

PRESS RELEASE

Risanquizumabe Demonstra Melhora Significativa em Remissão Clínica e Resposta Endoscópica em Dois Estudos de Fase 3 em Pacientes com Doença de Crohn

- Uma proporção significativamente maior de pacientes com doença de Crohn tratados com qualquer uma das doses de risanquizumabe (600mg ou 1200mg) atingiu ambos os desfechos primários, demonstrando resultados estatisticamente significativos para remissão clínica e resposta endoscópica na semana 12 em comparação ao placebo^{1,2}
- Os resultados totais de segurança nesses estudos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de risanquizumabe, sem novos riscos de segurança observados¹⁻⁶
- 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^{1,2,7,8}
- Mais de 3,5 milhões de pessoas em todo o mundo convivem com doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo a doença de Crohn, e a incidência continua a aumentar⁹

SÃO PAULO, 29 de Janeiro de 2021 – A AbbVie (NYSE: ABBV) anunciou resultados positivos de dois estudos de indução Fase 3, ADVANCE e MOTIVATE, demonstrando que risanquizumabe em duas diferentes dosagens (600mg e 1200mg) alcançou os dois desfechos principais do estudo, remissão clínica e resposta endoscópica, na semana 12 em pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave.^{1,2} O estudo ADVANCE incluiu pacientes com resposta inadequada ou intolerância à terapia convencional e/ou biológica.¹ O estudo MOTIVATE avaliou pacientes que responderam inadequadamente ou eram intolerantes à terapia biológica.²

"Pelo caráter progressivo da doença de Crohn, é fundamental que as opções de tratamento vão além dos sintomas para ajudar os pacientes a obter uma resposta endoscópica", afirmou o médico Michael Severino, Vice Chairman e Presidente da AbbVie. "Apesar da disponibilidade dos tratamentos atuais, muitos pacientes não alcançam o controle da doença. Esses resultados positivos mostram que a IL-23 como alvo pode induzir melhoras rapidamente para as pessoas que vivem com essa condição. Esperamos avançar na pesquisa que mostre o potencial do risanquizumabe para melhorar resultados clínicos e endoscópicos e minimizar o impacto negativo da doença de Crohn para os pacientes".

Em ambos os estudos, a remissão clínica foi medida pelo CDAI (*Índice de Atividade da Doença de Crohn*) e PRO-2 (*desfecho com dois componentes reportado pelo paciente*).^{1,2} No estudo ADVANCE, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com risanquizumabe 600mg ou 1200mg alcançaram remissão clínica sendo o critério CDAI na semana 12 (45 por cento e 42 por cento dos pacientes, respectivamente, em comparação com 25 por cento dos pacientes que receberam placebo; $p < 0.001$).¹

Resultados semelhantes foram observados na remissão clínica pelo critério PRO-2 (43 por cento e 41 por cento, respectivamente, em comparação com 21 por cento dos pacientes que receberam placebo; $p < 0.001$).¹ Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com quaisquer uma das doses de risanquizumabe obteve resposta endoscópica na semana 12 (40 por cento e 32 por cento dos pacientes que receberam risanquizumabe 600mg ou 1200mg, respectivamente, versus 12 por cento no grupo placebo; $p < 0.001$).¹

No estudo MOTIVATE, 42 e 41 por cento dos pacientes tratados com risanquizumabe 600mg ou 1200mg, respectivamente, alcançaram a remissão clínica (por CDAI) na semana 12, contra 19 por cento dos pacientes que receberam placebo; $p < 0.001$.² Uma proporção significativamente maior dos pacientes no MOTIVATE também alcançou remissão clínica (por PRO-2) (35 por cento e 39 por cento dos pacientes tratados com risanquizumabe 600mg ($p = 0.001$) ou 1200mg ($p < 0.001$), respectivamente, em comparação com 19 por cento dos pacientes que receberam placebo).² Além disso, 29 por cento e 34 por cento dos pacientes que receberam risanquizumabe 600mg ou 1200mg obtiveram resposta endoscópica, respectivamente, contra 11 por cento no grupo de placebo ($p < 0.001$).²

Adicionalmente, os principais desfechos secundários ajustados para multiplicidade mostraram resultados clínicos e endoscópicos significativos, com melhora dos sintomas observada já na semana 4.^{1,2} Após 4 semanas de tratamento em ambos os estudos, uma proporção maior de pacientes que receberam qualquer uma das doses de risanquizumabe alcançou a resposta clínica (por CDAI) em comparação ao placebo.^{1,2} Especificamente, no estudo ADVANCE, 41 por cento e 37 por cento dos pacientes que receberam risanquizumabe 600mg ou 1200mg obtiveram resposta clínica (por CDAI) em comparação a 25 por cento no grupo do placebo ($p < 0,001$ para 600mg; $p = 0,008$ para 1200mg).¹ No MOTIVATE, 36 por cento e 33 por cento dos pacientes que receberam risanquizumabe 600mg ou 1200mg, respectivamente, obtiveram resposta clínica (por CDAI) em comparação a 21 por cento no grupo de placebo ($p = 0,002$ para 600mg; $p = 0,012$ para 1200mg).²

"Ajudar os pacientes a alcançar precocemente a remissão clínica e a resposta endoscópica é fundamental no tratamento da doença de Crohn", afirmou o médico Remo Panaccione, professor de medicina e diretor da unidade de DII da Universidade de Calgary. "Foi emocionante ver que uma proporção significativa de pacientes tratados com risanquizumabe alcançou ambas as medidas após 12 semanas de tratamento, bem como apresentou melhora dos sintomas na semana 4. Esses dados são encorajadores, enquanto continuamos a avaliar o potencial do risanquizumabe na doença de Crohn".

Resultados de Eficácia na Semana 12 (*)						
	ADVANCE ¹			MOTIVATE ²		
	risanquizumabe 600 mg (n=336)	risanquizumabe 1200 mg (n=339)	Placebo (n=175)	risanquizumabe 600 mg (n=191)	risanquizumabe 1200 mg (n=191)	Placebo (n=187)
Remissão Clínica (por CDAI) ^a	45%	42%	25%	42%	41%	19%
Remissão Clínica (por PRO-2) ^b	43%	41%	21%	35%	39%	19%
Resposta Endoscópica ^c	40%	32%	12%	29%	34%	11%

(*) Em ambos os estudos, os desfechos primários foram remissão clínica (por CDAI, para o protocolo dos EUA; por PRO-2, para fora dos EUA [OUS]) e resposta endoscópica (para ambos os protocolos) na semana 12. Todos os desfechos mostrados para ambos os estudos alcançaram valores de p de $\leq 0,001$.

^a Remissão clínica (por CDAI) é definida como um escore CDAI de < 150 .

^b A remissão clínica (por PRO-2) é baseada na frequência média diária de evacuações e no escore médio diário de dor abdominal.

^c A resposta endoscópica é definida como uma diminuição no escore endoscópico simples para a doença de Crohn (SES-CD) de > 50 por cento a partir do início do estudo (ou ≥ 50 por cento a partir do início do estudo para indivíduos com doença ileal isolada e SES-CD de 4 a partir do início do estudo), como avaliado por revisor do centro.

Durante o período de 12 semanas, o perfil de segurança de risanquizumabe em ambos os estudos foi, de forma geral, consistente com o perfil de segurança conhecido deste medicamento.¹⁻⁶ Não foram observados novos riscos de segurança.¹⁻⁶

No ADVANCE, eventos adversos graves (EAGs) ocorreram em 7,2 por cento dos pacientes no grupo de risanquizumabe 600mg e 3,8 por cento dos pacientes no grupo de risanquizumabe 1200mg em comparação a 15,1 por cento dos pacientes no grupo de placebo.¹ Os eventos adversos mais comuns (EAs) observados nos grupos de tratamento com risanquizumabe foram cefaleia, nasofaringite e fadiga.¹ As taxas de infecções graves foram de 0,8 e 0,5 por cento naqueles tratados com risanquizumabe 600mg e 1200mg, respectivamente, e 3,8 por cento em pacientes que receberam placebo.¹ As taxas de EAs que levaram à descontinuação do medicamento em estudo foram 2,4 por cento e 1,9 por cento dos pacientes tratados com risanquizumabe 600mg ou 1200 mg, respectivamente, em comparação a 7,5 por cento com placebo.¹ No estudo ADVANCE, foram reportadas duas mortes no grupo de placebo.¹ Não foram relatados eventos cardíacos adversos maiores (MACE) ou reações anafiláticas.¹

No MOTIVATE, EAGs ocorreram em 4,9 por cento dos pacientes no grupo de risanquizumabe 600mg e 4,4 por cento dos pacientes no grupo de risanquizumabe 1200mg em comparação a 12,6 por cento dos pacientes no grupo de placebo.² Os EAs mais comuns observados nos grupos de tratamento com risanquizumabe foram cefaleia, artralgia e nasofaringite.² As taxas de infecções graves foram de 0,5 por cento e 1,0 por cento nos pacientes tratados com risanquizumabe 600 mg ou 1200 mg, respectivamente, e 2,4 por cento nos pacientes que receberam placebo.² As taxas de EAs que conduziram à descontinuação do medicamento em estudo foram 1,0 e 2,4 por cento dos pacientes tratados com risanquizumabe 600 mg ou 1200 mg, respectivamente, em comparação a 8,2 por cento com placebo.² Houve uma morte no grupo de risanquizumabe 1200mg devido a carcinoma de células escamosas do pulmão diagnosticado no dia 8 do estudo, que foi avaliado como não relacionado ao medicamento em estudo pelo investigador.² Não foram reportados MACE ou reações anafiláticas.²

Os resultados completos dos estudos ADVANCE e MOTIVATE serão apresentados em conferências médicas futuras e publicados em um periódico científico com revisão pelos pares. O uso de risanquizumabe na doença de Crohn não está aprovado **e sua segurança e eficácia nesta condição não foram avaliadas até o momento**, pelas agências regulatórias globais, incluindo no Brasil. O estudo de manutenção de risanquizumabe em doença de Crohn está em andamento e, uma vez concluído, será submetido às autoridades regulatórias para avaliação com os estudos de indução.

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

Sobre a 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 retal⁹⁻¹¹. É uma doença progressiva, o que significa que piora com o tempo^{10,11}. Como os seus sinais e sintomas são imprevisíveis, a doença de Crohn causa um fardo significativo para as pessoas que vivem com a doença, não apenas fisicamente, mas também emocional e economicamente¹².

Sobre os Estudos ADVANCE e MOTIVATE^{1,2,13,14}

ADVANCE e MOTIVATE são estudos de fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, desenhados para avaliar a eficácia e segurança de risanquizumabe em adultos com doença de Crohn moderada a grave. O objetivo dos dois estudos de Fase 3 é avaliar a eficácia e segurança de duas doses de risanquizumabe, 600 mg e 1200 mg, em comparação com o placebo. O estudo ADVANCE incluiu uma população mista de pacientes que responderam inadequadamente ou têm intolerância à terapia convencional e/ou biológica. O estudo MOTIVATE avaliou pacientes que responderam inadequadamente ou tinham intolerância à terapia biológica. Ambos os estudos incluíram conjuntos ligeiramente diferentes de desfechos primários e secundários para o protocolo dos EUA e o protocolo OUS. Os desfechos primários foram obtenção de remissão clínica (por CDAI para o protocolo dos EUA, que foi medido por um escore CDAI inferior a 150, e por PRO-2 para o protocolo OUS, que foi medido pela frequência diária de evacuações e escore de dor abdominal) e resposta endoscópica (para ambos os protocolos) na semana 12. A resposta endoscópica é definida como uma diminuição no SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn Disease) de mais de 50 por cento a partir do início do estudo (ou pelo menos uma redução maior ou igual a 50 por cento do início do estudo em pacientes com doença ileal isolada e um SES-CD de linha de base de 4), conforme pontuado por um revisor central. Os principais desfechos secundários ajustados para multiplicidade incluíram resposta clínica (por CDAI) na semana 4, definida como uma diminuição no escore de CDAI a partir do início de estudo de ≥ 100 pontos (CDAI100). Mais informações podem ser encontradas em www.clinicaltrials.gov (ADVANCE: NCT03105128; MOTIVATE: NCT03104413).

Sobre risanquizumabe

Risanquizumabe é um inibidor da interleucina-23 (IL-23) que bloqueia seletivamente a IL-23 ligando-se à sua subunidade p19. Acredita-se que a IL-23, uma citocina envolvida em processos inflamatórios, esteja associada a uma série de doenças crônicas imunomediadas, incluindo doença de Crohn^{15,16}. O uso de risankizumabe em doença de Crohn não está aprovado e sua segurança e eficácia ainda não foram avaliadas pelas autoridades regulatórias.

No Brasil, risankizumabe é indicado para o tratamento de psoríase em placas de moderada a grave em adultos elegíveis para tratamento sistêmico ou fototerapia.¹⁶ A prescrição de risankizumabe somente pode ser feita por um especialista e de acordo com o perfil do paciente.¹⁶

Sobre AbbVie em Gastroenterologia

Com um robusto programa de estudos clínicos, a AbbVie tem o compromisso com a pesquisa de ponta que pode levar a desenvolvimentos encorajadores em Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), como retocolite ulcerativa e doença de Chron. Ao inovar, aprender e adaptar, a AbbVie aspira eliminar o fardo das DIIs e impactar de forma positiva a vida das pessoas que vivem com DIIs. Para mais informações sobre a área de gastroenterologia na AbbVie 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. 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: ABVRRIT171474.
2. AbbVie. Dados em arquivo: ABBVRRIT171526.
3. Gordon K., et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
4. Reich, K., et al. Risankizumab 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 Risankizumab 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. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). ClinicalTrials.gov. 2020. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03047395>. Acessado em 18 de dezembro de 2020.
8. A Study Comparing Risankizumab 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. 2020. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03671148>. Acessado em 18 de dezembro de 2020.
9. 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.
10. 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 18 de dezembro de 2020
11. 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 18 de dezembro de 2020
12. 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 18 de dezembro de 2020.
13. A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2020. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03105128>. Acessado em 18 de dezembro de 2020.
14. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03104413>. Acessado em 18 de dezembro de 2020
15. Duvallet, E., Sererano, L., Assier, E., et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011 Nov;43(7):503-11.
16. Risanquizumabe (Skyrizi®) Bula do medicamento no Brasil, disponível em <https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/Skyrizi-VP.pdf>