayo Score*), em comparação ao número de pacientes do grupo que recebeu placebo ( $p < 0.001$ )<sup>1</sup>.
- Foram atingidas todos os objetivos secundários, incluindo a melhora endoscópica, HEMI e remissão clínica sem corticosteroides, em um ano ( $p < 0.001$ )<sup>1</sup>.
- Resultados de segurança foram consistentes com o estudo de indução de Fase 3 e com perfil de segurança conhecido de upadacitinibe, sem que nenhum novo risco de segurança tenha sido observado.
- Upadacitinibe, um inibidor seletivo e reversível de JAK1 descoberto e desenvolvido pela AbbVie, está sendo estudado como terapia oral para retocolite ulcerativa e outras doenças inflamatórias imunomediadas<sup>1,7-14</sup>.

**São Paulo, 12 de agosto de 2021** - A AbbVie (NYSE: ABBV) anunciou que upadacitinibe (15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia) atingiu o objetivo primário de remissão clínica (por *Adapted Mayo Score*) e todos os objetivos secundários, no período de um ano (semana 52), no estudo de manutenção de retocolite ulcerativa, de Fase 3<sup>1</sup>. Significativamente mais pacientes tratados com upadacitinibe atingiram remissão clínica na semana 52, em comparação ao grupo que recebeu placebo (15 mg: 42 por cento; 30 mg: 52 por cento versus placebo: 12 por cento;  $p < 0.001$ )<sup>1</sup>.

"Retocolite ulcerativa é uma doença com sintomas imprevisíveis e surtos frequentes, que podem tornar o dia-a-dia do paciente um desafio", afirmou o médico Michael Severino, presidente de Pesquisa e Desenvolvimento da AbbVie. "Estamos encorajados com estes resultados que demonstraram o potencial do upadacitinibe como uma opção de tratamento para pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave".

Neste estudo, adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, que obtiveram uma resposta clínica (por *Adapted Mayo Score*), após um período de 8 semanas de estudo de indução com upadacitinibe de dose única diária (45 mg), foram redistribuídos em grupos para receber upadacitinibe 15 mg, upadacitinibe 30 mg ou placebo por um período adicional de 52 semanas<sup>1</sup>.

Todos os objetivos secundários foram atendidos, incluindo a obtenção de melhora endoscópica. Neste estudo, adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave obtiveram uma resposta clínica de melhora histológica-endoscópica na mucosa (HEMI) e remissão clínica, livre de corticosteroide, na semana 52<sup>1</sup>. 49 por cento dos pacientes tratados com upadacitinibe 15 mg e 62 por cento dos pacientes tratados com upadacitinibe 30 mg atingiram melhora endoscópica em 52 semanas, versus 14

por cento dos pacientes do grupo que recebeu placebo ( $p < 0.001$ )<sup>1</sup>. Além disso, 35 por cento de pacientes no grupo de upadacitinibe 15 mg e 49 por cento de pacientes no grupo de upadacitinibe 30 mg alcançaram *HEMI*, comparado a 12 por cento do grupo que recebeu placebo ( $p < 0.001$ )<sup>1</sup>. Dos pacientes com remissão que completaram os estudos de 8 semanas, 57 por cento dos pacientes no grupo de upadacitinibe 15 mg e 68 por cento dos pacientes no grupo de upadacitinibe 30 mg alcançaram remissão livre de corticosteroides em, versus a 22 por cento dos pacientes no grupo que recebeu placebo ( $p < 0.001$ )<sup>1</sup>.

<b>Resultados do Estudo de Manutenção na Semana 52*<sup>1</sup></b>			
	<b>upadacitinibe 15 mg, uma vez ao dia (n=148)</b>	<b>upadacitinibe 30mg, uma vez ao dia (n=154)</b>	<b>Placebo (n=149)</b>
<b>Remissão Clínica<sup>a</sup></b>	<b>42%</b>	<b>52%</b>	<b>12%</b>
<b>Melhora Endoscópica<sup>b</sup></b>	<b>49%</b>	<b>62%</b>	<b>14%</b>
<b>HEMI<sup>c</sup></b>	<b>35%</b>	<b>49%</b>	<b>12%</b>
<b>Remissão Clínica Livre de Corticosteroide<sup>d</sup></b>	<b>57%</b>	<b>68%</b>	<b>22%</b>

\* **Objetivo primário** foi a remissão clínica (por *Adapted Mayo Score*) na semana 52. Nem todos os objetivos secundários estão apresentados. Todos os objetivos primários e secundários alcançaram valores  $p$  de  $< 0.001$  versus o grupo que recebeu placebo

<sup>a</sup> Remissão clínica (por *Adapted Mayo Score*) é definida como uma frequência de fezes (SFS)  $\leq 1$  e não maior do que no início do estudo, sangramento retal (RBS) de 0 e endoscópica  $\leq 1$ .

<sup>b</sup> Melhora endoscópica definida como uma sub-pontuação endoscópica  $\leq 1$ .

<sup>c</sup> HEMI (melhora histológica-endoscópica na mucosa) é definido como uma sub-pontuação de  $\leq 1$  e Geboes score  $\leq 3$ <sup>1</sup>.

<sup>d</sup> Remissão clínica livre de corticosteroides é definida como remissão clínica na semana 52 e livre de corticosteroide por  $\geq 90$  dias antes da semana 52 entre pacientes com remissão clínica depois de 8 semanas de tratamento de indução. N=47, 58 e 54 para upadacitinibe 15 mg, upadacitinibe 30 mg e grupos de placebo, respectivamente.

"A retocolite ulcerativa é uma doença de difícil controle e muitos pacientes não encontram alívio para seus sintomas mais intensos", disse o médico Remo Panaccione, professor de medicina e diretor da unidade de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) da Universidade de Calgary. "Esses resultados demonstram o potencial do upadacitinibe em resultados clínicos, endoscópicos e histológicos em 52 semanas".

Foi incluído na análise de segurança um total de 746 pacientes que completaram o tratamento de indução por 8 semanas com upadacitinibe, com resposta clínica e que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo no período de manutenção<sup>1</sup>. Os resultados de segurança de upadacitinibe (15 mg ou 30 mg) foram consistentes com o perfil de segurança observado nos estudos de indução de Fase 3 em retocolite ulcerativa, assim como nos estudos anteriores em outras indicações<sup>1-6</sup>. Não foram identificados novos riscos de segurança<sup>1-6</sup>. Os efeitos adversos mais comuns nos grupos que receberam upadacitinibe durante o período de 52 semanas do estudo foram nasofaringite, exacerbação da retocolite ulcerativa e aumento de creatina fosfoquinase no sangue<sup>1</sup>.

Resultados completos do estudo de manutenção de Fase 3 serão apresentados em futuros encontros científicos e serão submetidos para publicação em periódicos científicos.

Uso de upadacitinibe em retocolite ulcerativa não está aprovado e seu perfil de eficácia e segurança não foi avaliado pelas autoridades regulatórias, incluindo o Brasil.

## **Sobre a retocolite ulcerativa**

Retocolite ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal, crônica, idiopática e imunomediada, que ocorre no intestino grosso e que causa inflamação contínua da mucosa, de extensão variável, do reto ao cólon<sup>15,16</sup>. Os sinais e sintomas típicos da retocolite ulcerativa incluem sangramento retal, dor abdominal, diarreia com sangue, tenesmo, urgência e incontinência fecal<sup>15,17</sup>. O curso da retocolite ulcerativa varia entre pacientes e pode oscilar entre uma doença silenciosa a um caso refratário crônico que, em algumas situações, pode levar a cirurgia ou complicações, incluindo câncer ou óbito<sup>16,18</sup>. A gravidade dos sintomas e imprevisibilidade do curso da doença pode representar um grande impacto negativo e incapacidade entre aqueles que convivem com a doença<sup>19</sup>.

## **Sobre o Estudo de Fase 3 de Manutenção<sup>1,9</sup>**

O estudo de manutenção é um estudo em desenvolvimento de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com uso controlado de placebo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de upadacitinibe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave. Resultados dos estudos de indução, U-ACHIEVE e U-ACCOMPLISH, foram anunciados em [dezembro de 2020](#) e [fevereiro de 2021](#), respectivamente. O objetivo deste estudo de manutenção foi avaliar a eficácia e segurança de upadacitinibe 15 mg e 30 mg, uma vez ao dia, como terapia de manutenção em comparação a placebo.

O objetivo primário foi remissão clínica (por *Adapted Mayo Score*). Entre os objetivos secundários incluem-se melhora endoscópica, HEMI e remissão clínica livre de uso de corticosteroides em um ano. Mais informações sobre o estudo podem ser encontradas em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02819635).

## **Sobre o Programa de upadacitinibe para Retocolite Ulcerativa<sup>9,20,21</sup>**

O programa global de upadacitinibe para retocolite ulcerativa avalia mais de 1.300 pacientes com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em três estudos principais. Estes estudos incluem avaliação de eficácia e segurança de upadacitinibe. As medições principais de eficácia incluem remissão clínica, resposta clínica (ambas por *Adapted Mayo Score*), melhora e resposta endoscópicas. Mais informações podem ser encontradas em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02819635, NCT03653026, NCT03006068).

## **Sobre upadacitinibe**

Descoberto e desenvolvido pelos cientistas da AbbVie, upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível de JAK1, que vem sendo estudado em várias doenças inflamatórias imunomediadas<sup>7-14</sup>. Em ensaios com células humanas, upadacitinibe preferencialmente inibe as vias de sinalização de JAK1 ou JAK1/3, com seletividade funcional sobre os receptores das citocinas que utilizam vias pareadas de sinalização de JAK 2. Estão em desenvolvimento estudos de Fase 3 com upadacitinibe em

dermatite atópica, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, arterite de células gigantes e arterite de Takayasu<sup>9-14</sup>. O uso de upadacitinibe em retocolite ulcerativa ainda não está aprovado pelas autoridades regulatórias. No Brasil, upadacitinibe está disponível mediante avaliação clínica e prescrição médica para pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, tendo sido aprovado para esta indicação em fevereiro de 2020<sup>22</sup>.

### **Sobre a AbbVie em Gastroenterologia**

Com um robusto programa de estudos clínicos, a AbbVie está comprometida com pesquisas de ponta para impulsionar o desenvolvimento em doenças inflamatórias intestinais (DII), como retocolite ulcerativa e doença de Crohn. Ao inovar, aprender e adaptar-se, a AbbVie aspira eliminar a carga das doenças e causar um impacto positivo de longo prazo na vida das pessoas com DII. Para obter mais informações sobre a AbbVie em gastroenterologia, acesse <https://www.abbvie.com/our-science/therapeutic-focus-areas/immunology/immunology-focus-areas/gastroenterology.html>

### **Sobre a AbbVie**

A missão da AbbVie é descobrir e fornecer medicamentos inovadores que solucionem as questões mais sérias de saúde de hoje e enfrentem os desafios médicos de amanhã. Nós nos empenhamos em causar um impacto notável na vida das pessoas em várias áreas terapêuticas: Imunologia, Oncologia, Neurociência, Oftalmologia, Virologia, Saúde da Mulher e Gastroenterologia, além dos serviços e produtos da Allergan Aesthetics. Para mais informações, acesse [www.abbvie.com.br](http://www.abbvie.com.br). Siga @abbvie no [Twitter](#), [Facebook](#), [Instagram](#), [YouTube](#) e [LinkedIn](#).

No Brasil, a AbbVie começou a operar no início de 2014. Suas unidades de negócios locais incluem Imunologia, Oncologia, Neonatologia, Virologia, Oftalmologia, além dos serviços e produtos da Allergan Aesthetics. A AbbVie conduz mais de 64 estudos clínicos em Imunologia, Oncologia e Virologia, envolvendo mais de 800 pacientes brasileiros e 200 equipes e centros de pesquisa em todo o país.

### Referências

1. AbbVie. Dados em arquivo: ABVRRTI72381.
2. AbbVie. Dados em arquivo: ABVRRTI71710.
3. AbbVie. Dados em arquivo: ABVRRTI71469.
4. Cohen S., et al. Safety profile of upadacitinibe in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 28;80(3):304-11.
5. Mease, P.J., et al. Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Apr 28. doi: 10.1007/s40744-021-00305-z. Versões online e impressa

6. Guttman-Yassky E., et al. Once-daily upadacitinibe versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate, double-blind, randomized controlled phase 3 studies. *Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(21)00588-2.
7. RINVOQ® (upadacitinibe) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.
8. Pipeline – Our Science | AbbVie. AbbVie. 2021. Disponível em: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html>. Acessado em 13 de junho de 2021.
9. 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*. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819635>. Acessado em 13 de junho de 2021
10. A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Heads Up). *ClinicalTrials.gov*. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03738397>. Acessado em 13 de junho de 2021.
11. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis (SELECT AXIS 2). *ClinicalTrials.gov*. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04169373>. Acessado em 13 de junho de 2021.
12. 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*. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365649>. Acessado em 13 de junho de 2021.
13. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA). *ClinicalTrials.gov*. 2021. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725202>. Acessado em 13 de junho de 2021.
14. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Subjects With Takayasu Arteritis (TAK) (SELECT-TAK). *ClinicalTrials.gov*. 2021. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04161898>. Acessado em 13 de junho de 2021,
15. Gajendran M., et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019 Dec;65(12):100851. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004. Epub 2019 Mar 2.
16. The Facts about Inflammatory Bowel Diseases. Crohn's & Colitis Foundation of America. 2014. Disponível em <https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/2019-02/Updated%20IBD%20Factbook.pdf>. Acessado em 13 de junho de 2021
17. Ulcerative colitis. Symptoms and Causes. Mayo Clinic. 2020. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ulcerative-colitis/symptoms-causes/syc-20353326>. Acessado em 13 de junho de 2021
18. Monstad, I., et al. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol*. 2014; 27(2): 95–104.
19. Mehta F. Report: economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am J Manag Care*. 2016 Mar;22(3 Suppl):s51-60.
20. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (U-ACCOMPLISH). *ClinicalTrials.gov*. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03653026>. Acessado em 13 de junho de 2021.
21. A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC). *ClinicalTrials.gov*. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03006068>. Acessado em 13 de junho de 2021
22. Em <https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/RINVOQ-VP.pdf> Acessada em 8 de julho de 2021.