

## INFORMATIVO PARA IMPRENSA

### **AbbVie Apresenta Análise de Dados que Indicam que risanquizumabe Obtém Remissão Clínica e Resposta Endoscópica em 12 Semanas em Pacientes com Doença de Crohn Moderada a Grave**

- No estudo ADVANCE, risanquizumabe alcançou, em 12 semanas, os desfechos primários de remissão clínica e resposta endoscópica, em comparação ao grupo que recebeu placebo, em pacientes com intolerância ou resposta inadequada à terapia convencional ou biológica <sup>1</sup>
- Risanquizumabe atingiu os mesmos desfechos primários no estudo clínico MOTIVATE em pacientes com resposta inadequada prévia ou intolerância à terapia biológica, em comparação com o grupo que recebeu placebo<sup>1</sup>
- Risanquizumabe, um inibidor de interleucina 23 (IL-23), está sendo avaliado como tratamento de adultos com doença de Crohn moderada a grave e outras condições imunomediadas <sup>1,10,11</sup>
- Os resultados foram apresentados na conferência virtual da DDW (Digestive Disease Week - Semana da Doença Digestiva) de 2021.

**São Paulo, 1º de julho de 2021** - Análises de dados apresentadas pela AbbVie (NYSE: ABBV) na Digestive Disease Week® (DDW) Virtual Conference 2021 mostraram que uma parcela maior de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave tratados com duas diferentes doses de risanquizumabe (600 mg ou 1200 mg ) atingiu os desfechos co-primários de remissão clínica e resposta endoscópica na semana 12, em comparação com pacientes que receberam placebo (p <0,001 para cada), em dois estudos de indução de Fase 3<sup>1</sup>. Esta foi a primeira apresentação de dados desses dois estudos, ADVANCE e MOTIVATE, após o anúncio de dados iniciais no início deste ano.

O estudo ADVANCE incluiu pacientes com intolerância ou resposta inadequada à terapia convencional (não *bio-IR*) e/ou terapia biológica (*bio-IR*) anterior. O estudo MOTIVATE avaliou apenas pacientes com *bio-IR*. No estudo ADVANCE, risanquizumabe mostrou eficácia independentemente do status de tratamento anterior, em análise de subgrupo em pacientes com doença de Crohn moderada a grave; os pacientes *não bio-IR* apresentaram taxas numericamente maiores de eficácia em comparação com os pacientes *bio-IR*<sup>1\*</sup>

"Muitas pessoas com doença de Crohn - uma condição imprevisível que pode causar um impacto negativo significativo no aspecto físico, emocional e econômico de suas vidas - não conseguem controlar a doença com os tratamentos atuais", disse o médico Remo Panaccione, professor de medicina e diretor da unidade de DII (Doença Inflamatória Intestinal) da Universidade de Calgary. "Temos o prazer de apresentar estes dados no DDW que demonstram que risanquizumabe ajuda significativamente mais pacientes a atingir a remissão clínica e a resposta endoscópica na semana 12 em comparação a placebo".

Estes dados adicionais foram apresentados no DDW 2021 como parte da sessão "Clinical Science Late-Breaking Abstract Plenary" (Abstract #775<sup>a</sup>, 23/05/2021).

<b>Resultados de Eficácia na Semana 12, do estudo ADVANCE<sup>1</sup></b>			
Desfecho População	Risanquizumabe 600 mg % (n/N)	Risanquizumabe 1200 mg % (n/N)	Placebo % (n/N)
<b>Remissão Clínica por CDAI (Protocolo dos EUA)<sup>a</sup></b>			
Todos	45.1 (152/336)*	41.9 (142/339)*	24.6 (43/175)*
Não-Bio-IR	48.6 (69/142)	48.6 (69/142)	23.1 (18/78)
Bio-IR	42.6 (83/194)	37.1 (73/197)	25.8 (25/97)
<b>Remissão Clínica por SF/AP (protocolo fora dos EUA)<sup>b</sup></b>			
Todos	43.5 (146/336)*	41.3 (140/339)*	21.1 (37/175)*
Não-Bio-IR	47.9 (68/142)	45.1 (64/142)	19.2 (15/78)
Bio-IR	40.2 (78/194)	38.6 (76/197)	22.7 (22/97)
<b>Resposta Endoscópica</b>			
Todos	40.3 (135/336)*	32.2 (109/339)*	12.0 (21/175)*
Não-Bio-IR	50.2 (71/142)	44.0 (62/142)	12.8 (10/78)
Bio-IR	33.0 (64/194)	23.7 (47/197)	11.4 (11/97)
<b>Estudos de Eficácia no estudo MOTIVATE na Semana 12<sup>1</sup></b>			
Desfecho População	Risanquizumabe 600 mg % (n/N)	Risanquizumabe 1200 mg % (n/N)	Placebo % (n/N)
<b>Remissão Clínica por CDAI (Protocolo EUA)<sup>a</sup></b>			
Bio-IR	42.2 (80/191)*	40.8 (78/191)*	19.3 (36/187)*
<b>Remissão Clínica por SF/AP (protocolo fora dos EUA)<sup>b</sup></b>			
Bio-IR	34.6 (66/191)*	39.3 (75/191)*	19.3 (36/187)*
<b>Resposta Endoscópica<sup>c</sup></b>			
Bio-IR	28.8 (55/191)*	34.1 (65/191)*	11.2 (21/187)*

\* Todas as diferenças entre todos os grupos de risanquizumabe e placebo são estatisticamente significativas, com valores de  $p < 0.001$ . Testagem estatística não foi realizada para os subgrupos não-

bio-IR e bio-IR, no estudo ADVANCE

<sup>a</sup> Remissão Clínica pelo protocolo dos EUA CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) é definida como pontuação CDAI de <150.

<sup>b</sup> Remissão clínica por SF (frequência de evacuação)/AP (dor abdominal) (também referenciados como PRO-2; protocolo fora dos EUA) é definida pela média diária de SF de  $\leq 2.8$  e AP diária de  $\leq 1$ , sem piora a partir do início do estudo, para ambos.

<sup>c</sup> Resposta endoscópica é definida como uma diminuição em pontuação endoscópica simples para doença de Crohn (SES-CD) >50 por cento a partir do início do estudo (ou para pacientes com doença ileal e uma pontuação no início do estudo SES-CD de 4,  $\geq 2$ -pontos de redução a partir do início do estudo).

Durante o período de indução de 12 semanas, o perfil de segurança de risanquizumabe em ambos os estudos foi de forma geral consistente com o perfil de segurança conhecido de risanquizumabe em estudos clínicos anteriores.<sup>1</sup> Não foram observados novos riscos de segurança.

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

No estudo MOTIVATE, EAs ocorreram em 4,9 por cento dos pacientes no grupo risanquizumabe 600 mg e 4,4 por cento dos pacientes no grupo de risanquizumabe 1200 mg, em comparação a 12,6 por cento dos pacientes no grupo que recebeu placebo<sup>1</sup>. Os EAs mais comuns observados nos grupos de tratamento com risanquizumabe foram cefaleia, artralgia e nasofaringe. As taxas de infecções graves foram de 0,5 e 1,0 por cento naqueles pacientes tratados com risanquizumabe 600 mg ou 1200 mg, respectivamente, e 2,4 por cento em pacientes que receberam placebo<sup>1</sup>. As taxas de EAs que levaram à descontinuação do medicamento no 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<sup>1</sup>. Houve uma morte no grupo de risanquizumabe 1200 mg devido a carcinoma de células escamosas do pulmão diagnosticado no dia 8 do estudo, que foi avaliado como não relacionado ao medicamento do estudo pelo pesquisador. Não foi reportado MACE ou eventos de reação anafilática<sup>1</sup>. Os resultados desses estudos estão sendo submetidos para publicação em periódicos científicos. O uso de risanquizumabe em doença de Crohn não está aprovado e sua segurança e eficácia não foram

avaliadas por autoridades regulatórias. O estudo de manutenção para a doença de Crohn está em andamento e, uma vez concluído, será submetido às autoridades regulatórias com os estudos de indução.

Risanquizumabe faz parte de uma colaboração entre Boehringer Ingelheim e AbbVie, com a AbbVie liderando o desenvolvimento e a comercialização globalmente. No Brasil, risanquizumabe está aprovado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia<sup>9,12</sup>.

### **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 retal<sup>2,4,5</sup>. É uma doença progressiva, o que significa que piora com o tempo<sup>2,3</sup>. 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 economicamente<sup>4</sup>.

### **Sobre os estudos ADVANCE e MOTIVATE<sup>6,7</sup>**

ADVANCE e MOTIVATE são estudos de indução de fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, projetados para avaliar a eficácia e segurança de risanquizumabe em adultos com doença de Crohn moderada a grave. O objetivo dos dois estudos de indução de Fase 3 é avaliar a eficácia e segurança de duas doses de risanquizumabe, 600 mg e 1200 mg, em comparação com placebo. O estudo ADVANCE incluiu uma população mista de pacientes que responderam inadequadamente ou são intolerantes à terapia convencional e/ou biológica. O estudo MOTIVATE avaliou pacientes que responderam inadequadamente ou eram intolerantes à terapia biológica.

Ambos os estudos incluíram desfechos primários e secundários considerando os protocolos dos EUA e fora dos EUA. Os desfechos primários foram obtenção de remissão clínica (por CDAI para o protocolo dos EUA, que foi medido por uma pontuação CDAI inferior a 150, e por PRO-2 para o protocolo fora dos Estados Unidos, que foi medido pela frequência diária de fezes e pontuação de dor abdominal) e resposta endoscópica (para ambos os protocolos) na semana 12. A resposta endoscópica é definida como uma diminuição no SES-CD 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 dos estudos em pacientes com doença ileal isolada e um SES-CD do início do estudo de 4), conforme pontuado por um revisor central. Mais informações podem ser encontradas em [www.clinicaltrials.gov](http://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<sup>8,9</sup>. IL-23, uma citocina envolvida em processos inflamatórios, está associada a uma série de doenças crônicas imunomediadas, incluindo doença de Crohn<sup>8,9</sup>.

Estudos de fase 3 de risanquizumabe em psoríase, doença de Crohn, retocolite ulcerativa e artrite psoriática estão em andamento <sup>6,7,10,11</sup>. 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, para Crohn. A indicação de risanquizumabe pode variar em cada país. No Brasil, risanquizumabe está aprovado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia<sup>9,12</sup>.

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

Com um robusto programa de estudos clínicos, a AbbVie está comprometida com pesquisas de ponta para impulsionar o tratamento de doenças inflamatórias intestinais (DII), como retocolite ulcerativa e doença de Crohn. Ao inovar, aprender e adaptar, a AbbVie aspira eliminar o fardo das DIIs 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 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. D'Haens G, Panaccione R, Colombel JF, et al. Risanquizumabe induction therapy in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: results from the ADVANCE and

- MOTIVATE phase 3 studies. Presented at Digestive Disease Week® (DDW) Virtual Conference 2021, May 21–23. Abstract #775.
2. 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 9 de abril de 2021
  3. Crohn's disease. Symptoms and Causes. Mayo Clinic. 2020. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohn-disease/symptoms-causes/syc-20353304>. Acessado em 9 de abril de 2021
  4. The Economic Cost 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 9 de abril de 2021
  5. 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.
  6. A Study of the Efficacy and Safety of Risanquizumabe in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov 2021. Disponível em <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105128>. Acessado em 9 de abril de 2021
  7. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risanquizumabe in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. ClinicalTrials.gov. Disponível em <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104413>. Acessado em 9 de abril de 2021
  8. Duvallet E, Sererano L, Assier E, et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*.2011. Nov 43(7):503-11.
  9. SYRIZI (risanzumabe) Bula no Brasil para pacientes, em <https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/Skyrizi-VP.pdf>
  10. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Risanquizumabe for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). ClinicalTrials.gov 2021. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03047395>. Acessado em 9 de abril de 2021
  11. 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://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03671148>. Acessado em 9 de abril de 2021
  12. Diário Oficial da União. Disponível em <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/DOU/2019/05/27>