



Kongress der *Digestive Disease Week*[®] (DDW) Washington, D.C., 18. bis 21. Mai 2024

EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY

G. D'Haens, S. Danese, B. E. Sands, P. Bossuyt, F. A. Farraye, M. Ferrante, T. Hisamatsu, A. Kaser, J. Kierkus, D. Laharie, W. Reinisch, B. Siegmund, S. M. Bragg, E. Hon, Z. Lin, M. Lopes, N. Morris, M. Protic, V. Jairath



Hintergrund, Ziele und Studiendesign

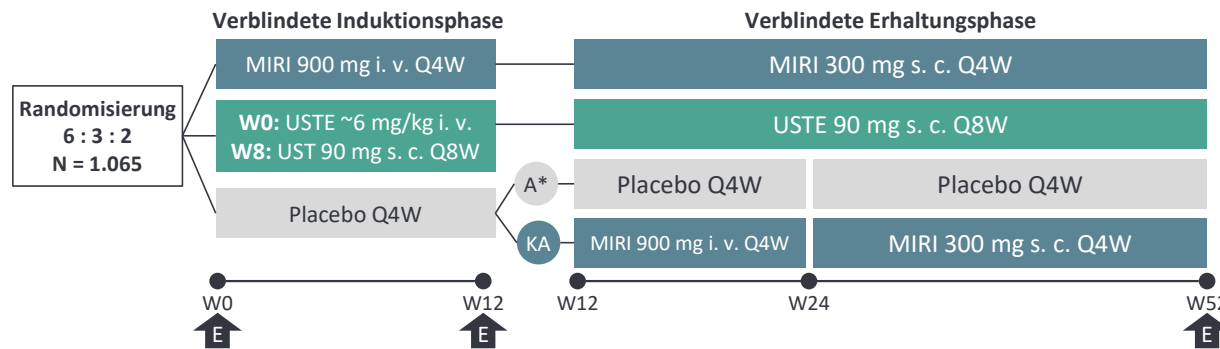
Hintergrund

- Mirikizumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG4-Antikörper, der an die p19-Untereinheit von IL-23 bindet (IL-23-Inhibitor).
- Mirikizumab ist bereits für die Therapie der mittelschweren bis schweren CU zugelassen und wird derzeit in klinischen MC-Studien evaluiert.
- In der Phase-III-Studie VIVID-1 mit einem treat-through-Design und Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC zeigte Mirikizumab signifikante Verbesserung der ko-primären Endpunkte und aller sekundären Hauptendpunkte vs. Placebo.

Ziele

- In dieser Präsentation wurden sekundäre Endpunkte der VIVID-1-Studie im Vergleich von Mirikizumab und Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor) vorgestellt.

Studiendesign



Haupteinschlusskriterien

- Alter ≥ 18 und ≤ 80 Jahre
- Diagnose MC oder fistulierender MC vor ≥ 3 Monaten
- Durchschnittliche Frequenz flüssiger/weicher Stühle ≥ 4 und/oder durchschnittliche tägliche abdominelle Schmerzen ≥ 2
- SES-CD ≥ 7 (oder ≥ 4 bei Patient:innen mit isolierter ilealer Erkrankung)
- Inadäquates Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz gegenüber konventioneller oder biologischer Therapie

* Ansprechen nach Patient-reported Outcomes in Woche 12 (≥ 30 % Reduktion der weichen Stühle und/oder der abdominellen Schmerzen, beide nicht höher als zur Baseline. A = Ansprechen; CU = Colitis ulcerosa; E = Endoskopie; IL = Interleukin; i. v. = intravenös; MC = Morbus Crohn; MIRI = Mirikizumab; KA = kein Ansprechen; Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen; USTE = Ustekinumab; s. c. = subkutan; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; W = Woche.

D'HAENS, G. et al; 985 EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-238 - S-239



Baselinecharakteristika

Parameter	Placebo (N = 199)	MIRI (N = 579)	USTE (N = 287)
Mittleres Alter, Jahre (SD)	36,3 (12,7)	36,0 (13,2)	36,6 (12,7)
Anteil Männer, n (%)	118 (59,3)	332 (57,3)	137 (47,7)
Mittleres Gewicht, kg (SD)	69,6 (19,0)	68,0 (18,3)	66,9 (17,6)
Mittlerer BMI (SD)			
Untergewichtig (< 18,5 kg/m ²)	38 (19,1)	109 (18,8)	52 (18,1)
Normalgewichtige (≥ 18,5 und < 25 kg/m ²)	94 (47,2)	289 (49,9)	141 (49,1)
Übergewichtig (≥ 25 und < 30 kg/m ²)	31 (15,6)	115 (19,9)	62 (21,6)
Fettleibig (≥ 30 und < 40 kg/m ²)	34 (17,1)	60 (10,4)	27 (9,4)
Ethnische Gruppe, n (%)			
Weiß	144 (74,6)	408 (71,5)	201 (70,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5 (2,6)	10 (1,8)	8 (2,8)
Asiatisch	42 (21,8)	148 (25,9)	74 (25,9)
Amerikanische Ureinwohner (American Indian oder Alaska native)	2 (1,0)	2 (0,4)	2 (0,7)
Mehrere	0 (0,0)	3 (0,5)	1 (0,3)
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	27 (13,6)	77 (13,3)	37 (12,9)
Europa	109 (54,8)	310 (53,6)	155 (54,0)
Andere	63 (31,7)	192 (33,2)	95 (33,1)
Krankheitsdauer Morbus Crohn (Jahre), Mittelwert (SD)	7,8 (7,4)	7,4 (8,2)	7,2 (7,7)

Parameter	Placebo (N = 199)	MIRI (N = 579)	USTE (N = 287)
Baseline CDAI, Mittelwert (SD)	318,9 (86,2)	323,1 (85,8)	318,5 (93,2)
SF täglicher Durchschnitt, Mittelwert (SD)	5,8 (3,2)	5,7 (3,0)	5,7 (2,9)
AP täglicher Durchschnitt, Mittelwert (SD)	2,1 (0,6)	2,1 (0,6)	2,1 (0,6)
SES-CD Gesamtscore, Mittelwert (SD)	13,1 (6,0)	13,5 (6,6)	13,9 (6,6)
CRP (mg/l), Median (Q1, Q3)	7,6 (2,9; 18,8)	8,5 (2,9; 25,0)	8,9 (3,4; 24,8)
Fäkales Calprotectin (µg/g), Median (Q1, Q3)	1.161,0 (324,0; 2.170,0)	1.315,0 (444,0; 2.676,0)	1.489,0 (519,0; 2.814,0)
Krankheitslokalisierung, n (%)			
Nur Ileum	19 (9,5)	65 (11,2)	29 (10,1)
Nur Kolon	77 (38,7)	225 (38,9)	120 (41,8)
Ileum und Kolon	103 (51,8)	289 (49,9)	138 (48,1)
Baseline Kortikosteroidgebrauch, n (%)	58 (29,1)	177 (30,6)	90 (31,4)
Baseline Immunmodulatorgebrauch, n (%)	58 (29,1)	146 (25,2)	87 (30,3)
Therapieversagen Biologika, n (%)	97 (48,7)	281 (48,5)	139 (48,4)
Anzahl fehlgeschlagener Biologika-Therapien			
Keine	102 (51,3)	298 (51,5)	148 (51,6)
1	66 (33,2)	175 (30,2)	91 (31,7)
2	25 (12,6)	82 (14,2)	42 (14,6)
> 2	6 (3,0)	24 (4,1)	6 (2,1)

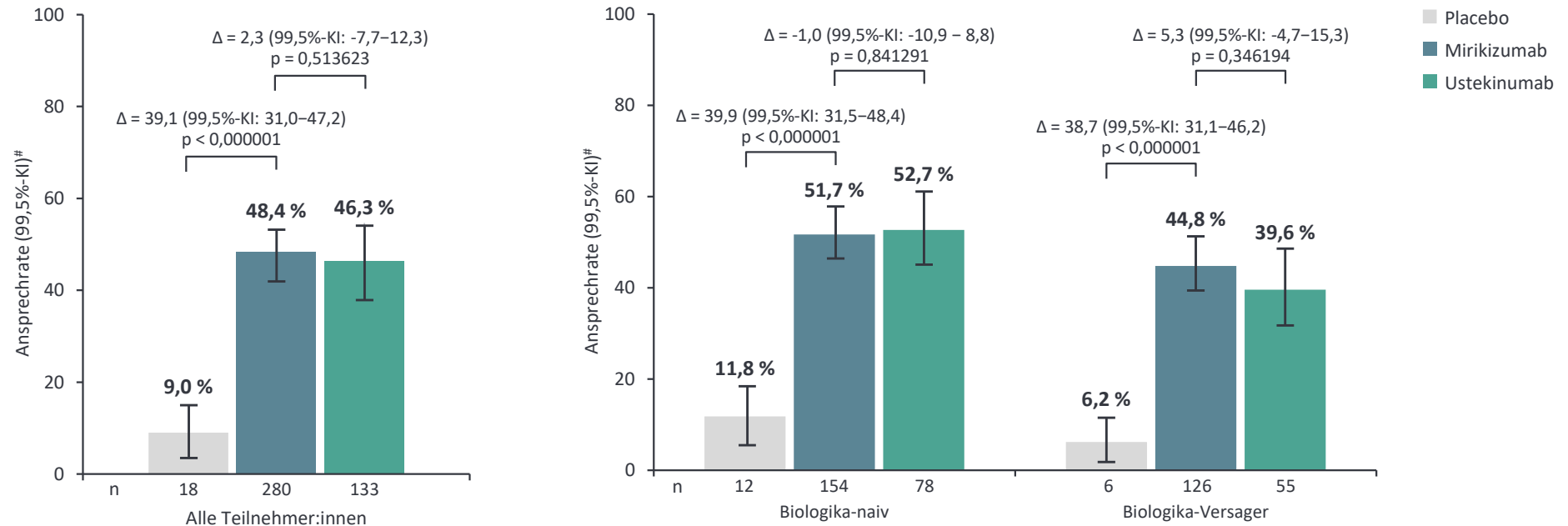
AP = abdominaler Schmerz; CDAI = Crohn's Disease Activity Index; CRP = C-reaktives Protein; IQR = Interquartilsabstand; MIRI = Mirikizumab; SD = Standardabweichung; SES-CD = Simple Endoscopic Score für Morbus Crohn; SF = Stuhlgangfrequenz; USTE = Ustekinumab.

D'HAENS, G. et al; 985 EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-238 - S-239



Ergebnisse I

Endoskopisches Ansprechen (NRI) in Woche 52



Mirikizumab erreichte keine Überlegenheit gegenüber Ustekinumab bezüglich des endoskopischen Ansprechens. Bei Patient:innen, bei denen bereits eine Biologika-Therapie fehlgeschlagen hatte, zeigte sich ein numerischer Trend zu höheren Ansprechraten im Vergleich zu Ustekinumab in Woche 52.

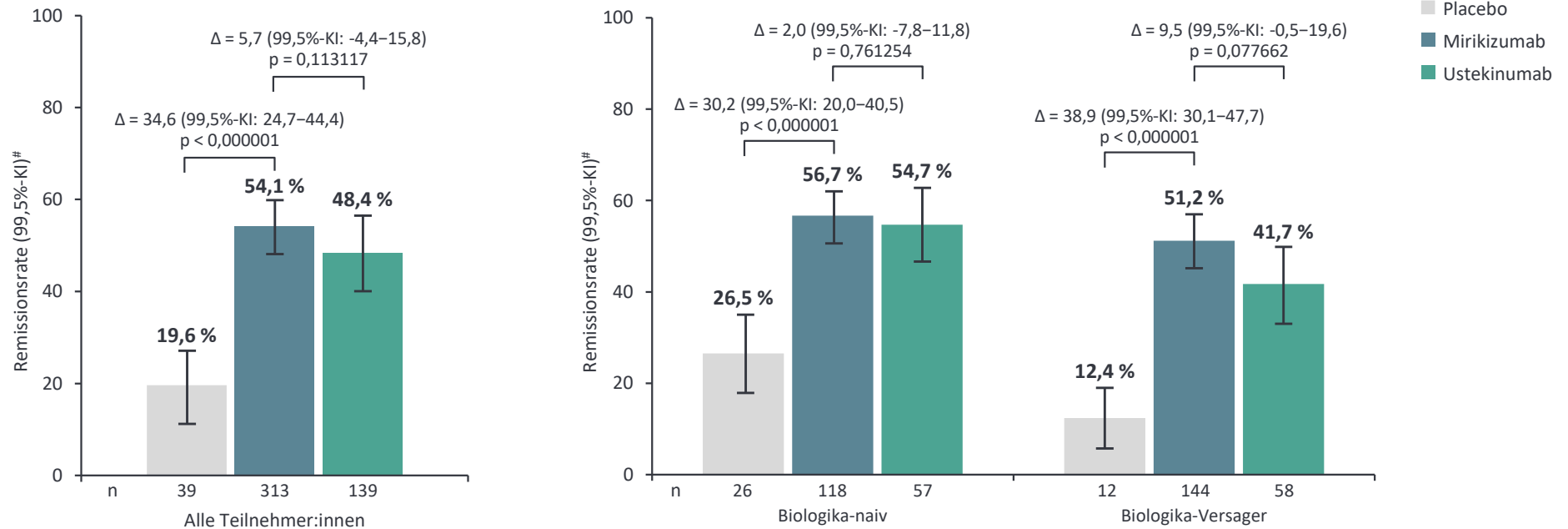
#: Non-Responder Imputation wurde angewendet. Die p-Werte beziehen sich auf MIRI vs. PBO und MIRI vs. USTE. KI = Konfidenzintervall; MIRI = Mirikizumab; NRI = Non-Responder Imputation; PBO = Placebo; USTE = Ustekinumab.

D'HAENS, G. et al; 985 EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-238 - S-239



Ergebnisse II

Klinische Remission nach CDAI (NRI) in Woche 52



Mirikizumab war Ustekinumab bezüglich der klinischen Remission in Woche 52 nicht unterlegen.

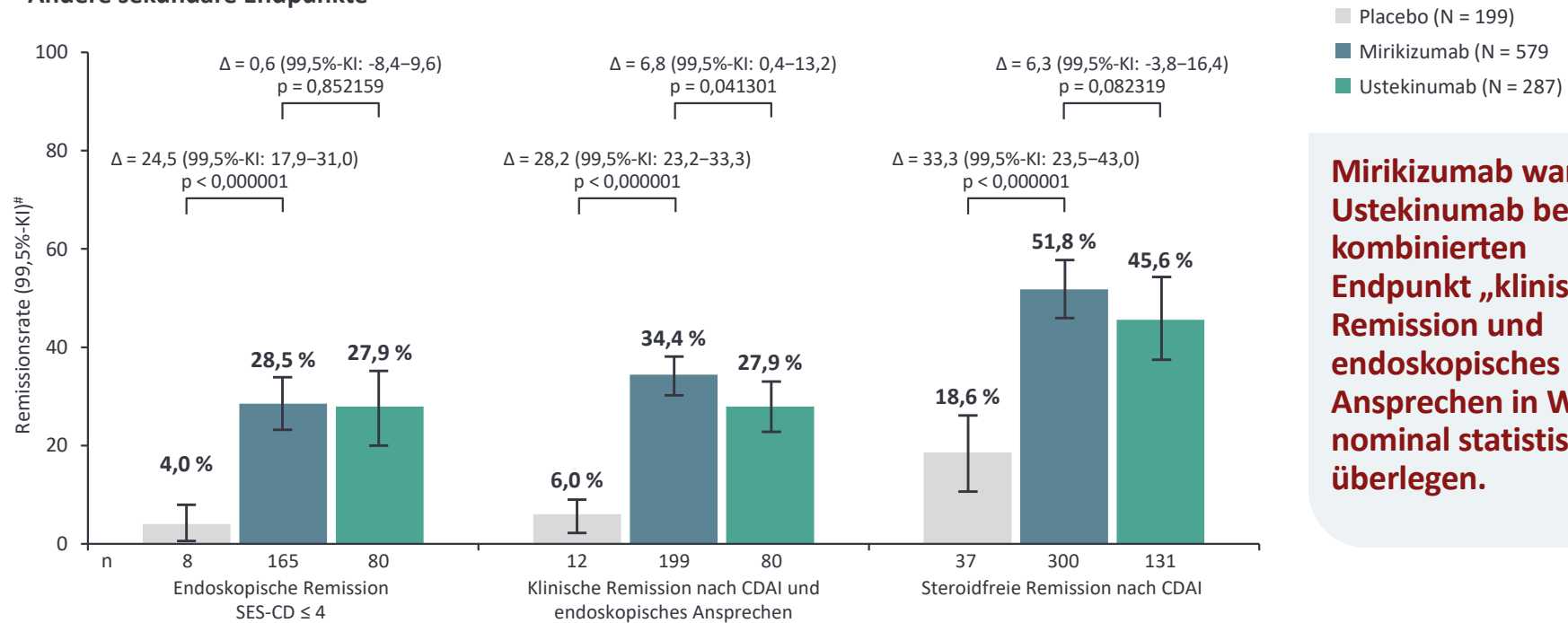
#: Non-Responder Imputation wurde angewendet. Die p-Werte beziehen sich auf MIRI vs. PBO and MIRI vs. USTE. CDAI = Crohn's Disease Activity Index; KI = Konfidenzintervall; MIRI = Mirikizumab; NRI = Non-Responder Imputation; PBO = Placebo; USTE = Ustekinumab.

D'HAENS, G. et al; 985 EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-238 - S-239



Ergebnisse III

Andere sekundäre Endpunkte



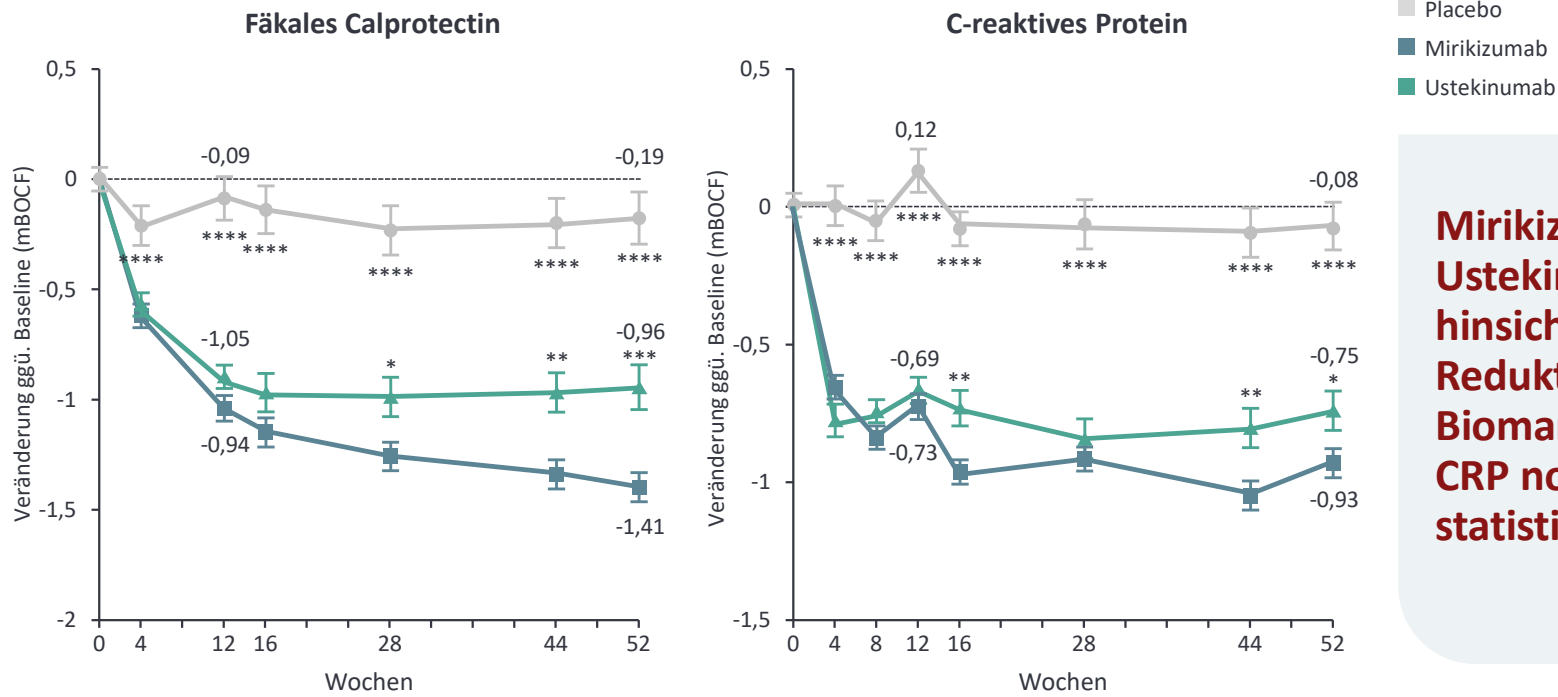
Mirikizumab war Ustekinumab beim kombinierten Endpunkt „klinische Remission und endoskopisches Ansprechen in W52“ nominal statistisch überlegen.

#: Non-Responder Imputation wurde angewendet. Die p-Werte beziehen sich auf MIRI vs. PBO and MIRI vs. USTE. CDAI = Crohn's Disease Activity Index; CD = Crohn's Disease; KI = Konfidenzintervall; NRI = Non-Responder Imputation; SES-CD = Simple Endoscopic Score für Morbus Crohn. D'HAENS, G. et al; 985 EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-238 - S-239





Ergebnisse IV – Biomarker



Mirikizumab war Ustekinumab hinsichtlich der Reduktion der Biomarker FCP und CRP nominal statistisch überlegen.

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001 vs. Mirikizumab.

Alle Daten sind Mittelwerte der kleinsten Quadrate ± Standardfehler von log-transformierten Werten. CRP = C-reaktives Protein; FCP = fäkales Calprotectin; mBOCF = modified baseline observation carried forward.

D'HAENS, G. et al; 985 EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-238 - S-239



Ergebnisse V – Sicherheit

Ereignis, n (%)	Placebo (N = 211)	MIRI (N = 630)	USTE (N = 309)	Ereignis, n (%)	Placebo (N = 211)	MIRI (N = 630)	UST (N = 309)
TEAE	73,0 %	78,6 %	77,3 %	Malignitäten	1 (0,5)	2 (0,3)	0
Häufige TEAE (bei > 5 % der Patient:innen)				Basalzellkarzinome	1 (0,5)	1 (0,2)	0
COVID-19	29 (13,7)	104 (16,5)	47 (15,2)	Brustkrebs	0	1 (0,2)	0
Anämie	14 (6,6)	42 (6,7)	15 (4,9)	MACE (adjudiziert und bestätigt)	2 (0,9)	0	2 (0,6)
Arthralgie	11 (5,2)	41 (6,5)	8 (2,6)	Venöse Thromboembolien	1 (0,5)	0	0
Kopfschmerzen	9 (4,3)	41 (6,5)	15 (4,9)	Leberwerte			
Infektion der oberen Atemwege	9 (4,3)	38 (6,0)	22 (7,1)	ALT ≥ 3x ULN	0	12 (1,9)	6 (2,0)
Nasopharyngitis	9 (4,3)	36 (5,7)	19 (6,1)	ALT ≥ 5x ULN	0	3 (0,5)	1 (0,3)
Diarrhö	10 (4,7)	35 (5,6)	12 (3,9)	AST ≥ 3x ULN	2 (1,0)	9 (1,4)	7 (2,3)
SAE	36 (17,1)	65 (10,3)	33 (10,7)	AST ≥ 5x ULN	0	2 (0,3)	4 (1,3)
Schwerwiegende Infektionen	6 (2,8)	14 (2,2)	9 (2,9)	ALT/AST ≥ 3x ULN <u>und</u>	0	1 (0,2)	0
Todesfälle	1 (0,5)	0	1 (0,3)	Gesamtbilirubin ≥ 2x ULN			
Opportunistische Infektionen	0	7 (1,1)	1 (0,3)	ALP ≥ 2x ULN <u>und</u>	0	0	0
				Bilirubin ≥ 5x 2x ULN			
				ALP ≥ 2x ULN	2 (1,0)	7 (1,1)	0

ALP = alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; MACE = schwere kardiovaskuläre Ereignisse; MIRI = Mirikizumab; ULN = oberer Grenzwert; USTE = Ustekinumab; SAE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE = treatment-emergent adverse events.

D'HAENS, G. et al; 985 EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-238 - S-239



Fazit

- **In dieser Phase-III-Studie mit Morbus-Crohn-Patient:innen war Mirikizumab hinsichtlich der klinischen Remission in Woche 52 einer Behandlung mit Ustekinumab nicht unterlegen.**
- **Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Mirikizumab und Ustekinumab beim endoskopischen Ansprechen, der endoskopischen Remission und der steroidfreien klinischen Remission. Mirikizumab zeigte bei diesen Endpunkten allerdings numerisch bessere Ergebnisse.**
- **Mirikizumab war Ustekinumab beim kombinierten Endpunkt aus klinischer Remission und endoskopischem Ansprechen in Woche 52 nominal statistisch überlegen. Dies galt auch für die Reduktion der Biomarker FCP und CRP.**
- **Die Wirksamkeitsanalysen fielen am deutlichsten bei denjenigen Patient:innen zugunsten von Mirikizumab aus, bei denen bereits eine Biologika-Therapie fehlgeschlagen war.**
- **Das Sicherheitsprofil von Mirikizumab entsprach dem aus früheren Untersuchungen bekannten Sicherheitsprofil.¹⁻³**

1. D'Haens G et al. NEJM 2023; 388: 2444–2455. 2. Sands BE et al. Gastroenterology 202; 162: 495–508. 3. Stelara® Fachinformation, Stand Mai 2023.

CRP = C-reaktives Protein; FCP = fäkales Calprotectin.

D'HAENS, G. et al; 985 EFFICACY OF MIRIKIZUMAB IN COMPARISON TO USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VIVID 1 STUDY. Gastroenterology, Volume 166, Issue 5, S-238 - S-239