

INFORMATIVO PARA IMPRENSA

Resultados de Estudo de Fase 3 Indicam que Pacientes com Doença de Crohn Tratados com risanquizumabe Alcançaram Resposta Endoscópica e Remissão Clínica em Um Ano

- No estudo, uma proporção significativamente maior de pacientes com doença de Crohn tratados com risanquizumabe 360 mg SC obteve resposta endoscópica e remissão clínica em um ano (52 semanas)¹
- Os resultados de segurança neste estudo foram, de forma geral, consistentes com o perfil de segurança conhecido de risanquizumabe, sem observação de novos riscos ¹⁻⁷
- Risanquizumabe, um inibidor da interleucina-23 (IL-23), está sendo avaliado como um tratamento para adultos com doença de Crohn moderada a grave e várias outras condições imunomediadas^{1,8-10}

São Paulo, 13 de Julho - A AbbVie (NYSE: ABBV) anunciou resultados positivos de primeira linha do estudo de Fase 3, FORTIFY, que mostram que risanquizumabe 360 mg (subcutâneo [SC]; administrado a cada oito semanas) alcançou os desfechos co-primários de resposta endoscópica e remissão clínica, em um ano, em pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave¹.

Neste estudo, os pacientes que responderam a 12 semanas de tratamento de indução com risanquizumabe intravenoso (IV; em estudo anterior) foram novamente randomizados para receber risanquizumabe 180mg, ou risanquizumabe 360 mg, ou retirada do tratamento com risanquizumabe (grupo de controle apenas por indução com risanquizumabe IV)¹. Este estudo incluiu diferentes conjuntos de desfechos primários e secundários para análises nos EUA e fora dos EUA, devido a diferentes critérios regulatórios¹. Os desfechos co-primários foram estabelecidos como resposta endoscópica e remissão clínica na semana 52¹. A remissão clínica foi definida pelo Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) para análise nos EUA; e pela frequência de fezes e dor abdominal (SF/AP) para análise fora dos EUA¹.

Após um ano, 47 por cento dos pacientes que receberam risanquizumabe 360 mg obtiveram resposta endoscópica, *versus* 22 por cento dos pacientes no grupo de controle apenas por indução ($p < 0,001$)¹. Significativamente mais pacientes que receberam risanquizumabe 360 mg alcançaram remissão clínica (CDAI; análise nos EUA), sendo 52 por cento com risanquizumabe 360 mg

versus 41 por cento no grupo de controle apenas por indução ($p < 0,01$)¹. Os resultados também mostraram que 52 por cento dos pacientes tratados com risanquizumabe 360 mg alcançaram remissão clínica (SF/AP; para análise fora dos EUA) em comparação com 40 por cento no grupo de controle apenas por indução ($p = 0,004$)¹. Além disso, 39 por cento dos pacientes que receberam 360 mg de risanquizumabe alcançaram remissão endoscópica em comparação com 13 por cento dos pacientes no grupo de controle apenas por indução (p nominal $< 0,001$)¹. O estudo mostrou ainda que 29 por cento dos pacientes tratados com risanquizumabe 360 mg alcançaram remissão profunda em comparação com 10 por cento no grupo de controle apenas por indução (p nominal $< 0,001$)¹. Remissão profunda é um desfecho rigoroso definido por remissão clínica (CDAI) e remissão endoscópica, ambas medidas no mesmo paciente¹.

"Em nosso programa global de estudo clínico, até o momento, risanquizumabe mostrou taxas clinicamente significativas de resposta endoscópica e remissão clínica entre pacientes que vivem com doença de Crohn moderada a grave", disse o médico Michael Severino, presidente da AbbVie. "Esses resultados representam mais um passo para o desenvolvimento de risanquizumabe para esses pacientes, muitos dos quais não conseguem controlar a doença com os tratamentos atuais".

Risanquizumabe 180 mg (SC; administrado a cada oito semanas) atendeu aos desfechos co-primários no plano de análise dos EUA, mas não no plano de análise fora dos EUA¹. Neste estudo, 47 por cento dos pacientes que receberam risanquizumabe 180 mg alcançaram resposta endoscópica em comparação com 22 por cento dos pacientes no grupo de controle apenas por indução ($p < 0,001$ por plano de análise dos EUA; p nominal $< 0,001$ por plano de análise fora dos EUA)¹. Além disso, 55 por cento dos pacientes que receberam risanquizumabe 180 mg alcançaram remissão clínica (CDAI; plano de análise dos EUA) em comparação com 41 por cento dos pacientes no grupo de controle apenas por indução ($p < 0,01$)¹. O estudo mostrou que 46 por cento dos pacientes que receberam 180 mg de risanquizumabe alcançaram remissão clínica (SF/AP; plano de análise fora dos EUA) em comparação com 40 por cento na indução - apenas grupo de controle (p nominal = $0,124$)¹. Em um ano, 30 por cento dos pacientes que receberam risanquizumabe 180 mg alcançaram remissão endoscópica em comparação com 13 por cento dos pacientes no grupo de controle apenas por indução (p nominal $< 0,001$)¹. Os exames também mostraram que 25 por cento dos pacientes tratados com risanquizumabe 180 mg alcançaram remissão profunda em comparação com 10 por cento no grupo de controle apenas por indução (p nominal $< 0,001$).

"Quase metade dos pacientes conseguiu resposta endoscópica após um ano de tratamento de manutenção com risanquizumabe", disse o médico e PhD Marc Ferrante, do Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário de Leuven, Bélgica. "Em uma doença progressiva e crônica em que muitas pessoas lutam para alcançar uma resposta endoscópica, as taxas alcançadas neste estudo são encorajadoras para os pacientes".

Resultados de Eficácia do Estudo FORTIFY na Semana 52^{a,1}			
	risanquizumabe 360 mg (n=141)	risanquizumabe 180 mg (n=157)	risanquizumabe IV somente indução (grupo de controle) (n=164)
Resposta endoscópica	47% ^g	47% ^k	22%
Remissão Clínica (CDAI) ^c	52% ^h	55% ^h	41%
Remissão Clínica (SF/AP) ^d	52% ⁱ	46% ^l	40%
Remissão Endoscópica	39% ^j	30% ^j	13%
Remissão Profunda	29% ^j	25% ^j	10%

^a Os desfechos primários foram a resposta endoscópica de 52 semanas (para os planos de análise dos EUA e fora dos EUA) e remissão clínica (CDAI) para o plano de análise dos EUA e remissão clínica (SF / AP) para o plano de análise fora dos EUA.

^b A resposta endoscópica é definida como uma diminuição na pontuação endoscópica simples para doença de Crohn (SES-CD) de > 50 por cento do início do estudo (ou ≥50 por cento do início do estudo, para indivíduos com doença ileal isolada e início do estudo SES-CD de 4), como avaliado por um revisor central.

^c A remissão clínica (CDAI) é definida como uma pontuação de CDAI <150. Este é um desfecho co-primário para o plano de análise dos EUA e um desfecho secundário para o plano de análise fora dos EUA.

^d A remissão clínica (SF / AP) é baseada na frequência média diária de fezes e na pontuação média diária da dor abdominal. Este é um desfecho co-primário para o plano de análise fora dos EUA e um desfecho secundário para o plano de análise dos EUA.

^e Remissão endoscópica é definida como SES-CD ≤4 e pelo menos uma redução de 2 pontos em relação ao valor basal e nenhum subtotal maior que 1 em qualquer componente individual, conforme pontuado por um revisor central. Este é um desfecho secundário em ambos os planos de análise dos EUA e fora dos EUA.

^f A remissão profunda é definida pela remissão clínica (CDAI) e remissão endoscópica, ambas medidas no mesmo paciente. Este é um desfecho secundário em ambos os planos de análise dos EUA e fora dos EUA.

^g p <0,001 em comparação ao grupo de controle somente por indução com risanquizumabe. Estatisticamente significativo para os planos de análise dos EUA e fora dos EUA.

^h p <0,01 em comparação ao grupo de controle somente com indução de risanquizumabe. Estatisticamente significativo para o plano de análise dos EUA. Valor de p nominal para o plano de análise fora dos EUA.

ⁱ p <0,01 em comparação ao grupo de controle somente por indução com risanquizumabe. Estatisticamente significativo para os planos de análise dos EUA e fora dos EUA.

^j p <0,001 em comparação ao grupo de controle somente por indução com risanquizumabe. Valor p nominal para os planos de análise dos EUA e fora dos EUA.

^k p <0,001 em comparação ao grupo de controle somente por indução com risanquizumabe. Estatisticamente significativo para o plano de análise dos EUA. Valor de p nominal para o plano de análise fora dos EUA.

^l Não é estatisticamente significativo.

No estudo FORTIFY, durante o período principal de manutenção de 52 semanas, o perfil de segurança de ambas as doses de risanquizumabe foi, de forma geral, consistente com o perfil de segurança já conhecido¹⁻⁷. Não foram observados novos riscos de segurança¹⁻⁷. Eventos adversos graves (EAGs) ocorreram em 12,3 por cento dos pacientes no grupo de risanquizumabe 180 mg e em 13,4 por cento dos pacientes no grupo de risanquizumabe 360 mg, em comparação com 12,5 por cento dos pacientes no grupo de controle apenas por indução¹. Os eventos adversos (EAs) mais comuns observados nos grupos tratados com risanquizumabe foram exacerbação da doença de Crohn, nasofaringite e artralgia¹. As taxas de infecções graves foram de 2,8 por cento e 4,5 por cento naqueles tratados com risanquizumabe 180 mg ou 360 mg, respectivamente, e 3,8 por cento no grupo de controle apenas por indução¹. As taxas de EAs que levaram à descontinuação do medicamento do estudo foram 1,7 por cento e 3,4 por cento dos pacientes tratados com risanquizumabe 180 mg e 360 mg, respectivamente, em comparação com 3,3 por cento no grupo de controle apenas de indução¹. Ocorreram dois eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) relatados no fechamento dos dados¹. Um evento ocorreu no grupo de controle apenas de indução e o outro ocorreu no grupo de risanquizumabe 360 mg¹. Ambos os eventos foram avaliados pelos investigadores como não relacionados ao medicamento do estudo e ambos os pacientes tinham fatores de risco pré-existentes¹. Ambos os pacientes continuaram no estudo¹. Não ocorreram eventos de reação anafilática ou mortes¹.

Estes resultados de primeira linha fazem parte do estudo principal de Fase 3 de 52 semanas FORTIFY, projetado para avaliar a eficácia e segurança de risanquizumabe como terapia de manutenção, versus terapia somente de indução em pacientes com doença de Crohn moderada a grave que responderam a tratamento de indução com risanquizumabe nos estudos

ADVANCE ou MOTIVATE¹. Os resultados de primeira linha de ambos os estudos foram anunciados em janeiro de 2021. Os resultados completos do estudo FORTIFY serão apresentados em futuras conferências médicas e publicados em uma revista médica revisada por pares. O uso de risanquizumabe na doença de Crohn não está aprovado e sua segurança e eficácia não foram avaliadas pelas autoridades regulatórias.

Risanquizumabe faz parte de uma colaboração entre a Boehringer Ingelheim e a AbbVie, com a AbbVie liderando o desenvolvimento e a comercialização globalmente.

Sobre doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença crônica e sistêmica que se manifesta como inflamação no trato gastrointestinal (ou digestivo), causando diarreia persistente, dor abdominal e sangramento retal¹¹⁻¹³. É uma doença progressiva, o que significa que piora com o tempo^{12,13}. Como os sinais e sintomas da doença de Crohn são imprevisíveis, causa um fardo significativo para as pessoas que vivem com a doença - não apenas fisicamente, mas também emocional e economicamente¹⁴.

Sobre o estudo FORTIFY^{1,8}

FORTIFY é um estudo de fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de 52 semanas de tratamento em manutenção, com extensão de protocolo aberto, projetado para avaliar a eficácia e segurança de risanquizumabe em adultos com doença de Crohn moderada a grave. Este estudo teve um desenho para re-randomização no qual todos os pacientes receberam indução de risanquizumabe IV; aqueles que responderam ao tratamento foram re-randomizados para receber risanquizumabe 180 mg SC, ou risanquizumabe 360 mg SC, ou retirada do tratamento com risanquizumabe (grupo de controle por indução apenas). Para aqueles randomizados para a retirada do tratamento com risanquizumabe (grupo de controle de indução apenas), o restante da duração do estudo foi um período de eliminação de risanquizumabe. O objetivo deste estudo de Fase 3 é avaliar a eficácia e segurança de risanquizumabe 180 mg e 360 mg como terapia de manutenção *versus* a retirada do tratamento com risanquizumabe (controle) em pacientes com doença de Crohn moderada a grave que responderam ao tratamento de indução com risanquizumabe IV nos estudos ADVANCE e MOTIVATE.

Este estudo incluiu diferentes conjuntos de desfechos primários e secundários para o plano de análise dos EUA e plano de análise fora dos EUA, devido aos requisitos regulatórios nas diferentes regiões. Os desfechos co-primários foram obtenção de resposta endoscópica e remissão clínica na semana 52. A remissão clínica foi definida por CDAI, medida por um escore CDAI inferior a

150, no plano de análise dos EUA e definido por SF/AP, medida por frequência diária de fezes e pontuação de dor abdominal, no plano de análise fora dos EUA. A resposta endoscópica é definida como uma diminuição na SES-CD de mais de 50 por cento da linha de base (ou pelo menos uma redução maior ou igual a 50 por cento da linha de base em pacientes com doença ileal isolada e uma linha de base SES-CD de 4), como avaliado por um revisor central. A remissão endoscópica é definida como SES-CD ≤ 4 e pelo menos uma redução de dois pontos em relação ao início do estudo e nenhuma subescala maior que 1 (um) em qualquer variável individual, conforme pontuado por um revisor central. A remissão profunda é definida pela remissão clínica (CAI) e remissão endoscópica, ambas medidas no mesmo paciente. Mais informações podem ser obtidas em www.clinicaltrials.gov (NCT03105102).

Sobre risanquizumabe

Risanquizumabe é um inibidor da interleucina-23 (IL-23) que bloqueia seletivamente a IL-23 ligando-se à sua subunidade p19^{15,16}. IL-23, uma citocina envolvida em processos inflamatórios, está associada a uma série de doenças crônicas imunomediadas, incluindo doença de Crohn¹⁵.

Os estudos de fase 3 de risanquizumabe em psoríase, doença de Crohn, retocolite ulcerativa e artrite psoriática estão em andamento⁸⁻¹⁰. O uso de risanquizumabe para doença de Crohn não está aprovado pelas agências regulatórias e sua segurança e a eficácia não foram avaliadas pelas autoridades regulatórias. A indicação de risanquizumabe pode variar em cada país. No Brasil, risanquizumabe está aprovado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave¹⁷. Risanquizumabe, em qualquer indicação aprovada pela autoridade regulatória, somente pode ser disponibilizado a pacientes mediante avaliação clínica e prescrição médica.

Sobre a AbbVie na Gastroenterologia

Com um robusto programa de estudos clínicos, a AbbVie está comprometida com pesquisas de ponta para impulsionar o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças inflamatórias intestinais (DII), como retocolite ulcerativa e doença de Crohn. Ao inovar, aprender e adaptar, a AbbVie aspira eliminar o fardo das DII e causar um impacto positivo de longo prazo na vida das pessoas com DII. Para obter mais informações sobre a AbbVie em gastroenterologia, acesse (disponível em inglês) <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 Gastreenterologia, além dos serviços e produtos da Allergan Aesthetics. Para mais informações, acesse 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: ABVRRIT722293.
2. Gordon K., et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque
3. *Some psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials.* Lancet. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
4. Reich, K., et al. Risanquizumabe compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019 Aug 17;394(10198):576-586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3.
5. Blauvelt, A., et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risanquizumabe Versus Treatment Withdrawal: 2-Year Double-Blinded Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Poster #478. 24th World Congress of Dermatology. 2019.
6. Feagan, B., et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2017 Apr 29;389(10080):1699-1709. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30570-6. Epub 2017 Apr 12.
7. AbbVie. Dados em Arquivo: ABVRRIT71474.
8. AbbVie. Dados em Arquivo: ABBVRRIT71526.
9. A Study of the Efficacy and Safety of Risanquizumabe in Participants With Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105102>. Acessado em 21 de maio de 2021
10. A Study Comparing Risanquizumabe to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE2). ClinicalTrials.gov. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03671148>. Acessado em 21 de maio de 2021.
11. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risanquizumabe in Participants With Moderately to Severely

- Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03398148>. Acessado em 21 de maio de 2021
12. Kaplan, G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Dec;12(12):720-7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
 13. 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 21 de maio de 2021
 14. Crohn's disease. Symptoms and Causes. Mayo Clinic. 2020. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304>. Acessado em 21 de maio de 2021
 15. The Economic Costs of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Access Economics Pty Limited. 2007. Disponível em: <https://www.crohnsandcolitis.com.au/site/wp-content/uploads/Deloitte-Access-Economics-Report.pdf>. Acessado em 21 de maio de 2021
 16. Duvallet, E., Sererano, L., Assier, E., et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. Ann Med. 2011 Nov;43(7):503-11.
 17. Risanquizumabe (SKYRIZI) Bula no Brasil para pacientes, em <https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/Skyrizi-VP.pdf>