



Post ECCO 2024 Webcast




Kongress Highlights

- P795** Etrasimod bei Colitis ulcerosa - Post-hoc Analyse
- OP01** PROFILE: Behandlungsstrategien bei neu diagnostiziertem Morbus Crohn
- P845** Einfluss der Krankheitslokalisation auf die endoskopische Heilung mit Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn
- P627** Effektivität und Sicherheit von Vedolizumab und Ustekinumab bei Biologika-naiven MC-Patienten nach Krankheitslokalisation
- OP06** Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit Morbus Crohn
- OP05** Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab bei Patienten mit Morbus Crohn
- OP35** Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Patienten mit Morbus Crohn
- DOP11** Disease Clearance nach 16 Wochen Behandlung mit Vedolizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa



Kongress der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)
Stockholm, 21. bis 24. Februar 2024



Efficacy and safety of etrasimod as a first-line advanced treatment following 5-aminosalicylic acid and/or thiopurines: data from the ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12 phase 3 clinical trials

Elena Sonnenberg, Charlie W Lees, Filip Baert, Christina Piperni, Joseph Wu, Abhishek Bhattacharjee, Karolina Wosik, John K Marshall



Hintergrund, Ziel und Methoden

Hintergrund

- Etrasimod ist ein selektiver, einmal täglich oral einzunehmender S1P-Rezeptor-modulator zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa.¹

Ziel

- Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etrasimod nach vorausgegangener 5-ASA- und/oder Thiopurintherapie bei Biologika-/JAK-naiven Colitis-ulcerosa-Patient:innen in den klinischen Phase-III-Studien ELEVATE UC 52 (NCT03945188) und ELEVATE UC 12 (NCT03996369)¹

Methoden

- **Post-hoc Analyse** von ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 (gepoolte Daten bis Woche 12 sowie Daten zu Woche 52 aus ELEVATE UC 52)
- 2 : 1 Randomisierung: Etrasimod 2 mg QD oder Placebo
- Einschluss von Biologika- und JAK-naiven Patient:innen, unabhängig von vorausgegangener oder gegenwärtiger Anwendung von Kortikosteroiden
 - **Kohorte A:** vorausgegangene oder gegenwärtige Therapie mit 5-ASA, Thiopurin-naiv
 - **Kohorte B:** vorausgegangene Thiopurintherapie, unabhängig von vorausgegangener oder gegenwärtiger Therapie mit 5-ASA

Endpunkte

- **Klinische Remission:** SFS = 0 (oder = 1 und Abnahme ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline), RBS = 0 und ES ≤ 1 (exklusive Friabilität)
- **Endoskopische Verbesserung:** ES ≤ 1
- **Steroidfreie klinische Remission:** Klinische Remission in Woche 52 bei Patient:innen ohne Steroideinnahme über ≥ 12 Wochen unmittelbar vor Woche 52
- **Erhaltung der klinischen Remission:** klinische Remission in den Wochen 12 und 52
- **Symptomatisches Ansprechen:** Abnahme von SFS und RBS um $\geq 30\%$ gegenüber der Baseline

ASA = Aminosalicylsäure; ES = endoskopischer Subscore; JAK = Januskinase-Inhibitore; QD = einmal täglich; RBS = Subscore für rektale Blutungen; S1P = Sphingosin-1-Phosphat; SFS = Stuhlfrequenzscore.

1. Sandborn WJ et al. Lancet 2023; 401: 1159–1171.

Sonnenberg E et al; Efficacy and safety of etrasimod as a first-line advanced treatment following 5-aminosalicylic acid and/or thiopurines: data from the ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12 phase 3 clinical trials; P795; JCC 2024; 18: S1.



Baselinecharakteristika

	Kohorte A ^a		Kohorte B ^a	
	PBO QD (n = 62)	Etrasimod 2 mg QD (n = 135)	PBO QD (n = 35)	Etrasimod 2 mg QD (n = 69)
Mittleres Alter, Jahre (SD)	42,1 (15,5)	38,8 (13,0)	41,5 (16,1)	42,8 (14,9)
Männliches Geschlecht, n (%)	33 (53,2)	67 (49,6)	22 (62,9)	38 (55,1)
Ausdehnung der Erkrankung, n (%)				
Proktosigmoiditis/linksseitige Colitis	45 (72,6)	89 (65,9)	18 (51,4)	38 (55,1)
Pancolitis	12 (19,4)	31 (23,0)	13 (37,1)	31 (44,9)
Proktitis	5 (8,1)	13 (9,6)	4 (11,4)	0
Medianer mod. Mayo-Score	7,0	7,0	6,0	7,0
Endoskopischer Subscore = 3, n (%)	34 (54,8)	67 (49,6)	19 (54,3)	41 (59,4)
Mittlerer RBS (SD)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,5)	1,7 (0,6)
Mittlerer SFS (SD)	2,4 (0,7)	2,4 (0,8)	2,2 (0,9)	2,4 (0,8)
Mittlere Krankheitsdauer, Jahre ^b (SD)	4,6 (5,2)	5,1 (5,3)	6,6 (5,8)	7,1 (7,4)
Kortikosteroidgebrauch zur Baseline, ^c n (%)	14 (22,6)	30 (22,2)	14 (40,0)	28 (40,6)
Anwendung von 5-ASA zur Baseline, n (%)	17 (27,4)	30 (22,2)	8 (22,9)	2 (2,9)

^a Gepoolte Daten aus ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12. ^b Seit Diagnose (Datum der Einverständniserklärung – Datum der Diagnose + 1)/365,25. ^c Das tatsächliche Stratum wurde von den entsprechenden Seiten des CRF abgeleitet. Die Ausdehnung der Erkrankung wurde von den Prüffärzten im CRF angegeben.

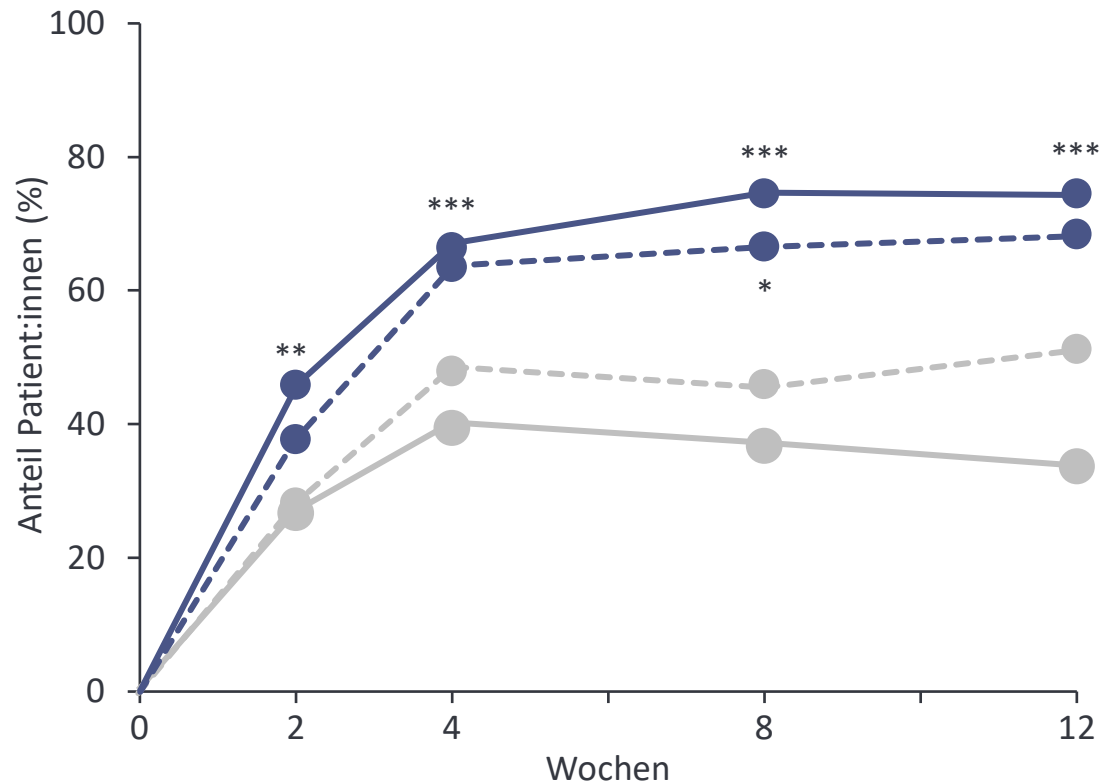
ASA = Aminosalicylsäure; CRF = Case Report Form; PBO = Placebo; QD = einmal täglich; RBS = Subscore für rektale Blutungen; SD = Standardabweichung; SFS = Stuhlfrequenzsubscore.

Sonnenberg E et al; Efficacy and safety of etrasimod as a first-line advanced treatment following 5-aminosalicylic acid and/or thiopurines: data from the ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12 phase 3 clinical trials; P795; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse I – Symptomatisches Ansprechen bis Woche 12 und Sicherheit

Symptomatisches Ansprechen bis Woche 12



Im Vergleich zu Placebo war das symptomatische Ansprechen unter Etrasimod

- in Kohorte A bereits ab Woche 2 bis einschließlich Woche 12 **signifikant** häufiger,
- in Kohorte B in Woche 2 **numerisch** häufiger und ab Woche 8 **signifikant** häufiger.

Kohorte A

- Placebo QD (n = 62)
- Etrasimod 2 mg QD (n = 135)

Kohorte B

- Placebo QD (n = 35)
- Etrasimod 2 mg QD (n = 69)

Sicherheitsdaten

- Das Sicherheitsprofil von Etrasimod stimmte in beiden Kohorten mit den Sicherheitsergebnissen in der Gesamtpopulation überein.¹
- Die relativen Verhältnisse und die Inzidenzraten der unerwünschten Ereignisse waren über die Behandlungsarme hinweg ähnlich.

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. QD = einmal täglich.

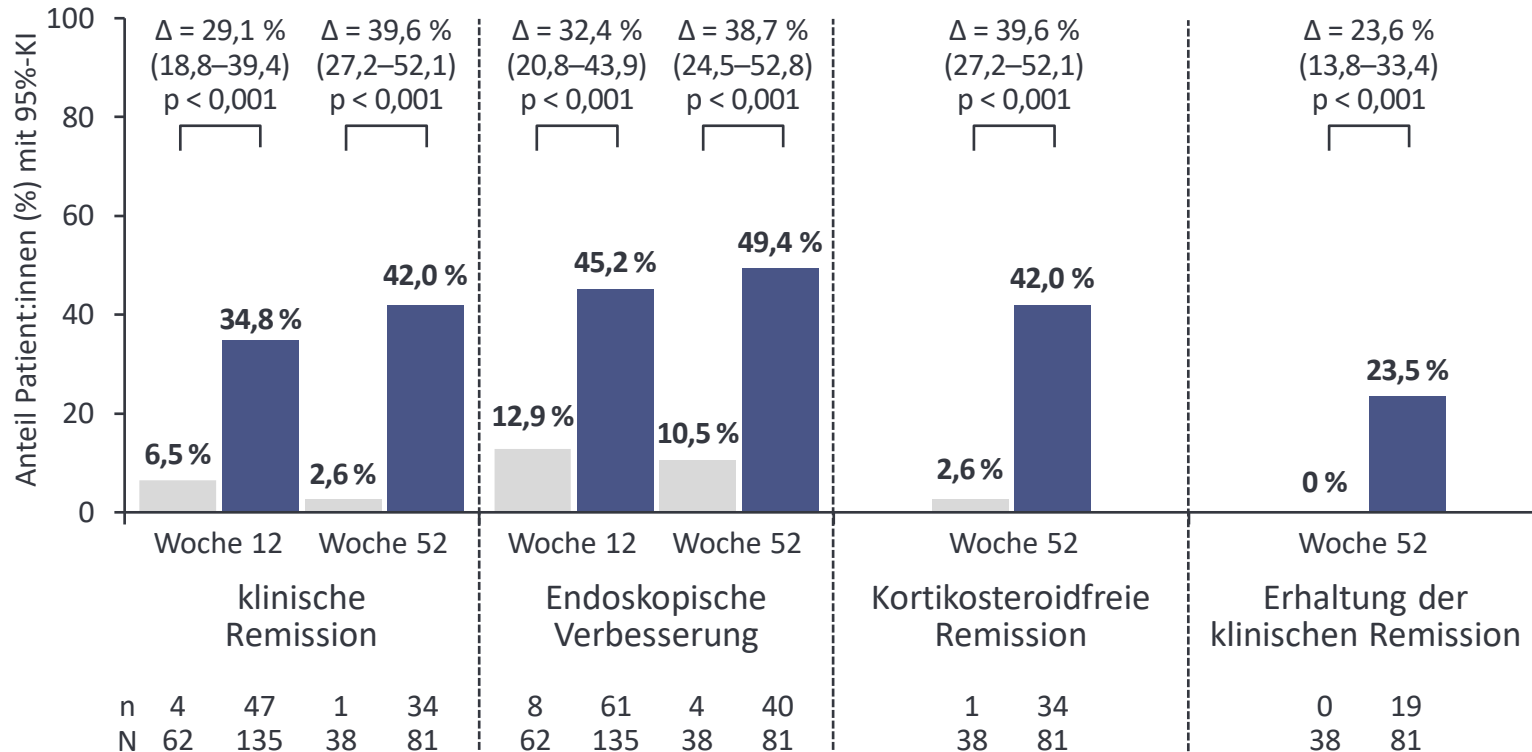
1. Sandborn WJ et al. Lancet 2023; 401: 1159–1171.

Sonnenberg E et al; Efficacy and safety of etrasimod as a first-line advanced treatment following 5-aminosalicylic acid and/or thiopurines: data from the ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12 phase 3 clinical trials; P795; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse II – Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 12 und 52

Kohorte A: Vortherapie mit 5-ASA, Biologika-/JAK-/Thiopurin-naiv



■ Placebo QD
■ Etrasimod 2 mg QD

Kohorte A

Klinische Remission in Woche 12 und 52, endoskopische Verbesserung in Woche 12 und 52, kortikosteroidfreie Remission in Woche 52 und Erhaltung der klinischen Remission **unter Etrasimod signifikant häufiger** als unter Placebo

C-APROM/DE/ENTCD/0061

Adjustierte Unterschiede (95%-KI) und zweiseitige p-Werte basieren auf der CMH-Methode, die für die berichtete Randomisierungsstratifikation nach Kortikosteroidanwendung zur Baseline (ja/nein), Krankheitsaktivität zur Baseline (MMS = 4–6 / MMS = 7–9) und Stratifikation in der Studie (nur für gepoolte Daten) adjustiert wurde. Wenn das Ansprechen nicht beurteilt werden konnte, wurde dies als Nichtansprechen gewertet. Die Definition der Endpunkte ist im Kapitel "Hintergrund, Ziel und Methoden" zu finden.

ASA = Aminosalicylsäure; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; JAK = Januskinase-Inhibitor; KI = Konfidenzintervall; MMS = modifizierter Mayo-Score; QD = einmal täglich.

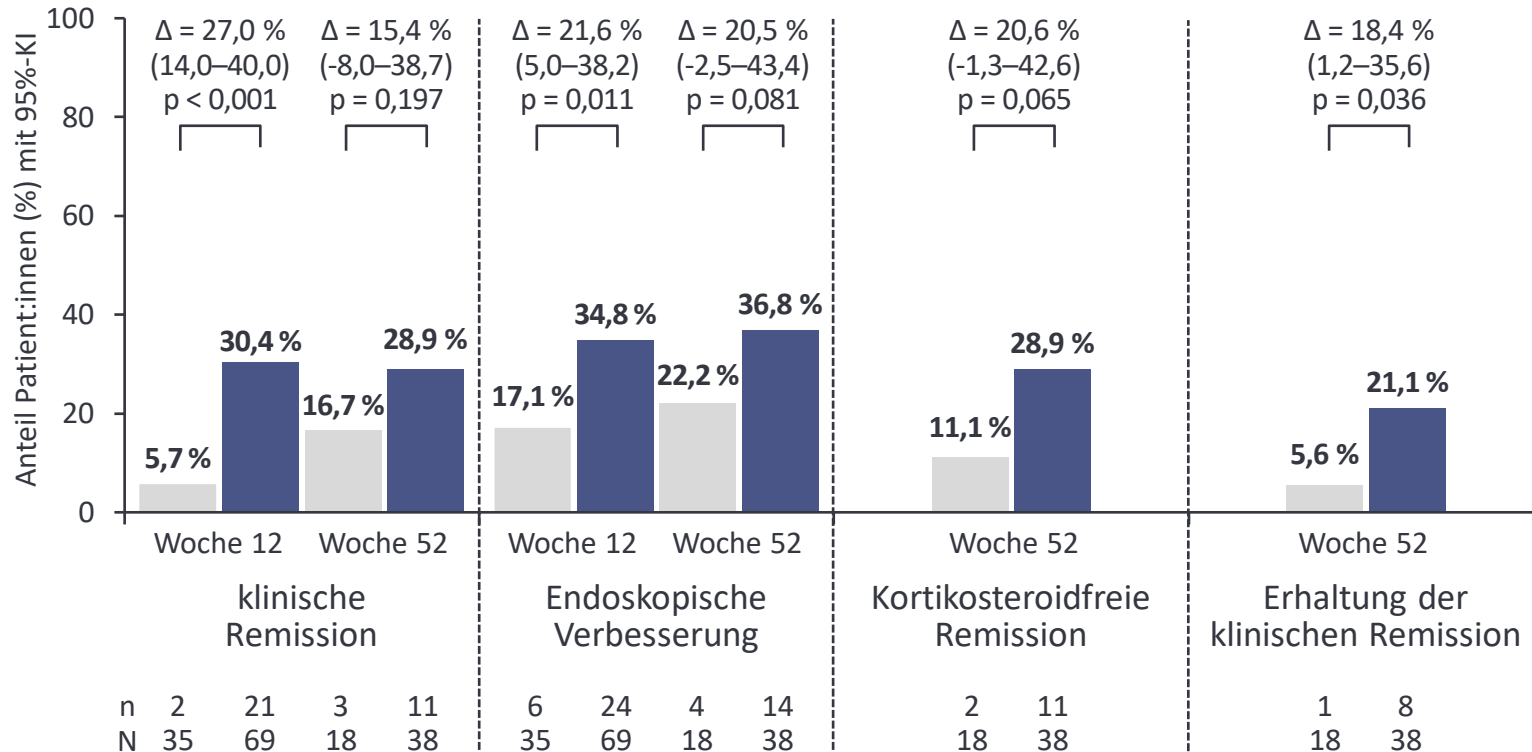
Sonnenberg E et al; Efficacy and safety of etrasimod as a first-line advanced treatment following 5-aminosalicylic acid and/or thiopurines: data from the ELEVATE UC 12 and ELEVATE UC 18 phase 3 clinical trials; P795; JCC 2024; 18: S1.





Ergebnisse III – Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 12 und 52

Kohorte B: Vortherapie mit Thiopurinen, Biologika-/JAK-naiv



■ Placebo QD
■ Etrasimod 2 mg QD

Kohorte B

- Klinische Remission in Woche 12, endoskopische Verbesserung in Woche 12 und Erhaltung der klinischen Remission **unter Etrasimod signifikant häufiger** als unter Placebo
- Numerische Unterschiede bei allen anderen Endpunkten

Adjustierte Unterschiede (95%-KI) und zweiseitige p-Werte basieren auf der CMH-Methode, die für die berichtete Randomisierungsstratifikation nach Kortikosteroidanwendung zur Baseline (ja/nein), Krankheitsaktivität zur Baseline (MMS = 4–6 / MMS = 7–9) und Stratifikation in der Studie (nur bei gepoolten Daten) adjustiert wurde. Wenn das Ansprechen nicht beurteilt werden konnte, wurde dies als Nichtansprechen gewertet. Die Definition der Endpunkte ist im Kapitel "Hintergrund, Ziel und Methoden" zu finden.

ASA = Aminosalicylsäure; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; JAK = Januskinase-Inhibitor; KI = Konfidenzintervall; MMS = modifizierter Mayo-Score; QD = einmal täglich.

Sonnenberg E et al; Efficacy and safety of etrasimod as a first-line advanced treatment following 5-aminosalicylic acid and/or thiopurines: data from the ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12 phase 3 clinical trials; P795; JCC 2024; 18: S1.



Fazit

- **Diese Post-hoc-Analyse zeigte, dass Etrasimod eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption in der ersten Linie nach Versagen einer Therapie mit 5-ASA und/oder Thiopurinen sein kann.**
- **Eine Limitation dieser Post-hoc-Analyse war die geringe Stichprobengröße in beiden Kohorten.**

ASA = Aminosalicylsäure.

Sonnenberg E et al; Efficacy and safety of etrasimod as a first-line advanced treatment following 5-aminosalicylic acid and/or thiopurines: data from the ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12 phase 3 clinical trials; P795; JCC 2024; 18: S1.



Kongress der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)
Stockholm, 21. bis 24. Februar 2024

PROFILE: a multi-centre, randomised, open-label, biomarker-stratified clinical trial of treatment strategies for patients with newly-diagnosed Crohn's disease

N. Noor, J. Lee, S. Bond, F. Dowling, B. Brezina, K. Patel, T. Ahmad, P. Banim, R. Cooney, J. De La Revilla Negro, S. de Silva, S. Din, D. Durai, J. Gordon, P. Irving, M. Johnson, A. Kent, K.B. Kok, G. Moran, P. Patel, C. Probert, T. Raine, R. Saich, A. Seward, D. Sharpstone, M. Smith, S. Subramanian, S. Upponi, A. Wiles, G. van den Brink, S. Vermeire, V. Jairath, G. D'Haens, E. McKinney, P. Lyons, J. Lindsay, N. Kennedy, K. Smith, M. Parkes



Hintergrund, Ziele und Methoden

Hintergrund

- Die Therapiestrategien zur Behandlung eines neu-diagnostizierten Morbus Crohn sind in der klinischen Praxis nicht einheitlich und auch die klinischen Outcomes unterscheiden sich von Patient:in zu Patient:in.

Ziele

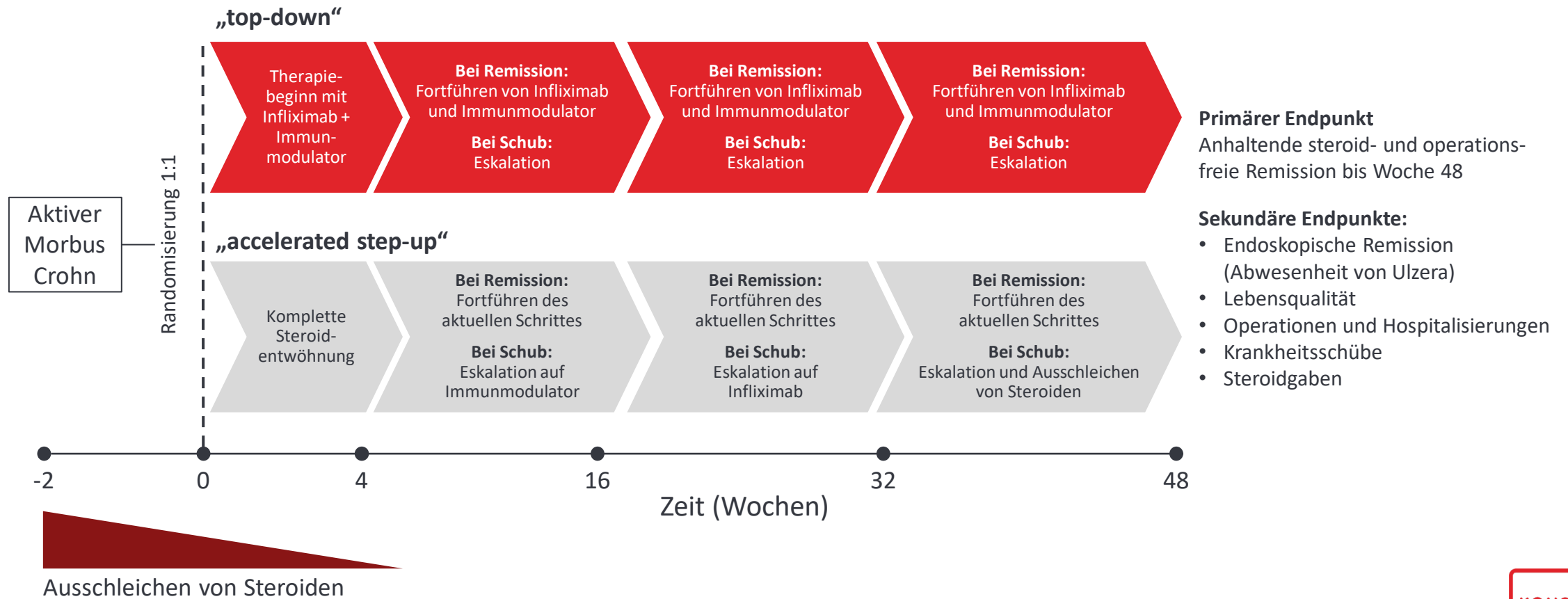
- Das Ziel der PROFILE-Studie war, den klinischen Nutzen eines Blutbiomarkers bei Patient:innen mit neu diagnostiziertem Morbus Crohn zu testen, der potenziell den Krankheitsverlauf vorhersagen und für Therapieentscheidungen (“top-down” vs. “accelerated step-up”) genutzt werden kann.

Methoden

- Biomarker-stratifizierte, randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie in England
- **Einschlusskriterien:** Neu diagnostizierter Morbus Crohn (HBI ≥ 7 , CRP > upper limit of normal oder FCP $\geq 200 \mu\text{g/g}$ und endoskopischer Nachweis einer aktiven Erkrankung)
- Nach Biomarkertestung \rightarrow randomisierte Aufteilung in zwei Gruppen
 - “top-down” (Infliximab/Immunmodulator)
 - “accelerated step-up” (konventionelle Therapie)



Studiendesign von PROFILE



C-APROM/DE/ENTCD/0061

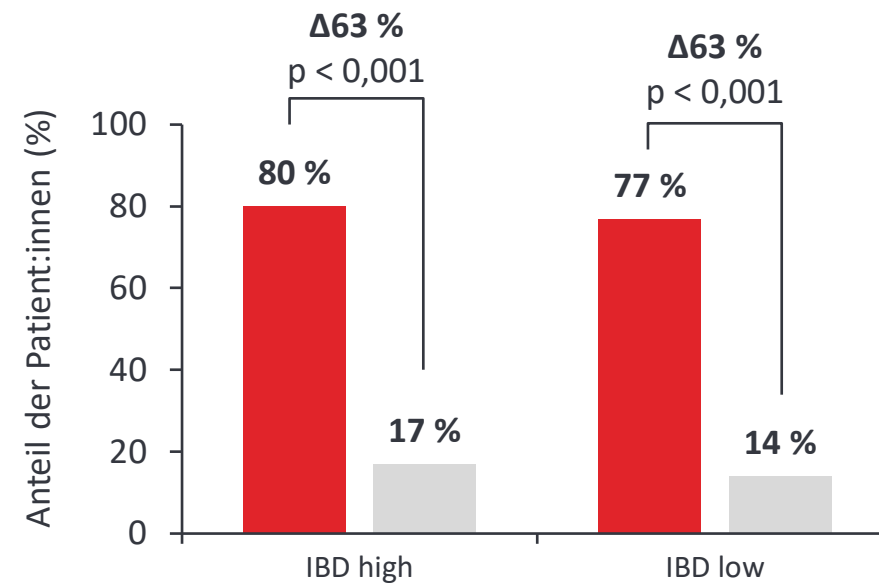
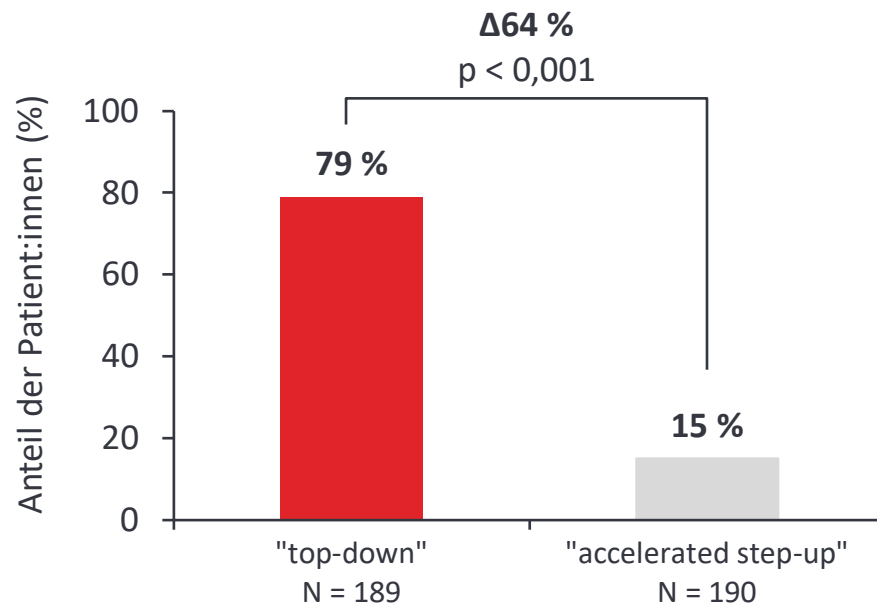




Ergebnisse Part I

- 386 Patient:innen zwischen 12/2017 und 01/2022 eingeschlossen
- Mediane Zeit zwischen Diagnose und Einschluss: 12 Tage (0–191)

Primärer Endpunkt (steroid- und OP-freie Remission bis W48)



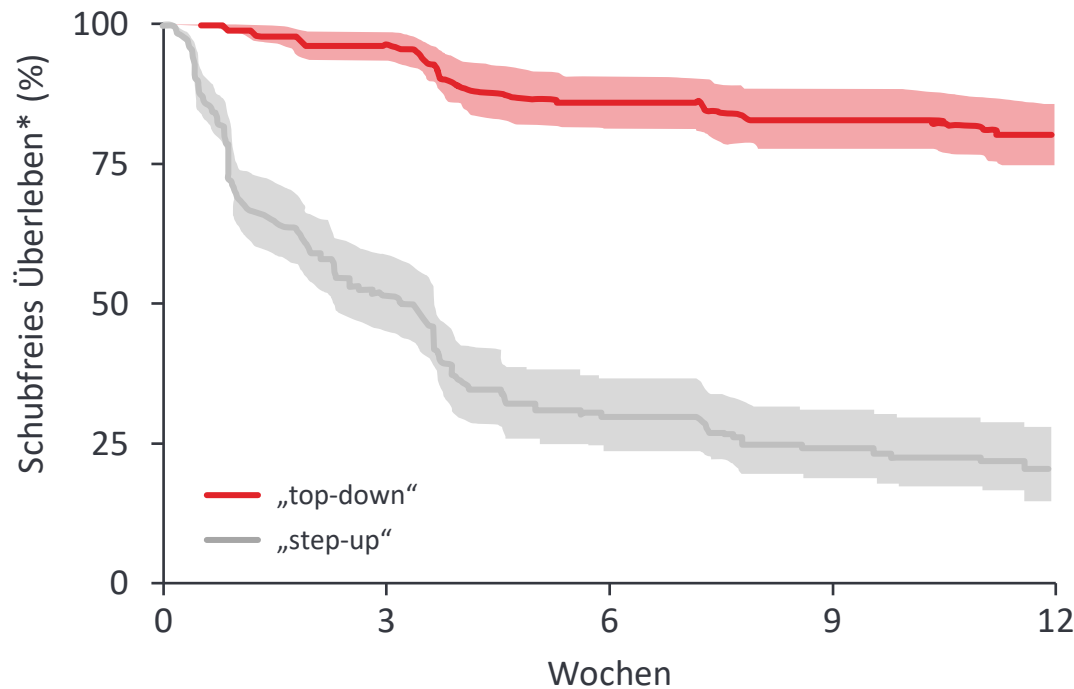
OP = Operation; W = Woche.

Noor N et al. PROFILE: a multi-centre, randomised, open-label, biomarker-stratified clinical trial of treatment strategies for patients with newly-diagnosed Crohn's disease. OP01, JCC 2024; 18;S1.

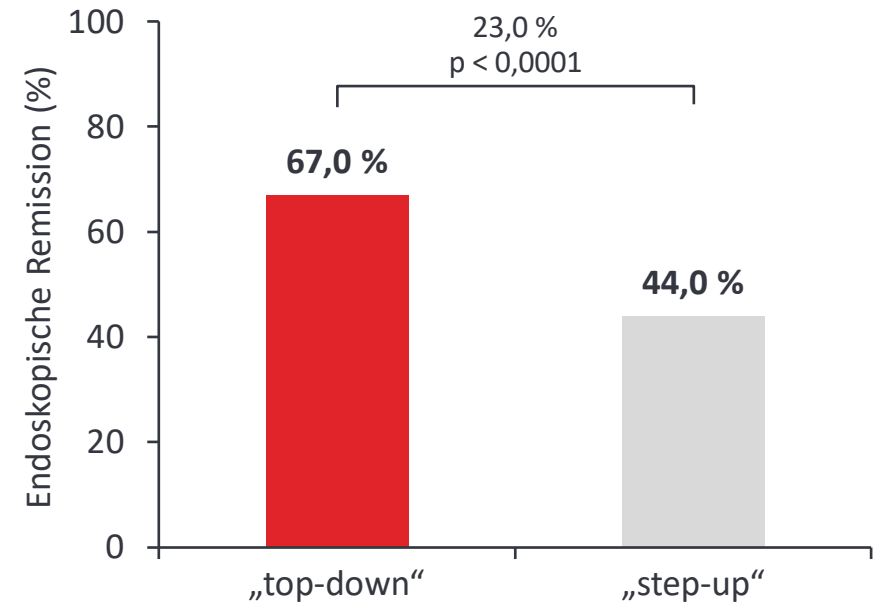


Ergebnisse Part II

Zeit bis zum ersten Schub



Endoskopische Remission (Abwesenheit von Ulzera)



Gefährdete Patient:innen (zensierte Fälle)

„top-down“	186 (0)	175 (4)	154 (2)	144 (5)	14 (125)
„step-up“	190 (0)	96 (2)	53 (3)	41 (2)	6 (31)

n	90	52
N	134	119

* Erster Schub.



Ergebnisse Part III

- Es gab **keinen Interaktionseffekt** zwischen dem Biomarker und der Behandlungsstrategie.
 - Absolute Differenz: 1 % (95%-KI: -14– +14 %, $p = 0,944$)
- In Woche 48 waren **signifikant mehr** Patient:innen in der „top-down“-Gruppe in **endoskopischer Remission** als in der „accelerated step-up“-Gruppe.
 - 67 % vs. 44 % (95%-KI: 11–36 %, $p < 0,001$)
- **(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse** waren in der „top-down“-Gruppe **seltener** als in der „accelerated step-up“-Gruppe und es gab in der „top-down“-Gruppe **weniger Komplikationen, die eine Notfalloperation erforderten**.
 - 168 UEs vs. 315 UEs
 - 16 SUEs vs. 25 SUEs
 - 1 Notfalloperationen vs. 10 Notfalloperationen



Fazit

- Eine “top-down”-Strategie mit einer Kombination aus Infliximab und einem Immunmodulator erzielte deutlich höhere Raten von anhaltender steroid- und operationsfreier Remission, verglichen mit einer „accelerated step-up“ -Strategie (konventionelle Therapiestrategie).
- Der getestete Biomarker hatte in der PROFILE-Studie keinen klinischen Nutzen.
- Der “top-down”-Ansatz sollte als Standard-of-Care für Patient:innen mit neu diagnostiziertem Morbus Crohn betrachtet werden.



Kongress der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)
Stockholm, 21. bis 24. Februar 2024



Vedolizumab induces endoscopic healing uniformly irrespective of disease location: post-hoc analysis of the LOVE-CD trial

Brecht Hens, Lotte Oldenburg, Tamás Molnár, Filip Baert, Esmé Clasquin, Severine Vermeire, Mark Löwenberg, Geert D'Haens

C-APROM/DE/ENTCD/0061





Hintergrund, Ziele und Methoden

Hintergrund

- LOVE-CD ist eine prospektive, multizentrische Studie mit Vedolizumab (VDZ) bei erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn.
- Der Einfluss der Lokalisation des Morbus Crohn auf die Wirksamkeit der Therapie ist noch nicht gut erforscht.

Ziele

- Post-hoc-Analyse der LOVE-CD-Studie, um den Effekt der Krankheitslokalisierung des Morbus Crohn auf die endoskopische Heilung zu untersuchen

Methoden

- **Einschluss:** Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (CDAI > 220 und Ulzera in der Endoskopie)
- **Behandlung:** VDZ 300 mg in den Wochen 0, 2 und 6. Danach 8-wöchentliche Infusionen bis Woche 52.
 - Zusätzliche Infusion in Woche 10 bei Patient:innen ohne klinisches Ansprechen (CDAI-Abnahme < 70 Punkte)
 - Kortikosteroide bis Woche 26 abgesetzt
- Ileokoloskopien in den Wochen 0, 26 und 52 mit zentraler Auswertung durch zwei unabhängige Prüfer:innen

CDAI = Crohn's Disease Activity Index; VDZ = Vedolizumab.

Hens B et al. Vedolizumab induces endoscopic healing uniformly irrespective of disease location: post-hoc analysis of the LOVE-CD trial. P845, JCC 2024; 18: S1.



Studiendesign (Endpunkte)

- **Primärer Endpunkt:** Ulzerfreie Endoskopie in Woche 52*, stratifiziert nach Krankheitslokalisierung (Montreal-Klassifikation)
- **Sekundäre Hauptendpunkte in Woche 52, stratifiziert nach Krankheitslokalisierung:**
 - Endoskopische Remission[°]
 - Steroidfreie klinische und endoskopische Remission[§]
 - Segmentale Heilungsraten
 - Ulzera-Heilungsraten, stratifiziert nach Erkrankungsdauer

Montreal-Klassifikation:

L1 = Ileum, L2 = Kolon, L3 = Ileokolon.¹

* Keine Ulzera und SES-CD Subscore für Ulzerationen = 0. [°] SES-CD < 4 für L2/L3 Morbus Crohn oder < 2 für L1 Morbus Crohn und kein Subscore > 1. [§] CDAI < 150 und endoskopische Remission. CDAI = Crohn's Disease Activity Index; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; VDZ = Vedolizumab.

¹Satsangi J. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55: 749–753.

Hens B et al. Vedolizumab induces endoscopic healing uniformly irrespective of disease location: post-hoc analysis of the LOVE-CD trial. P845, JCC 2024; 18: S1.



Baselinecharakteristika

Parameter	Ilealer Morbus Crohn (L1), n = 42	Kolonischer Morbus Crohn (L2), n = 52	Ileokolischer Morbus Crohn (L3), n = 92
Geschlecht, n (%)			
weiblich	24 (57,1)	28 (53,8)	65 (70,7)
männlich	18 (42,9)	24 (46,2)	27 (29,3)
Alter, Jahre	41,2 (± 15,2)	38,0 (± 14,1)	34,9 (± 12,1)
Gewicht, kg	78,5 (± 18,3)	74,5 (± 17,0)	69,9 (± 15,7)
Aktive Raucher, n (%)	14 (33,3)	10 (19,2)	27 (29,3)
Krankheitsdauer, Jahre	10,4 (± 10,3)	8,8 (± 8,4)	9,2 (± 8,5)
Früher Crohn*, n (%)	12 (28,6)	18 (34,6)	29 (31,5)
Später Crohn#, n (%)	30 (71,4)	34 (65,4)	63 (68,5)
Vorherige Biologikatherapie fehlgeschlagen, n (%)°	30 (71,4)	33 (64,7)	61 (66,3)
Baseline SES-CD	5,5 (± 1,7)	13,8 (± 5,4)	14,4 (± 6,9)
Baseline CDAI	260,2 (± 36,8)	297,1 (± 64,7)	275,5 (± 53,9)
Baseline CRP, Median, (Range), mg/dl	3,3 (0,3–40,3)	6,7 (0,3–121,0)	10,6 (0,6–120,0)
Frühes Absetzen der Medikation, n (%)			
Inadäquates Ansprechen/Verlust des Ansprechens	12 (28,6)	13 (25,0)	24 (26,1)
Andere Gründe [§]	3 (7,1)	7 (13,6)	15 (16,3)

Plus-Minus-Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Krankheitslokalisierung L1, L2 oder L3 nach Montreal-Klassifikation.

* < 2 Jahre und Biologika-naiv. # > 2 Jahre und Biologika-erfahren. ° Inadäquates Ansprechen auf die Therapie oder nicht akzeptable Nebenwirkungen. § Schwangerschaft, unerwünschte Ereignisse, Zurücknahme der Einwilligung oder im Follow-up „verloren“.

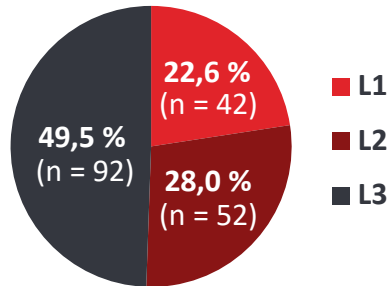
CDAI = Crohn's Disease Activity Index; CRP = C-reaktives Protein; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.

Hens B et al. Vedolizumab induces endoscopic healing uniformly irrespective of disease location: post-hoc analysis of the LOVE-CD trial. P845, JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse Part I – Primärer Endpunkt

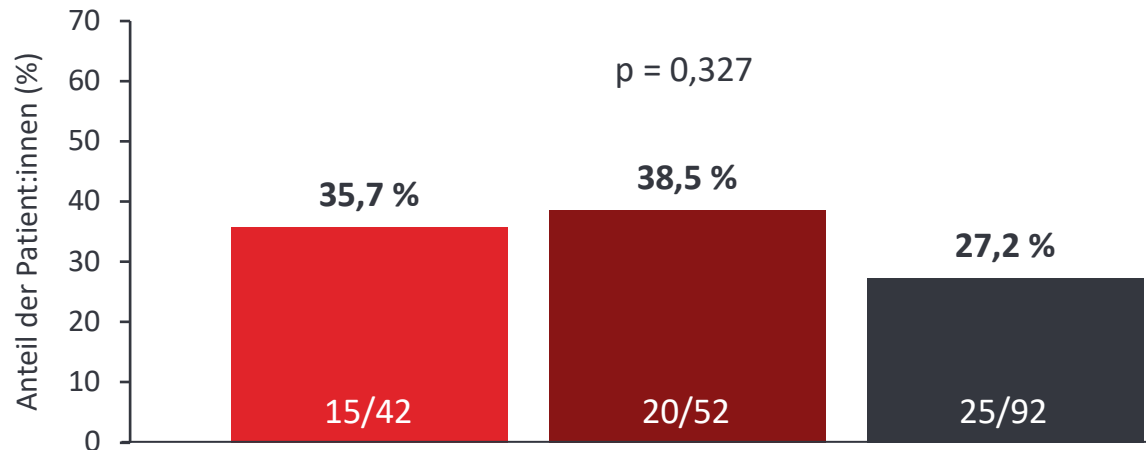
186 Patient:innen wurden in die ITT-Analyse mit folgender Verteilung der Krankheitslokalisation[#] eingeschlossen



Montreal-Klassifikation:

L1 = Ileum, L2 = Kolon, L3 = Ileokolon.¹

Keine Ulzera in Woche 52*



Die Lokalisation der Erkrankung beeinflusste nicht die endoskopische Heilungsrate.

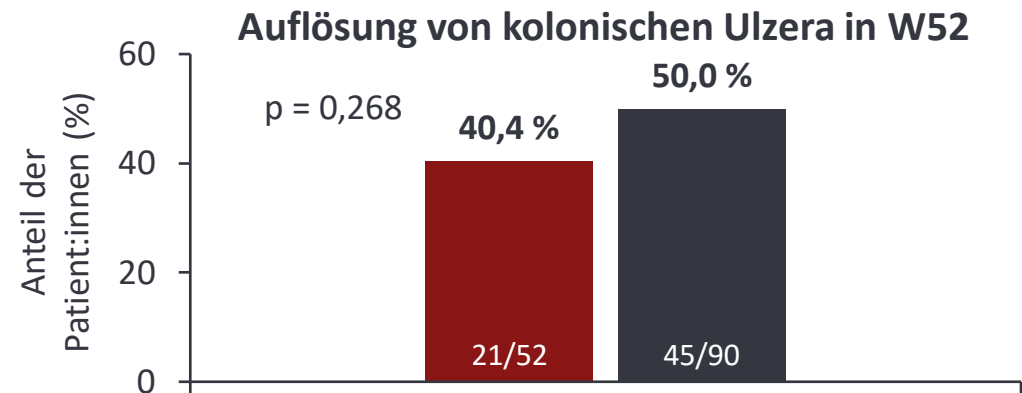
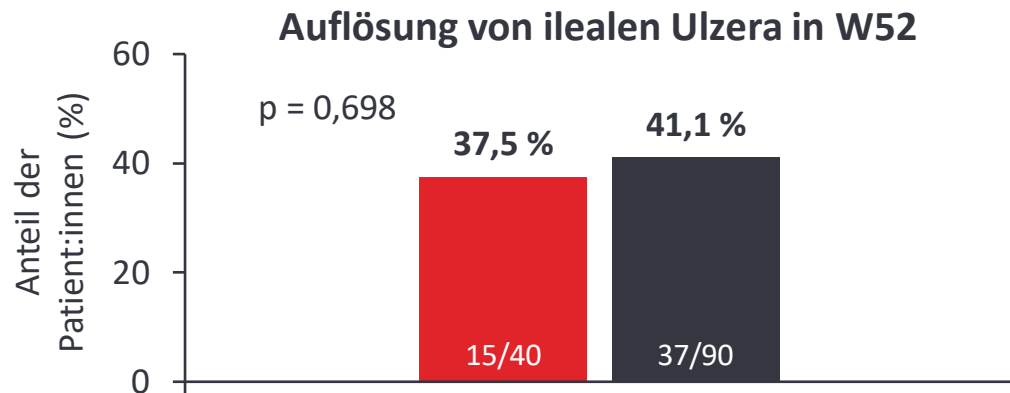
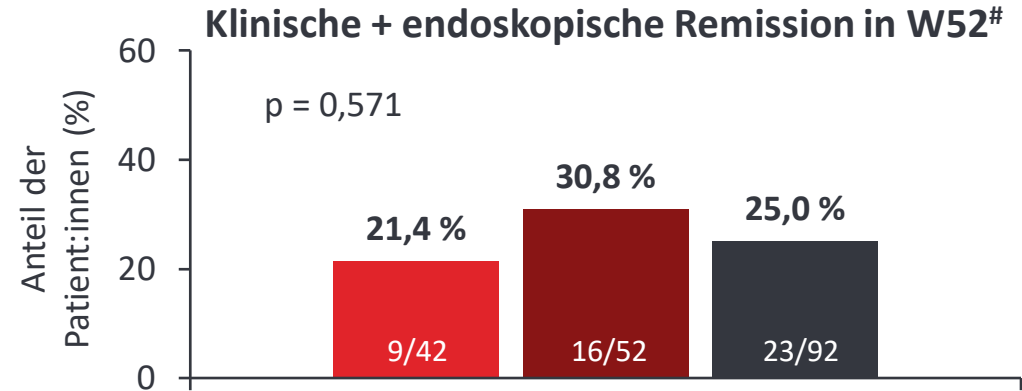
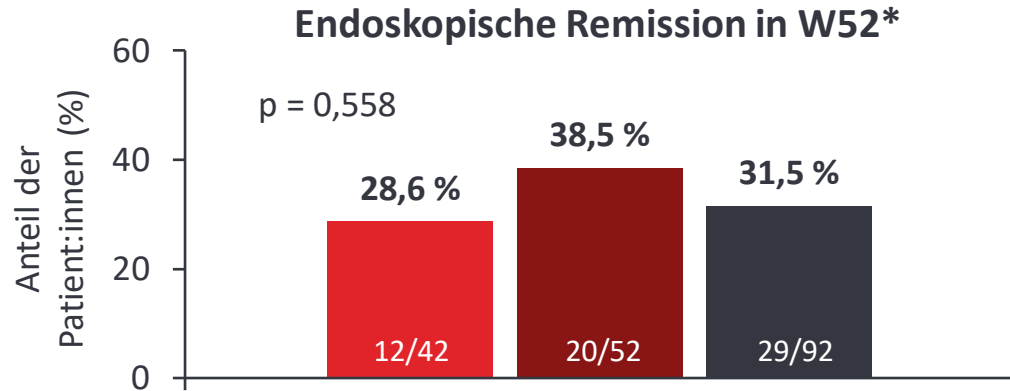
* Keine Ulzera und SES-CD Subscore für Ulzerationen = 0; [#] Krankheitslokalisation nach Montreal-Klassifikation.

¹Satsangi J. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55: 749–753.

Hens B et al. Vedolizumab induces endoscopic healing uniformly irrespective of disease location: post-hoc analysis of the LOVE-CD trial. P845, JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse Part II – Sekundäre Endpunkte



■ L1 ■ L2 ■ L3

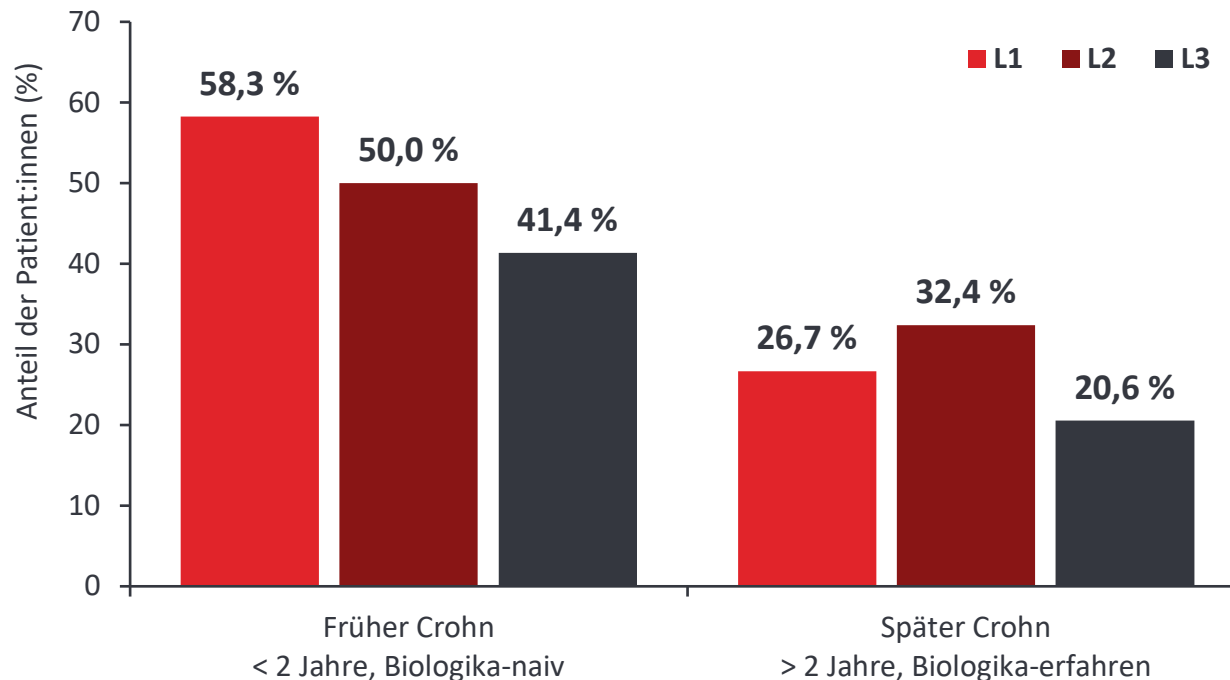
* SES-CD < 4 für L2/L3 Morbus Crohn oder < 2 für L1 Morbus Crohn und kein Subscore > 1; # CDAI < 150 und endoskopische Remission; W = Woche.

Hens B et al. Vedolizumab induces endoscopic healing uniformly irrespective of disease location: post-hoc analysis of the LOVE-CD trial. P845, JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse Part III – Sekundäre Endpunkte

Keine Ulzera in Woche 52*, stratifiziert nach Erkrankungsdauer



Montreal-Klassifikation:

L1 = Ileum, L2 = Kolon, L3 = Ileokolon.¹

Patient:innen mit einem frühen Crohn hatten höhere Ulzera-Heilungsraten als Patient:innen mit einem späten Crohn:

**47,5 % vs. 24,8 %
p = 0,002**

* Keine Ulzera und SES-CD Subscore für Ulzerationen = 0.

¹Satsangi J. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55: 749–753.

Hens B et al. Vedolizumab induces endoscopic healing uniformly irrespective of disease location: post-hoc analysis of the LOVE-CD trial. P845, JCC 2024; 18: S1.



Fazit

- Die Krankheitslokalisierung hatte in dieser Post-hoc-Analyse der LOVE-CD-Studie keinen Einfluss auf die endoskopischen Heilungsraten bei Morbus-Crohn-Patient:innen, die mit Vedolizumab behandelt wurden.
- Bei frühem Crohn waren die endoskopischen Heilungsraten aber signifikant höher als bei spätem Crohn.



Kongress der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)
Stockholm, 21. bis 24. Februar 2024

Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in Biologic-Naïve Patients With Crohn's Disease by Disease Location: Results From the EVOLVE Expansion Study

Michael Scharl, Britt Christensen, Brian Bressler, Neil R. Brett, Lauren Gianchetti, Pravin Kamble, Shashi Adsul, Zeinab Farhat, Marc Ferrante

C-APROM/DE/ENTCD/0061





Hintergrund, Ziele und Methoden

Hintergrund

- Lokalisation des MC kann ggf. Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Therapieentscheidung haben
- Vergleichende Real-World-Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab und Ustekinumab in Abhängigkeit der MC-Lokalisation existieren bisher nicht

Ziele

- Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab und Ustekinumab in Abhängigkeit der Krankheitslokalisierung des MC, basierend auf Real-World-Daten von zuvor Biologika-naïven Patient:innen

Methoden

- EVOLVE Expansion: Multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie (Auswertung von Krankenakten)
- Einschluss von Biologika-naïven MC-Patient:innen (≥ 18 Jahre) in Australien, Belgien und der Schweiz, die eine neue Therapie mit Vedolizumab oder Ustekinumab begannen und nach dem Indexdatum mind. 6 Monate nachbeobachtet werden konnten*
- Unterschiede zwischen den Baselinecharakteristika der beiden Gruppen wurden mit der IPTW-Methode adjustiert

IPTW = inverse probability of treatment weighting; MC = Morbus Crohn; UST = Ustekinumab; VDZ = Vedolizumab.

*Abweichend von der zugelassenen Indikation von VDZ und UST wiesen einige der im Rahmen der Studie eingeschlossenen Patienten eine milde Krankheitsaktivität bei Therapiestart auf.

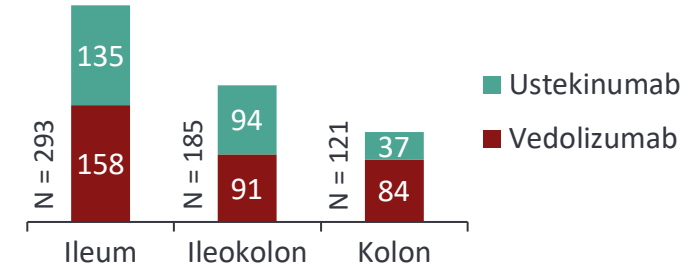
Scharl M et al; Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in Biologic-Naïve Patients With Crohn's Disease by Disease Location: Results From the EVOLVE Expansion Study; P627; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse I

- 599 Patient:innen eingeschlossen*
- Nach IPTW-Adjustierung waren die demographischen und klinischen Baselinecharakteristika in beiden Kohorten ähnlich, unabhängig von der Krankheitslokalisation
- Keine signifikanten Unterschiede bei den kumulativen Raten für klinisches Ansprechen, klinische Remission, Mukosaheilung und Therapiepersistenz nach 36 Monaten:

Verteilung nach Krankheitslokalisation und Therapie (n)



Endpunkte, stratifiziert nach Krankheitslokalisation	Über 12 Monate			Über 24 Monate			Über 36 Monate		
	VDZ	UST	p-Wert	VDZ	UST	p-Wert	VDZ	UST	p-Wert
Klinisches Ansprechen, %									
Ileum	69,2	63,9	0,35	71,1	77,5	0,71	79,2	85,8	0,67
Ileokolon	73,8	76,5	0,73	83,0	89,6	0,95	85,7	90,8	0,94
Kolon	73,1	55,9	0,37	84,8	61,7	0,21	88,0	68,0	0,22
Klinische Remission, %									
Ileum	69,0	71,1	0,50	76,2	81,5	0,41	85,2	86,2	0,51
Ileokolon	80,4	69,1	0,21	89,5	85,1	0,22	92,7	86,5	0,20
Kolon	77,6	78,9	0,46	91,2	88,8	0,66	94,0	97,5	0,52
Mukosaheilung, %									
Ileum	54,0	47,5	0,48	80,5	67,5	0,30	92,1	85,7	0,29
Ileokolon	43,7	41,9	0,90	83,9	81,9	0,47	88,6	91,4	0,60
Kolon	52,1	59,3	0,80	82,6	82,8	0,75	88,0	92,8	0,71
Therapiepersistenz, %									
Ileum	84,9	85,3	0,85	77,0	80,9	0,52	71,5	78,7	0,37
Ileokolon	88,8	94,1	0,32	79,4	86,3	0,25	75,6	82,0	0,29
Kolon	94,8	89,3	0,37	81,7	87,0	0,85	69,8	84,5	0,50

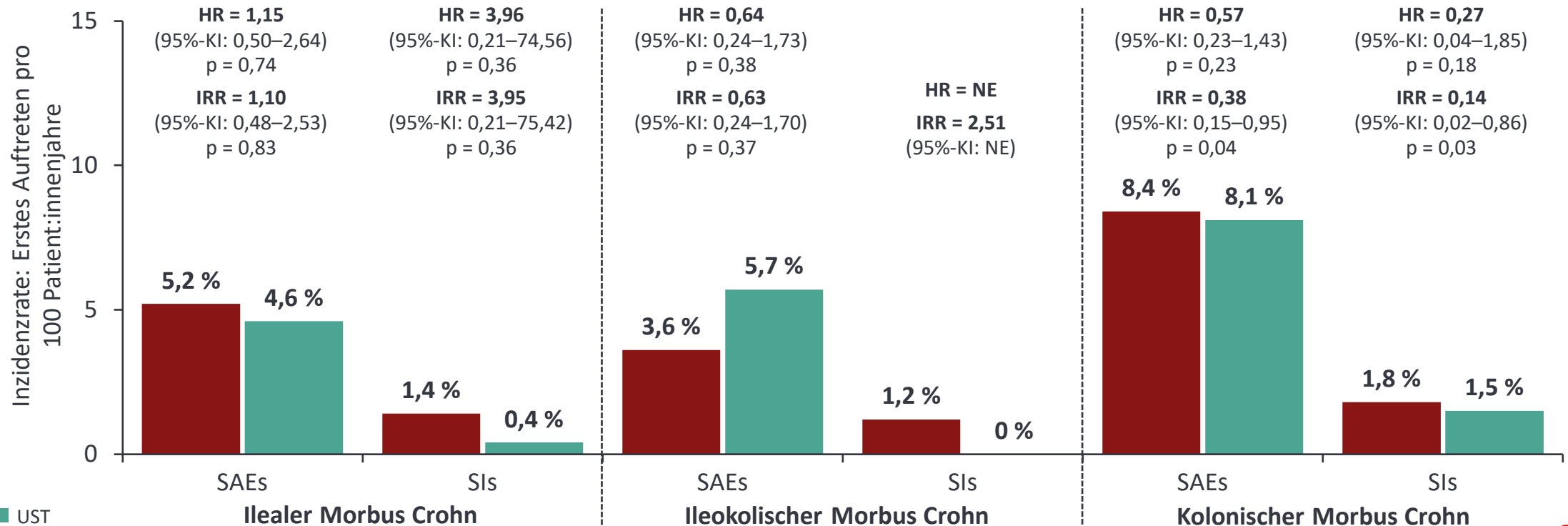
IPTW = inverse probability of treatment weighting; UST = Ustekinumab; VDZ = Vedolizumab.

*Abweichend von der zugelassenen Indikation von VDZ und UST wiesen einige der im Rahmen der Studie eingeschlossenen Patienten eine milde Krankheitsaktivität bei Therapiestart auf. Scharl M et al; Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in Biologic-Naïve Patients With Crohn's Disease by Disease Location: Results From the EVOLVE Expansion Study; P627; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse II

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende Infektionen, stratifiziert nach Krankheitslokalisation*



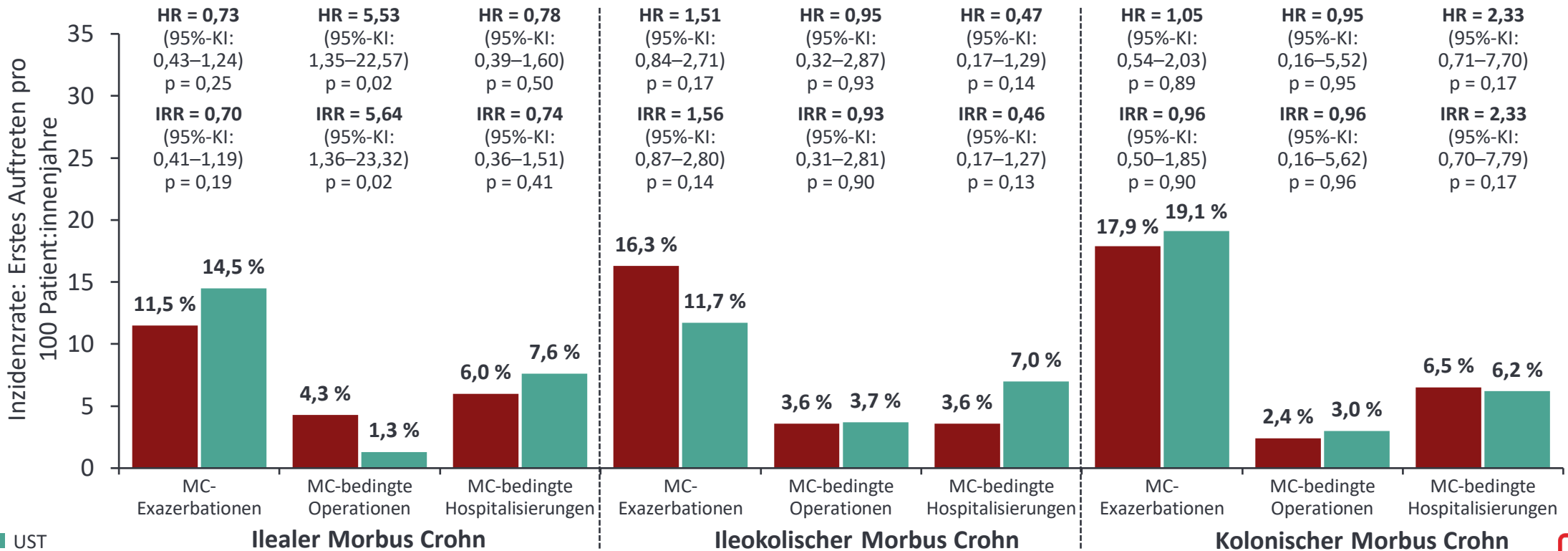
HR = Hazard Ratio; IRR = Incidence Rate Ratio; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht bestimmbar; SAE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SI = schwerwiegende Infektion; UST = Ustekinumab; VDZ = Vedolizumab.

*Abweichend von der zugelassenen Indikation von VDZ und UST wiesen einige der im Rahmen der Studie eingeschlossenen Patienten eine milde Krankheitsaktivität bei Therapiestart auf.
Scharl M et al; Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in Biologic-Naïve Patients With Crohn's Disease by Disease Location: Results From the EVOLVE Expansion Study; P627; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse III

MC-Exazerbationen, MC-bedingte Operationen und MC-bedingte Hospitalisierungen, stratifiziert nach Krankheitslokalisation*



HR = Hazard Ratio; IRR = Incidence Rate Ratio; KI = Konfidenzintervall; MC = Morbus Crohn; UST = Ustekinumab; VDZ = Vedolizumab.

*Abweichend von der zugelassenen Indikation von VDZ und UST wiesen einige der im Rahmen der Studie eingeschlossenen Patienten eine milde Krankheitsaktivität bei Therapiestart auf.

Scharl M et al; Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in Biologic-Naïve Patients With Crohn's Disease by Disease Location: Results From the EVOLVE Expansion Study; P627; JCC 2024; 18: S1.



Fazit

- **Im Real-World-Setting unterschieden sich die kumulativen Raten des klinischen Ansprechens, der klinischen Remission, der Mukosaheilung und der Therapiepersistenz über 36 Monate bei VDZ und UST nicht signifikant (unabhängig von der Krankheitslokalisation)*.**
- **Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, MC-Exazerbationen und MC-bedingte Hospitalisierungen war bei VDZ und UST im Verlauf von 36 Monaten ähnlich (unabhängig von der Krankheitslokalisation).**
- **Das Risiko für MC-bedingte Operationen war bei VDZ und UST in den Kohorten mit ileokolischem oder isoliertem Kolonbefall ähnlich. Bei einem isolierten Befall des Ileums war dieses Risiko unter VDZ höher als unter UST. Die absolute Anzahl der Patient:innen, die eine MC-bedingte Operation benötigten, war allerdings in beiden Gruppen gering.**

MC = Morbus Crohn; UST = Ustekinumab; VDZ = Vedolizumab.

*Abweichend von der zugelassenen Indikation von VDZ und UST wiesen einige der im Rahmen der Studie eingeschlossenen Patienten eine milde Krankheitsaktivität bei Therapiestart auf.

Scharl M et al; Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in Biologic-Naïve Patients With Crohn's Disease by Disease Location: Results From the EVOLVE Expansion Study; P627; JCC 2024; 18: S1.



Kongress der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)
Stockholm, 21. bis 24. Februar 2024

Risankizumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomised Phase 3 COMMAND Study

Stefan Schreiber, Remo Panaccione, Gareth Parkes, Laurent Peyrin-Biroulet, Marc Ferrante, Tadakazu Hisamatsu, Britta Siegmund, Jasmina Kalabic, Phillip Levine, Ezequiel Neimark, Su Chen, Ling Cheng, W. Rachel Duan, Ronilda D’Cunha, Alessandro Armuzzi, Luc Biedermann, Edward V. Loftus, Gil Y. Melmed, Edouard Louis



Hintergrund und Ziele

Hintergrund

- Risankizumab (RZB) ist ein humanisierter, monoklonaler IgG-Antikörper, der selektiv an die p19-Untereinheit von IL-23 bindet und dieses Interleukin inhibiert.¹
- In der Phase-III-Induktionsstudie INSPIRE war RZB 1.200 mg i. v. einem Placebo im primären Endpunkt „klinische Remission“ und in allen sekundären Endpunkten – einschließlich klinischer und endoskopischer Ergebnisse – überlegen. RZB war in dieser Studie gut verträglich.²

Ziele

- In dieser ECCO-Präsentation wurden die primären Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Woche 52 der COMMAND-Erhaltungsstudie vorgestellt.

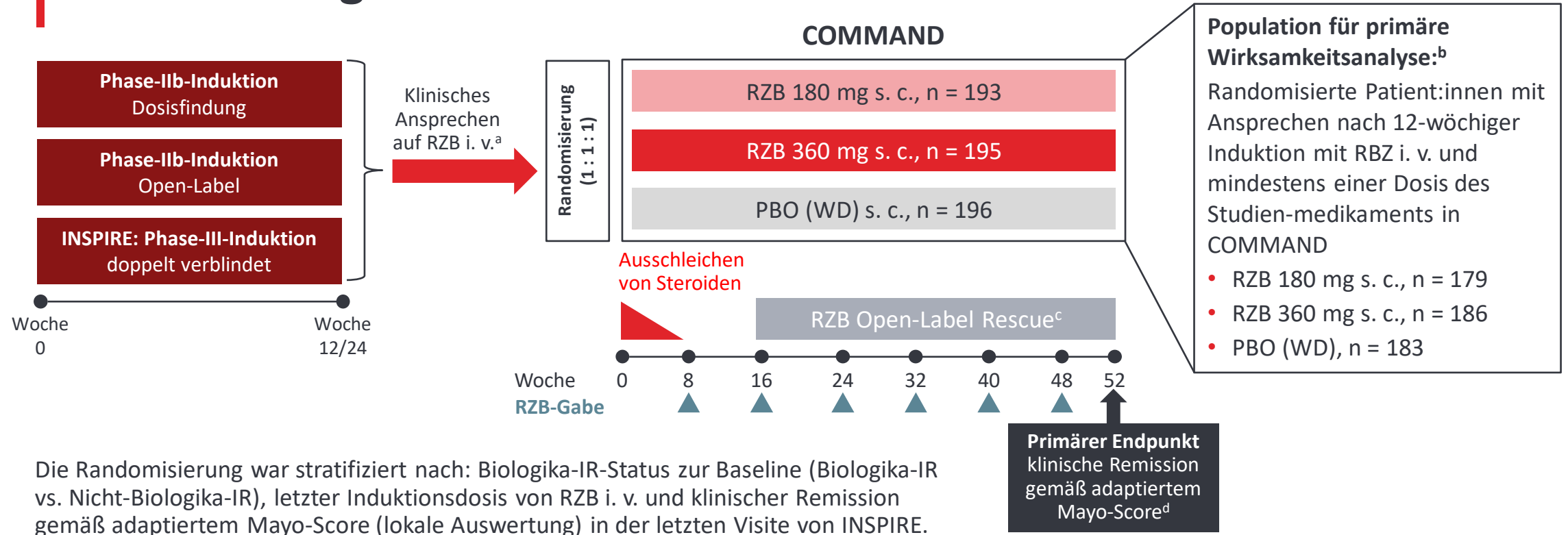
Ig = Immunglobulin; IL = Interleukin; i. v. = intravenös; RZB = Risankizumab.

1. Louis et al. UEG Journal 2023; 11: 26–27. 2. Singh S. mAbs 2015; 7: 778–791.

Schreiber S et al; Risankizumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomised Phase 3 COMMAND Study; OP06; JCC 2024; 18: S1.



Studiendesign von COMMAND



Die Randomisierung war stratifiziert nach: Biologika-IR-Status zur Baseline (Biologika-IR vs. Nicht-Biologika-IR), letzter Induktionsdosis von RZB i. v. und klinischer Remission gemäß adaptiertem Mayo-Score (lokale Auswertung) in der letzten Visite von INSPIRE.

^a Definiert als Abnahme des adaptierten Mayo-Scores um ≥ 2 Punkte und $\geq 30\%$ gegenüber der Baseline, sowie Abnahme des RBS um ≥ 1 oder absoluter RBS ≤ 1 . Patient:innen mit Ansprechen auf RZB i. v. über 12/24 Wochen konnten in COMMAND randomisiert werden. Die Sicherheitspopulation umfasst alle Patient:innen, die nach 12 oder 24 Wochen klinisch auf RZB i. v. ansprechen, in Woche 0 der Erhaltung für COMMAND randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der 52-wöchigen Erhaltungsphase erhielten. ^b Die primäre Wirksamkeitsanalyse schloss alle Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation ein, die auf eine 12-wöchige Induktionstherapie mit RZB i. v. angesprochen hatten. ^c Patient:innen mit IR konnten ab Woche 16 von COMMAND eine RZB-Rescue-Therapie erhalten (eine Dosis RZB 1.200 mg oder 1.800 mg i. v. gefolgt von 360 mg s. c. alle 8 Wochen). Ein Verlust des Ansprechens oder ein IR basierte auf klinischen und endoskopischen Symptomen (RBS mindestens ein Punkt höher als in Woche 0 oder Endoskopie-Subscore = 2 oder 3). ^d Definiert als SFS ≤ 1 und nicht höher als zur Baseline, RBS = 0 und Endoskopie-Subscore ≤ 1 ohne Friabilität. IR = inadäquates Ansprechen; i. v. = intravenös; PBO = Placebo; RBS = Subscore für rektale Blutungen; RZB = Risankizumab; SFS = Stuhlfrequenz-Subscore; s. c. = subkutan; WD = Absetzen (withdrawal).



Baselinecharakteristika (Induktion)

Parameter, n (%)	PBO (WD) s. c. (n = 183)	RZB 180 mg s. c. (n = 179)	RZB 360 mg s. c. (n = 186)
Männliches Geschlecht	101 (55,2)	105 (58,7)	107 (57,5)
Mittleres Alter, Jahre (SD)	39,2 (14,2)	40,9 (14,7)	42,5 (12,9)
Mittlere Krankheitsdauer, Jahre (SD)	8,2 (7,2)	8,5 (7,4)	9,3 (7,1)
Ausdehnung der Erkrankung			
Linksseitig	85 (46,4)	84 (46,9)	92 (49,5)
Extensive CU oder Pancolitis	98 (53,6)	94 (52,5) ^c	94 (50,5)
Adaptierter Mayo-Score			
≤ 7	92 (50,3)	102 (57,0)	109 (58,6)
> 7	91 (49,7)	77 (43,0)	77 (41,4)
Medianes C-reaktives Protein ^a , mg/l	4,2	4,7	2,8
Medianes fäkales Calprotectin ^b , µg/kg	1.515	1.605	1.568

Parameter, n (%)	PBO (WD) s. c. (n = 183)	RZB 180 mg s. c. (n = 179)	RZB 360 mg s. c. (n = 186)
Anwendung von Immunsuppressiva zur Baseline	37 (20,2)	35 (19,6)	32 (17,2)
Anwendung von Kortikosteroiden zur Baseline	68 (37,2)	74 (41,3)	59 (31,7)
Fortgeschrittene Therapien			
Anti-TNF	138 (75,4)	134 (74,9)	139 (74,7)
Vedolizumab	131 (94,6)	123 (91,8)	128 (92,1)
JAKi	65 (47,1)	63 (47,0)	80 (57,6)
	27 (19,6)	23 (17,2)	28 (20,1)
Anzahl der fehlgeschlagenen fortgeschrittenen Therapien			
0	45 (24,6)	45 (25,1)	47 (25,3)
1	62 (33,9)	52 (29,1)	55 (29,6)
2	40 (21,9)	44 (24,6)	37 (19,9)
> 2	36 (19,7)	38 (21,2)	47 (25,3)

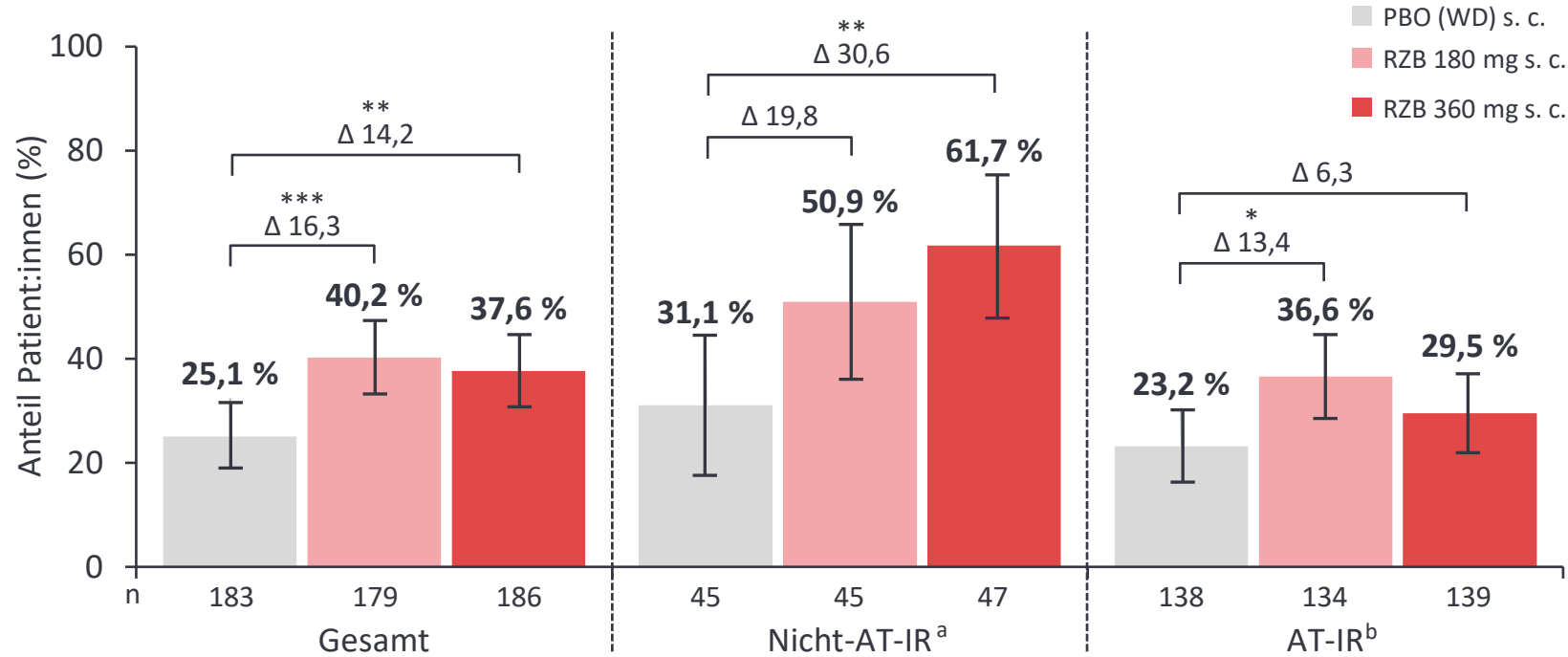
^a PBO (WD) s. c.: n = 179; RZB 180 mg: n = 177; RZB 360 mg: n = 184. ^b PBO (WD) s. c.: n = 162; RZB 180 mg: n = 151; RZB 360 mg: n = 168. ^c RZB 180 mg: n = 178.

CU = Colitis ulcerosa; IR = inadäquates Ansprechen; i. v. = intravenös; JAKi = Januskinase-Inhibitor; PBO = Placebo; RZB = Risankizumab; s. c. = subkutan; SD = Standardabweichung; TNF = Tumornekrosefaktor; WD = Absetzen (withdrawal).

Schreiber S et al; Risankizumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomised Phase 3 COMMAND Study; OP06; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse I – klinische Remission in Woche 52 (prim. Endpunkt)



In der Gesamtpopulation wurde eine klinische Remission in Woche 52 unter RZB 180 mg s. c. und RZB 360 mg s. c. häufiger erreicht als unter PBO.

Die Ergebnisse sind dargestellt als adjustierte Behandlungsunterschiede RZB vs. PBO (WD) s. c., % (95%-KI) und basieren auf NRI-MI, um fehlenden Daten wegen COVID-19 oder dem geopolitischen Konflikt in der Ukraine oder ihren Nachbarländern Rechnung zu tragen. Die p-Werte für die Behandlungsunterschiede wurden kontrolliert für Stratifikationsfaktoren mittels CMH-Test für kategoriale Endpunkte berechnet. Multiplizitätsadjustierte p-Werte für die Behandlungsunterschiede RZB vs. PBO wurden für die Gesamtpopulation berichtet, nominelle p-Werte für die nicht-AT-IR- und die AT-IR-Subgruppen. Fehlerbalken stellen 95%-KIs dar. * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; p ≤ 0,001 vs. PBO (WD) s. c.

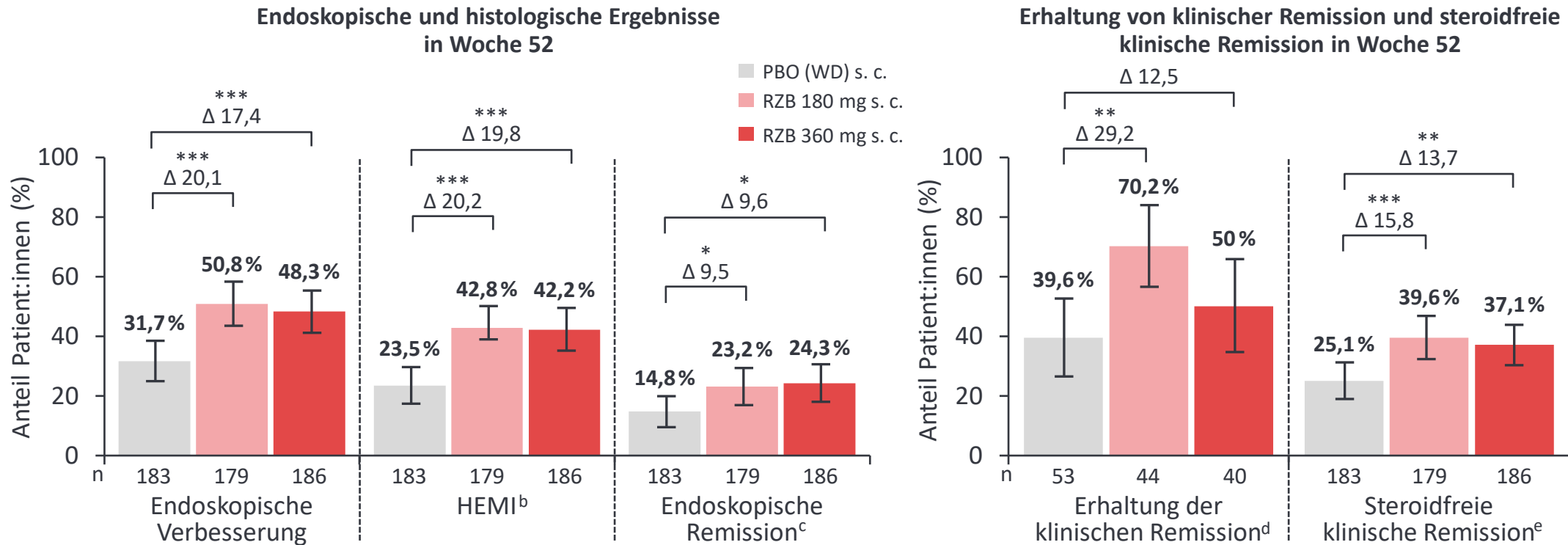
^a Definiert als Patient:innen mit IR auf konventionelle Therapien (Aminosalicylate, Steroide und/oder Immunmodulatoren). ^b Definiert als Patient:innen mit IR gegenüber mindestens einem Biologikum für Colitis ulcerosa, einem JAKi oder einem S1P-Rezeptormodulator.

AT-IR = inadäquates Ansprechen auf fortgeschrittene Therapie; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19 = Coronaviruserkrankung 2019; IR = inadäquates Ansprechen; i.v. = intravenös; JAKi = Januskinase-Inhibitor; KI = Konfidenzintervall; NRI-MI = Nonresponder multiple Imputation; PBO = Placebo; RBS = Subscore für rektale Blutungen; RZB = Risankizumab; S1P = Sphingosin-1-Phosphat; s. c. = subkutan; SD = Standardabweichung; SFS = Stuhlfrequenzsubscore; WD = Absetzen (withdrawal).

Schreiber S et al; Risankizumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomised Phase 3 COMMAND Study; OP06; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse II – sekundäre Endpunkte



Die Ergebnisse sind dargestellt als adjustierte Behandlungsunterschiede RZB vs. PBO (WD) s. c., % (95%-KI) und basieren auf NRI-MI, um fehlenden Daten wegen COVID-19 oder dem geopolitischen Konflikt in der Ukraine oder ihren Nachbarländern Rechnung zu tragen. Die p-Werte für die Behandlungsunterschiede wurden kontrolliert für Stratifikationsfaktoren mittels CMH-Test für kategoriale Endpunkte berechnet. Fehlerbalken stellen 95%-KIs dar. * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; p ≤ 0,001 vs. PBO (WD) s. c.

^a Definiert als endoskopischer Subscore = 0 oder 1 ohne Friabilität. ^b Definiert endoskopischer Subscore = 0 oder 1 ohne Friabilität und Geboes-Score ≤ 3,1. ^c Definiert als endoskopischer Subscore = 0. ^d Definiert als Erreichen der klinischen Remission gemäß adaptiertem Mayo-Score in Woche 52 bei Patient:innen, die zu Beginn der Erhaltungsphase in klinischer Remission waren. ^e Definiert als klinische Remission gemäß adaptiertem Mayo-Score in Woche 52 bei Patient:innen, die 90 Tage lang keine Kortikosteroide anwendeten.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19 = Coronaviruserkrankung 2019; i. v. = intravenös; KI = Konfidenzintervall; NRI-MI = Nonresponder multiple Imputation; PBO = Placebo; RBS = Subscore für rektale Blutungen; RZB = Risankizumab; s. c. = subkutan; SD = Standardabweichung; WD = Absetzen (withdrawal).

Schreiber S et al; Risankizumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomised Phase 3 COMMAND Study; OP06; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse III – Sicherheit

TEAE, n (%)	PBO (WD) s. c. (n = 196)	RZB 180 mg s. c. (n = 193)	RZB 360 mg s. c. (n = 195)
Alle AEs	150 (76,5)	140 (72,5)	138 (70,8)
Schwere AEs	10 (5,1)	3 (1,6)	6 (3,1)
Schwerwiegende AEs	16 (8,2)	10 (5,2)	10 (5,1)
AEs mögl. im Zusammenhang mit dem Studienmedikament ^b	41 (20,9)	36 (18,7)	34 (17,4)
AEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten	3 (1,5)	3 (1,6)	5 (2,6)
AEs im Zusammengang mit COVID-19	27 (13,8)	20 (10,4)	26 (13,3)
Todesfälle	0	0	1 (0,5) ^c

TEAE von besonderem Interesse, n (%)	PBO (WD) s. c. (n = 196)	RZB 180 mg s. c. (n = 193)	RZB 360 mg s. c. (n = 195)
Schwerwiegende Infektionen ^d	4 (2,0)	2 (1,0)	1 (0,5)
Opportunistische Infektionen (exklusive Tuberkulose und Herpes zoster)	0	0	1 (0,5) ^e
Herpes zoster	3 (1,5)	2 (1,0)	1 (0,5)
Hypersensitivität ^f	10 (5,1)	20 (10,4)	10 (5,1)
Reaktionen an der Injektionsstelle	2 (1,0)	7 (3,6)	5 (2,6)
Hepatische Ereignisse	1 (0,5)	3 (1,6)	13 (6,7)
Malignome (jeder Art)	1 (0,5)	0	2 (1,0) ^g
Nicht-melanozytärer Hautkrebs	1 (0,5)	0	0

- In keiner Behandlungsgruppe traten aktive Tuberkulosen, schwere Hypersensitivitätsreaktionen, als anaphylaktische Reaktionen eingestufte AEs oder als MACE eingestufte AEs auf.
- Die meisten hepatischen Ereignisse in der RZB-Gruppe waren milde, asymptomatische Anstiege im Leberfunktionstest, die nicht zu einem Behandlungsabbruch führten und wieder abklangen. Auf keinen der Fälle trafen die Kriterien des Gesetzes von Hy („Hy’s Law“) zu.

Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patient:innen mit klinischem Ansprechen auf RZB i. v. in Woche 12 oder 24, die in Woche 0 der Erhaltung in COMMAND randomisiert wurden und die während der 52-wöchigen Erhaltung mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. ^b Gemäß Beurteilung des Prüfarztes. ^c Ein nicht auf die Behandlung zurückzuführendes AE eines Adenokarzinoms des Kolons. ^d Schwere Infektionen unter RZB umfassten COVID-19, COVID-19-Pneumonie, Abszesse der Extremitäten und Pneumonie. ^e Nicht schwerwiegendes Ekzema herpeticatum. ^f Ereignisse, die mittels Hypersensitivitäts-SMQ identifiziert wurden – einem breiteren medizinischen Konzept, das Begriffe umfasst, die mit den Injektionsstellen-CMQ überlappen. ^g Invasives duktales Mammakarzinom und nicht behandlungsbezogenes Adenokarzinom des Kolons.

AE = unerwünschtes Ereignis; CMQ = Customised MedDRA Queries; COVID-19 = Coronaviruserkrankung 2019; i. v. = intravenös; MACE = schwere kardiovaskuläre Ereignisse; PBO = Placebo; RZB = Risankizumab; s. c. = subkutan; SMQ = Standardised MedDRA Queries; WD = Absetzen (withdrawal).

Schreiber S et al; Risankizumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomised Phase 3 COMMAND Study; OP06; JCC 2024; 18: S1.



Fazit

- Bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine 12-wöchige Induktionstherapie mit RZB angesprochen hatten, waren beide RZB-Erhaltungsdosen 180 mg und 360 mg s. c. einem Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts der klinischen Remission in Woche 52 überlegen.
- Auch die sekundären Hauptendpunkte (klinische, endoskopische und endoskopisch-histologische Ergebnisse sowie PROs) wurden in Woche 52 häufiger unter RZB erreicht als unter Placebo.
- Die Erhaltungstherapie mit RZB 180 mg s. c. und 360 mg s. c. wurde gut vertragen. Das Sicherheitsprofil stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RZB überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.¹⁻³

PRO = Patient-reported Outcome; RZB = Risankizumab; s. c. = subkutan.

1. Ferrante M et al. Lancet 2022; 399: 2031–2046. 2. Östör A et al. Ann Rheum Dis 2022; 81: 351–358. 3. Papp KA et al. Br J Dermatol. 2021; 185: 1135–1145.

Schreiber S et al; Risankizumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomised Phase 3 COMMAND Study; OP06; JCC 2024; 18: S1.



Kongress der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)
Stockholm, 21. bis 24. Februar 2024

Primary Efficacy and Safety of Mirikizumab in Moderate to Severe Crohn's Disease: Results of the Treat-Through VIVID 1 Study

Marc Ferrante, Silvio Danese, Minhu Chen, Geert D'Haens, Subrata Ghosh, Tadakazu Hisamatsu, Vipul Jairath, Jaroslaw Kierkus, Laurent Peyrin-Biroulet, Britta Siegmund, Sonja Michelle Bragg, Wallace Crandall, Theresa Hunter Gible, Zhantao Lin, Michelle Ugolini Lopes, Nathan Morris, Hilde Carlier, Bruce E. Sands

The VIVID Study Group

C-APROM/DE/ENTCD/0061





Hintergrund, Ziele und Studiendesign

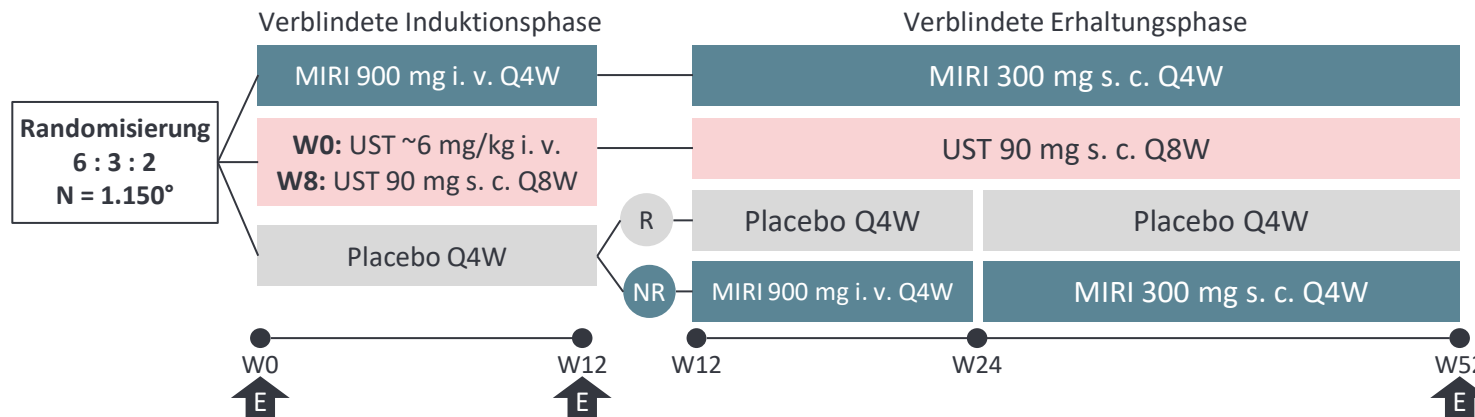
Hintergrund

- 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.
- VIVID-1 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Phase-3-Studie mit einem treat-through-Design, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab bei Patient:innen mit mittelschweren bis schwerem MC bewertet.

Ziele

- Untersuchung der primären Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab vs. Placebo bis einschließlich Woche 52

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 abdominale 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

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

Ferrante M et al; Primary Efficacy and Safety of Mirikizumab in Moderate to Severe Crohn's Disease: Results of the Treat-Through VIVID 1 Study; OP05; JCC 2024; 18: S1.



Wirksamkeitsendpunkte und Baselinecharakteristika

Ko-primäre kombinierte Endpunkte (gewertet für Nachweis der Überlegenheit von Mirikizumab vs. Placebo)

- Klinisches Ansprechen nach PRO in Woche 12 und endoskopischen Ansprechen nach SES-CD in Woche 52
- Klinisches Ansprechen nach PRO in Woche 12 und klinische Remission nach CDAI in Woche 52

Sekundäre Endpunkte

- unter anderem klinische Remission zu Woche 12 und 52 und diverse kombinierte Endpunkte

Baselinecharakteristika

Parameter [#]	Placebo (N = 199)	MIRI (N = 579)
Alter, Jahre	36,3 (12,7)	36,0 (13,2)
Anteil Männer, n (%)	118 (59,3)	332 (57,3)
Gewicht, kg	69,6 (19,0)	68,0 (18,3)
Body-Mass-Index, kg/m ²	23,8 (5,8)	23,2 (5,4)
Erkrankungsdauer, Jahre	7,8 (7,4)	7,4 (8,2)
Baseline CDAI	318,9 (86,2)	323,1 (85,8)
durchschnittliche tägliche SF	5,8 (3,2)	5,7 (3,0)
durchschnittliche tägliche AS	2,1 (0,6)	2,1 (0,6)
SES-CD Gesamtscore	13,1 (6,0)	13,5 (6,6)

Parameter (Fortsetzung) [#]	Placebo (N = 199)	MIRI (N = 579)
Krankheitslokalisation, n (%)		
Ileum	19 (9,5)	65 (11,2)
Kolon	77 (38,7)	225 (38,9)
Ileum und Kolon	103 (51,8)	289 (49,9)
Kortikosteroidgebrauch, n (%)	58 (29,1)	177 (30,6)
Immunmodulatorgebrauch, n (%)	58 (29,1)	146 (25,2)
Vorherige Biologikatherapie fehlgeschlagen, n (%)	97 (48,7)	281 (48,5)
Anzahl fehlgeschlagener Biologikatherapien, n (%)		
Keine	102 (51,3)	298 (51,5)
1	66 (33,2)	175 (30,2)
≥ 2	31 (15,6)	106 (18,3)

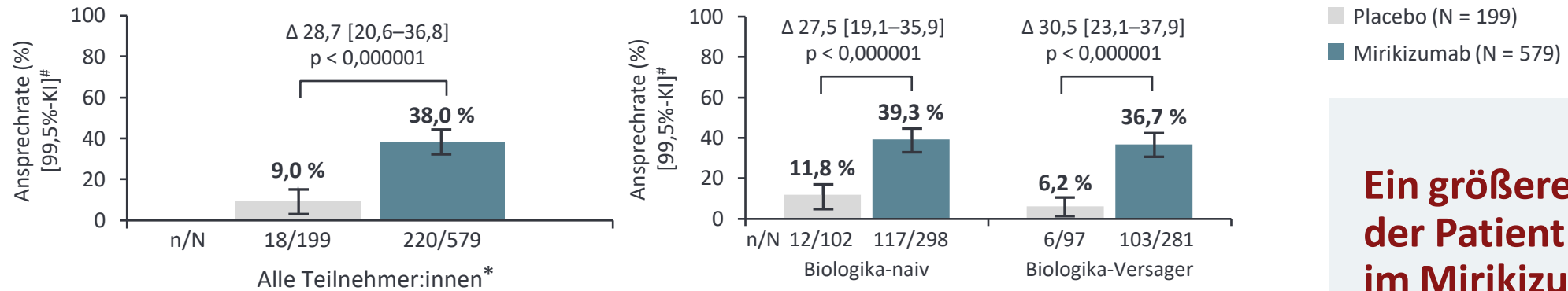
[#] Alle Daten sind Mittelwerte mit Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben. AS = abdominelle Schmerzen; CDAI = Crohn's Disease Activity Index; PRO = Patient-reported Outcomes; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF = Stuhlfrequenz.





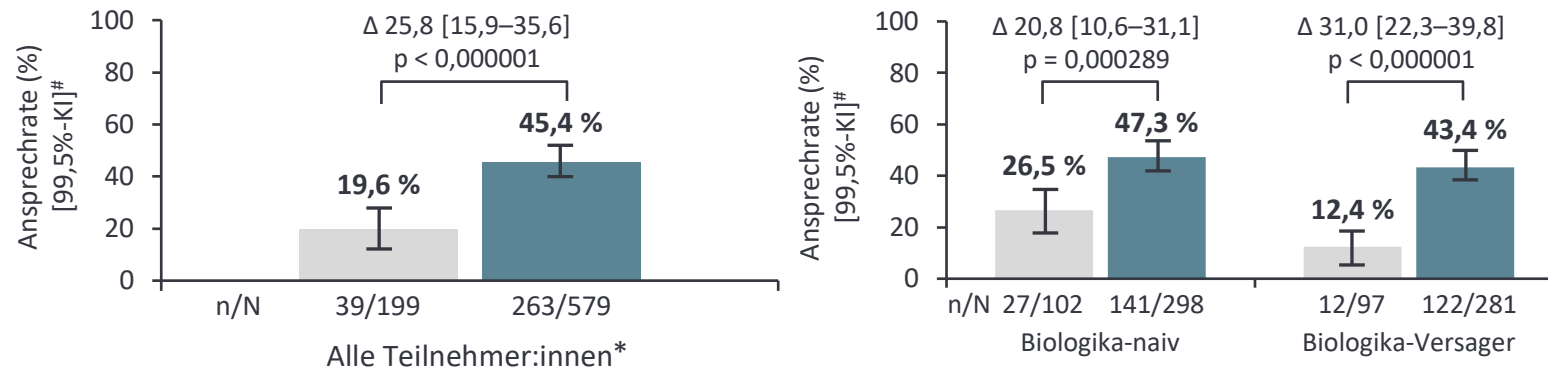
Ergebnisse I – ko-primäre Endpunkte

Klinisches Ansprechen nach PRO in Woche 12 und endoskopisches Ansprechen nach SES-CD in Woche 52



Ein größerer Anteil der Patient:innen im Mirikizumab-Arm erreichte die beiden ko-primären Endpunkte.

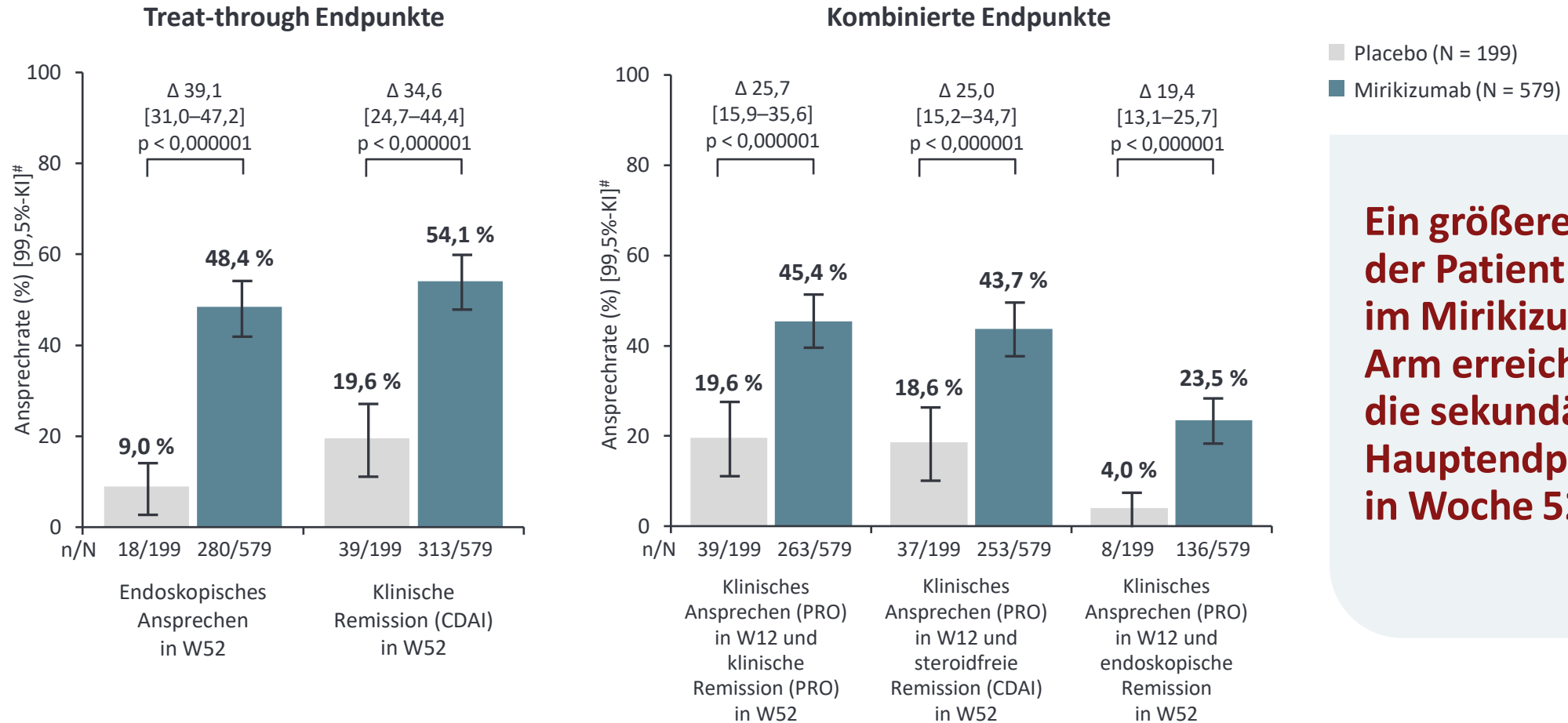
Klinisches Ansprechen nach PRO in Woche 12 und klinische Remission nach CDAI in Woche 52



* Primäres Analyse-Set. # Non-Responder Imputation. KI = Konfidenzintervall; PRO = Patient-reported Outcomes; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. Ferrante M et al; Primary Efficacy and Safety of Mirikizumab in Moderate to Severe Crohn's Disease: Results of the Treat-Through VIVID 1 Study; OP05; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse II – Ausgewählte sekundäre Hauptendpunkte



Ein größerer Anteil der Patient:innen im Mirikizumab-Arm erreichte die sekundären Hauptendpunkte in Woche 52.

Non-Responder Imputation. CDAI = Crohn's Disease Activity Index; KI = Konfidenzintervall; PRO = Patient-reported Outcomes; W = Woche.

Ferrante M et al; Primary Efficacy and Safety of Mirikizumab in Moderate to Severe Crohn's Disease: Results of the Treat-Through VIVID 1 Study; OP05; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse III – Sicherheit

Ereignis, n (%) [EAIR]	Placebo (N = 211) PJ = 119,5	MIRI (N = 630) PJ = 593,6
TEAE	154 (73,0) [291,8]	36,0 (13,2)
Häufige TEAE (bei > 5 % der Patient:innen)		
COVID-19	29 (13,7) [26,4]	104 (16,5) [19,3]
Anämie	14 (6,6) [12,2]	42 (6,7) [7,4]
Arthralgie	11 (5,2) [9,6]	41 (6,5) [7,2]
Kopfschmerzen	9 (4,3) [7,8]	41 (6,5) [7,2]
Infektion der oberen Atemwege	9 (4,3) [7,8]	38 (6,0) [6,7]
Nasopharyngitis	9 (4,3) [7,7]	36 (5,7) [6,3]
Diarrhö	10 (4,7) [8,6]	35 (5,6) [6,1]
SAE	36 (17,1) [32,5]	65 (10,3) [11,5]
Schwerwiegende Infektionen	6 (2,8) [5,1]	14 (2,2) [2,4]
Todesfälle	1 (0,5) [0,8]	0

Ereignis, n (%) [EAIR]	Placebo (N = 211) PJ = 119,5	MIRI (N = 630) PJ = 593,6
Opportunistische Infektionen	0	7 (1,1) [1,2]
Malignitäten		
Basalzellkarzinome	1 (0,5) [0,8]	2 (0,3) [0,3]
Brustkrebs	1 (0,5) [0,8]	1 (0,2) [0,2]
	0	1 (0,2) [0,2]
MACE (adjudiziert und bestätigt)	2 (0,9) [1,7]	0
Venöse Thromboembolien	1 (0,5) [0,8]	0
Leberwerte		
ALT ≥ 3x ULN	0	12 (1,9) [2,0]
ALT ≥ 5x ULN	0	3 (0,5) [0,5]
AST ≥ 3x ULN	2 (1,0) [1,7]	9 (1,4) [1,5]
AST ≥ 5x ULN	0	2 (0,3) [0,3]
ALP ≥ 2x ULN	2 (1,0) [1,7]	7 (1,1) [1,2]

ALP = alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; EAIR = Für Exposition adjustierte Inzidenzraten; MACE = schwere kardiovaskuläre Ereignisse; MIRI = Mirikizumab; PJ = Patient:innenjahre; ULN = oberer Grenzwert; SAE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE = treatment-emergent adverse events.

Ferrante M et al; Primary Efficacy and Safety of Mirikizumab in Moderate to Severe Crohn's Disease: Results of the Treat-Through VIVID 1 Study; OP05; JCC 2024; 18: S1.



Fazit

- **In dieser Phase-3-Studie mit Morbus-Crohn-Patient:innen führte die Therapie mit Mirikizumab zu signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen der beiden ko-primären kombinierten Endpunkte und aller sekundären Hauptendpunkte gegenüber Placebo.**
- **Die Ansprechraten und die Wirkeffekte waren robust und bei Patient:innen mit oder ohne vorherigem Versagen einer Biologikatherapie ähnlich.**
- **Mirikiziumab hatte bei den behandelten Morbus-Crohn-Patient:innen ein akzeptables Sicherheitsprofil, das mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei Colitis-ulcerosa-Patient:innen übereinstimmte¹.**

1. D'Haens G et al. NEJM 2023; 388: 2444–2455.

Ferrante M et al; Primary Efficacy and Safety of Mirikizumab in Moderate to Severe Crohn's Disease: Results of the Treat-Through VIVID 1 Study; OP05; JCC 2024; 18: S1.



Kongress der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)
Stockholm, 21. bis 24. Februar 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

Vipul Jairath, Bruce E. Sands, Peter Bossuyt, Francis Farraye, Marc Ferrante, Tadakazu Hisamatsu, Arthur Kaser, Jaroslaw Kierkus, David Laharie, Walter Reinisch, Britta Siegmund, Sonja Michelle Bragg, Emily Hon, Zhantao Lin, Michelle Ugolini Lopes, Nathan Morris, Marijana Protic, Silvio Danese

C-APROM/DE/ENTCD/0061





Hintergrund, Ziele und Studiendesign

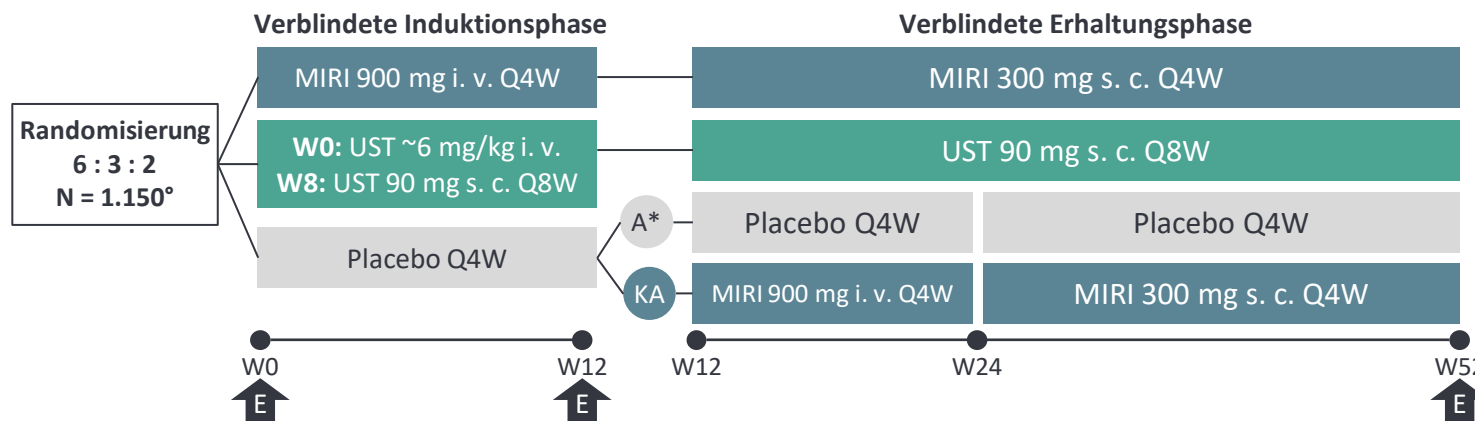
Hintergrund

- 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-3 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

° Sicherheitspopulation. # 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; UST = Ustekinumab; s. c. = subkutan; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; W = Woche.

Jairath V et al; Efficacy of Mirikizumab in Comparison to Ustekinumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the Phase 3 VIVID-1 Study; OP35; JCC 2024; 18: S1.



Baselinecharakteristika

Parameter	Placebo (N = 199)	MIRI (N = 579)	UST (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)
Mediane Erkrankungsdauer, Jahre (IQR)	5,6 (2,0–10,4)	4,6 (1,7–9,3)	5,1 (2,2–9,0)
Medianer Baseline CDAI (IQR)	320,3 (259,6–374,7)	318,0 (268,0–374,9)	309,6 (247,0–379,0)
Medianer SES-CD Gesamtscore (IQR)	11,5 (8,7–17,0)	11,7 (8,5–17,5)	12,0 (8,5–18,0)
Medianes FCP, µg/g (IQR)	1.161 (324–2.170)	1.315 (444–2.676)	1.489 (519–2.814)
Medianes CRP, mg/l (IQR)	7,6 (2,9–18,8)	8,5 (2,9–25,0)	8,9 (3,4–24,8)
Krankheitslokalisation, n (%)			
Ileum	19 (9,5)	65 (11,2)	29 (10,1)
Kolon	77 (38,7)	225 (38,9)	120 (41,8)
Ileum und Kolon	103 (51,8)	289 (49,9)	138 (48,1)
Kortikosteroidgebrauch, n (%)	58 (29,1)	177 (30,6)	90 (31,4)
Mediane prednisonäquivalente Dosis, mg (Bereich)	15 (5–30)	20 (3–30)	16 (5–100)
Budesonidgebrauch, n (%)	23 (11,6)	63 (10,9)	27 (9,4)
Immunmodulatorgebrauch, n (%)	58 (29,1)	146 (25,2)	87 (30,3)
Vorheriger Gebrauch von UST, n (%)	2 (1,0)	4 (0,7)	1 (0,3)
Vorherige Biologikatherapie fehlgeschlagen, n (%)	97 (48,7)	281 (48,5)	139 (48,4)
Anzahl fehlgeschlagener Biologikatherapien, n (%)			
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)

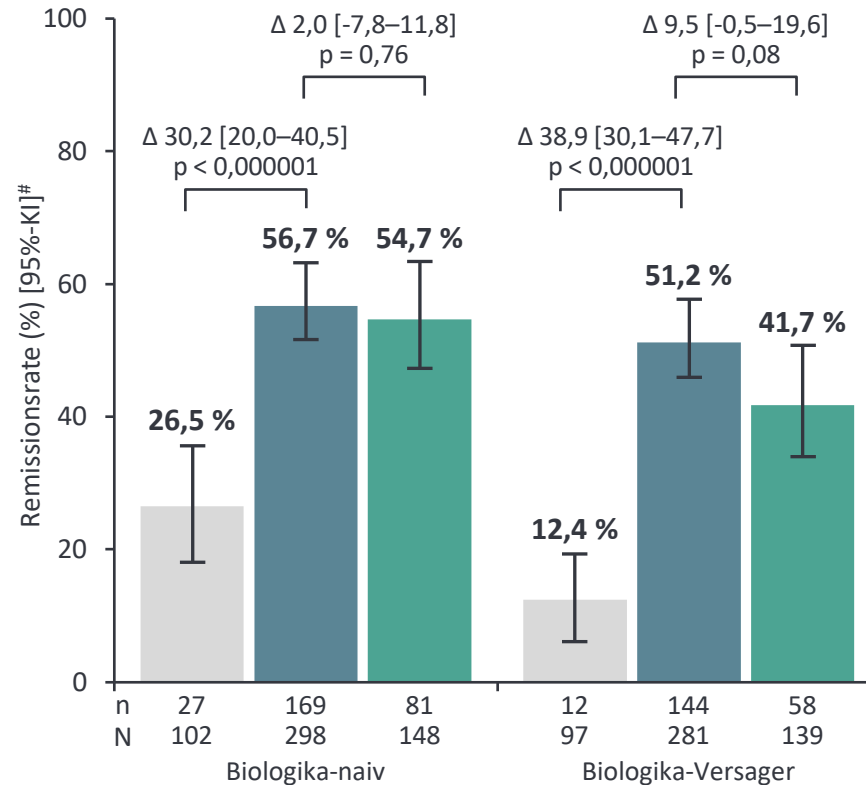
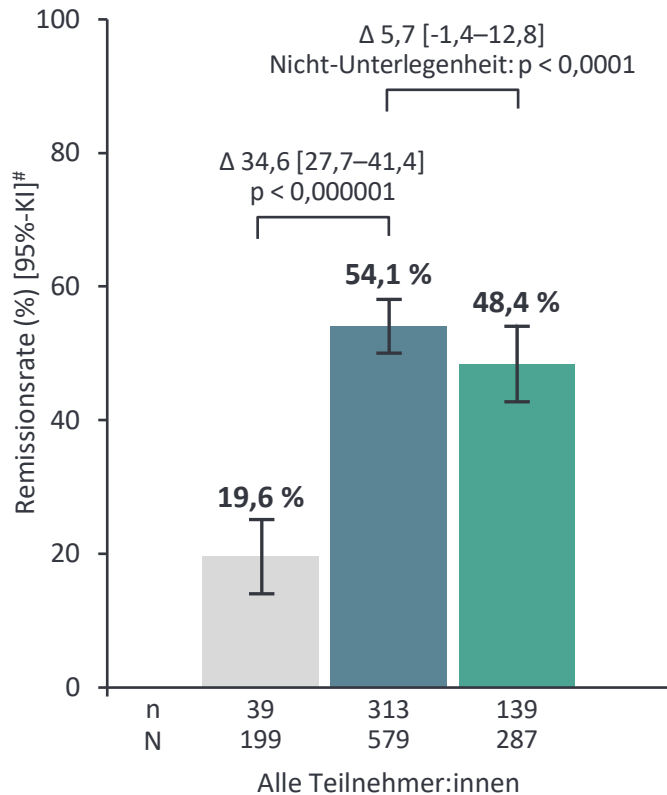
CDAI = Crohn's Disease Activity Index; IQR = Interquartilsabstand; MIRI = Mirikizumab; SD = Standardabweichung; UST = Ustekinumab.

Jairath V et al; Efficacy of Mirikizumab in Comparison to Ustekinumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the Phase 3 VIVID-1 Study; OP35; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse I – sekundärer Hauptendpunkt (Nicht-Unterlegenheit)

Klinische Remission nach CDAI in Woche 52



■ Placebo
 ■ Mirikizumab
 ■ Ustekinumab

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

C-APROM/DE/ENTCD/0061

Gepowert für **Nicht-Unterlegenheit** (10 % margin, MIRI vs. UST). #Non-Responder Imputation. CDAI = Crohn's Disease Activity Index; KI = Konfidenzintervall.

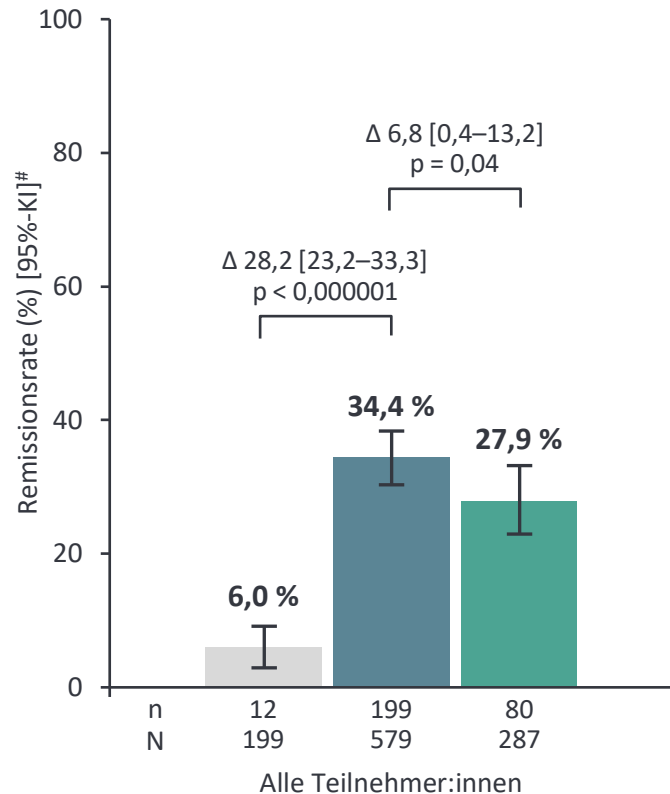
Jairath V et al; Efficacy of Mirikizumab in Comparison to Ustekinumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the Phase 3 VIVID-1 Study; OP35; JCC 2024; 18: S1.



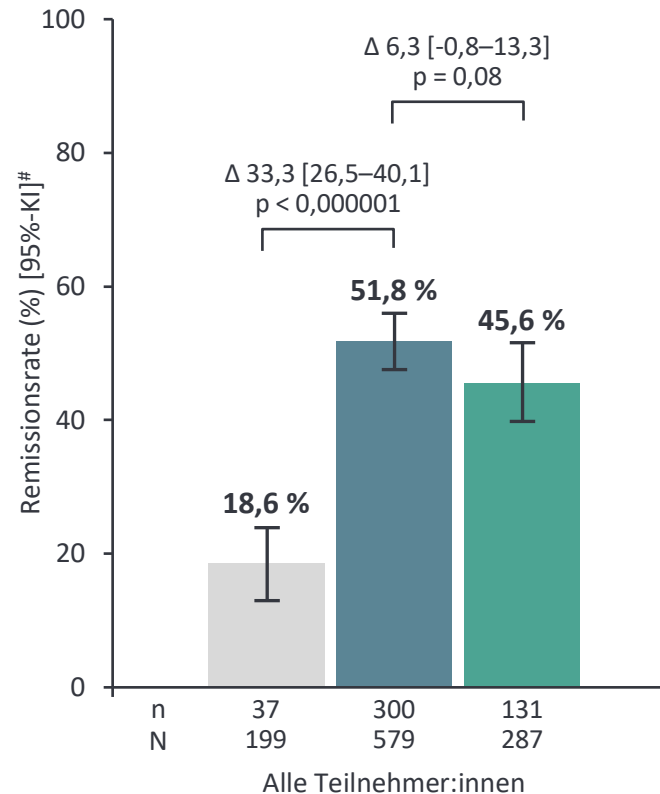


Ergebnisse II – sekundäre Endpunkte (Überlegenheit)

Klinische Remission nach CDAI und endoskopisches Ansprechen in Woche 52



Steroidfreie Remission nach CDAI in Woche 52



- Placebo
- Mirikizumab
- Ustekinumab

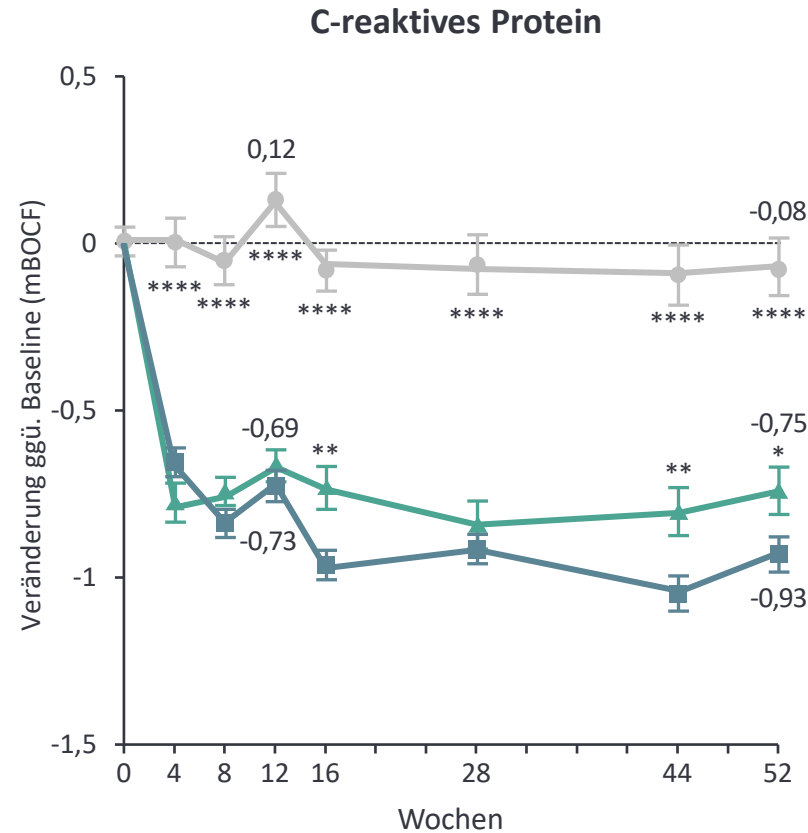
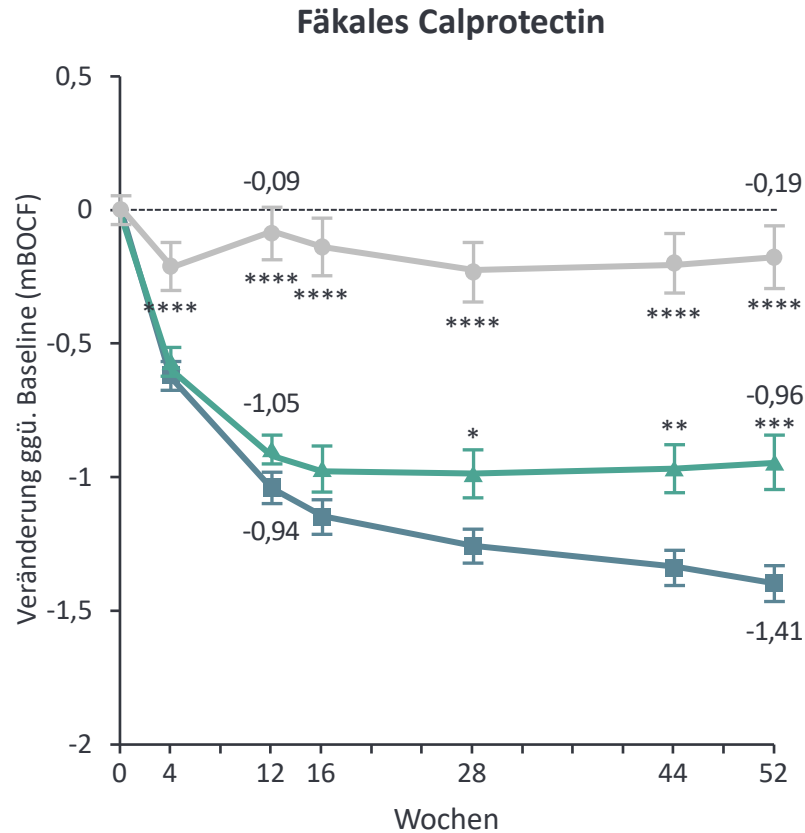
Mirikizumab war Ustekinumab beim kombinierten Endpunkt „klinische Remission und endoskopisches Ansprechen in W52“ nominal statistisch überlegen.

Non-Responder Imputation. CDAI = Crohn’s Disease Activity Index; KI = Konfidenzintervall.

Jairath V et al; Efficacy of Mirikizumab in Comparison to Ustekinumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn’s Disease: Results From the Phase 3 VIVID-1 Study; OP35; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse III – Biomarker



■ Placebo
■ Mirikizumab
■ Ustekinumab

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.

Jairath V et al; Efficacy of Mirikizumab in Comparison to Ustekinumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the Phase 3 VIVID-1 Study; OP35; JCC 2024; 18: S1.



Ergebnisse IV – Sicherheit

Ereignis, n (%)	Placebo (N = 211)	MIRI (N = 630)	UST (N = 309)
TEAE	154 (73,0)	36,0 (13,2)	239 (77,3)
Häufige TEAE (bei > 5 % der Patient:innen)			
COVID-19	29 (13,7)	104 (16,5)	47 (15,2)
Anämie	14 (6,6)	42 (6,7)	15 (4,9)
Arthralgie	11 (5,2)	41 (6,5)	8 (2,6)
Kopfschmerzen	9 (4,3)	41 (6,5)	15 (4,9)
Infektion der oberen Atemwege	9 (4,3)	38 (6,0)	22 (7,1)
Nasopharyngitis	9 (4,3)	36 (5,7)	19 (6,1)
Diarrhö	10 (4,7)	35 (5,6)	12 (3,9)
SAE	36 (17,1)	65 (10,3)	33 (10,7)
Schwerwiegende Infektionen	6 (2,8)	14 (2,2)	9 (2,9)
Todesfälle	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Opportunistische Infektionen	0	7 (1,1)	1 (0,3)

Ereignis, n (%)	Placebo (N = 211)	MIRI (N = 630)	UST (N = 309)
Malignitäten	1 (0,5)	2 (0,3)	0
Basalzellkarzinome	1 (0,5)	1 (0,2)	0
Brustkrebs	0	1 (0,2)	0
MACE (adjudiziert und bestätigt)	2 (0,9)	0	2 (0,6)
Venöse Thromboembolien	1 (0,5)	0	0
Leberwerte			
ALT ≥ 3x ULN	0	12 (1,9)	6 (2,0)
ALT ≥ 5x ULN	0	3 (0,5)	1 (0,3)
AST ≥ 3x ULN	2 (1,0)	9 (1,4)	7 (2,3)
AST ≥ 5x ULN	0	2 (0,3)	4 (1,3)
ALT/AST ≥ 3x ULN <u>und</u>	0	1 (0,2)	0
Gesamtbilirubin ≥ 2x ULN			
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; SAE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE = treatment-emergent adverse events.

Jairath V et al; Efficacy of Mirikizumab in Comparison to Ustekinumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the Phase 3 VIVID-1 Study; OP35; JCC 2024; 18: S1.



Fazit

- **In dieser Phase-3-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 Biologikatherapie 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 2022; 162: 495–508. 3. Stelara® Fachinformation, Stand Mai 2023.
CRP = C-reaktives Protein; FCP = fäkales Calprotectin.

Jairath V et al; Efficacy of Mirikizumab in Comparison to Ustekinumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the Phase 3 VIVID-1 Study; OP35; JCC 2024; 18: S1.



Kongress der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)
Stockholm, 21. bis 24. Februar 2024

Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial

V. Jairath, G. Zou, S. Adsul, J.F. Colombel, G.R. D'Haens, M. Freire, G.W. Moran, L. Peyrin-Biroulet, W.J. Sandborn, S. Sebastian, S. Travis, S. Vermeire, J. Hanžel, C. Ma, R. Sedano, P. Sheridan, N. Arya, M. Beaton, P. Bossuyt, S. Danese, D. Green, W. Harlan III, M. Horynski, J. Kierkus, A. Kopoń, M. Klopocka, R. Petroniene, M.S. Silverberg, L. Wolanski, B.G. Feagan



Hintergrund und Ziele

Hintergrund

- Die Disease Clearance bei Colitis ulcerosa ist definiert als gleichzeitige klinische, endoskopische und histologische Remission.¹
- In Studien erreichten maximal 20 % der Patient:innen diesen Meilenstein nach einem Jahr – unabhängig davon, welcher Wirkstoff eingesetzt wurde. Die Disease Clearance ist also ein hochgestecktes Ziel, das das Potenzial für eine Krankheitsmodifikation hat.^{2,3}
- Bislang ist die endoskopische/histologische Krankheitsaktivität ein Surrogatparameter mit unklarer Relevanz für die Therapie.⁴

Ziele

- Die VERDICT-Studie untersucht das **optimale Behandlungsziel** bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa anhand von drei Gruppen.
- In dieser Auswertung stand das Ziel „**steroidfreie Disease Clearance in Woche 16**“ (**Gruppe 3**) im Fokus
 - Mayo-Subscore für rektale Blutungen = 0, endoskopischer Mayo-Score ≤ 1, Geboes-Score < 2B.0



* Mayo-Subscore für rektale Blutungen = 0. # Endoskopischer Mayo-Score ≤ 1. § Geboes-Score < 2B.0. CU = Colitis ulcerosa.

1. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04259138?term=NCT04259138&rank=1> [letzter Zugriff 18.02.2024] 2. D'Amico et al. Inflamm Bowel Dis 2023. Epub (doi:10.1093/ibd/izad1592).

3. Colombel et al. Gastroenterol Hepatol 2021; 17: 233. 4. Rubin et al. Am J Gastroenterol 2019; 114: 384–413.

Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. DOP11, JCC 2024; 18: S1.

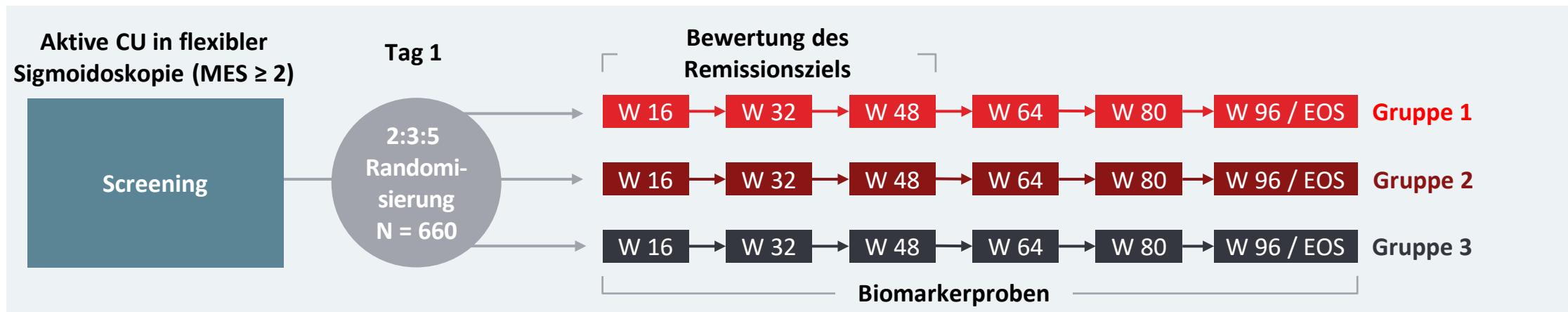
Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. ECCO 2024, Stockholm. DOP11.



Methoden und Studiendesign

Methoden

- Laufende, randomisierte kontrollierte Studie (NCT04259138)
- **Frühe Therapie mit Vedolizumab in allen Gruppen:**
 - VDZ 300 mg i. v. bis zum Erreichen des Behandlungsziels in Woche 16 – basierend auf einem Therapiealgorithmus, der die CU-Therapie zur Baseline berücksichtigte
 - keine Dosisescalation vor Woche 16 und keine zusätzliche VDZ-Dosis in Woche 10
- **Primärer Endpunkt:** Zeit bis zu einer CU-bedingten Komplikation im Follow-up-Zeitraum von 96 Wochen nach Erreichen des jeweiligen Remissionsziels



CU = Colitis ulcerosa; EOS = Studienende (end of study); i. v. = intravenös; MES = endoskopischer Mayo-Score; VDZ = Vedolizumab; W = Woche.

Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. DOP11, JCC 2024; 18: S1.

Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. ECCO 2024, Stockholm. DOP11.



Baselinecharakteristika Gruppe 3

Parameter	Biologika-naiv, n = 216	Biologika-erfahren, n = 37	Gesamt, n = 253
Mittlere Krankheitsdauer, Jahre (SD)	7,2 (8,0)	7,9 (6,9)	7,3 (7,8)
Aktueller Gebrauch von Steroiden, n (%)			
Nein	110 (50,9)	14 (37,8)	124 (49,0)
Ja	106 (49,1)	23 (62,2)	129 (51,0)
Gebrauch von Mesalazin, n (%)			
Aktuell	168 (77,8)	23 (62,2)	191 (75,5)
Nie	19 (8,8)	4 (10,8)	23 (9,1)
In der Vergangenheit	29 (13,4)	10 (27,0)	39 (15,4)
Aktueller Gebrauch von Immunsuppressiva, n (%)			
Nein	207 (95,8)	36 (97,3)	243 (96,0)
Ja	9 (4,2)	1 (2,7)	10 (4,0)
Gebrauch von TNF-Inhibitoren, n (%)			
Aktuell	0 (0,0)	6 (16,2)	6 (2,4)
Nie	211 (97,7)	7 (18,9)	218 (86,2)
In der Vergangenheit	5 (2,3)	24 (64,9)	29 (11,5)
Vorheriger Gebrauch einer CU-Medikation, n (%)			
Nein	7 (3,2)	1 (2,7)	8 (3,2)
Ja	209 (96,8)	36 (97,3)	245 (96,8)
Mittlerer Mayo-Score (SD)	8,7 (1,7)	8,5 (1,5)	8,7 (1,7)
Mittlerer endoskopischer Mayo-Score (SD)	2,6 (0,5)	2,7 (0,5)	2,6 (0,5)
Endoskopischer Mayo-Score = 2 (mittelschwer), n (%)	80 (37,0)	12 (32,4)	92 (36,4)
Endoskopischer Mayo-Score = 3 (schwer), n (%)	134 (62,0)	25 (67,6)	159 (62,8)
Mittlerer partieller Mayo-Score (SD)	6,1 (1,6)	5,9 (1,3)	6,0 (1,5)
Mittlerer IBDQ-Score (SD)	129,0 (35,6)	126,9 (36,6)	128,7 (35,7)

CU = Colitis ulcerosa; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; SD = Standardabweichung; TNF = Tumornekrosefaktor.

Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. DOP11, JCC 2024; 18: S1.

Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. ECCO 2024, Stockholm. DOP11.



Interimsergebnisse aus Gruppe 3

553

Patient:innen
eingeschlossen
(Stand 08/2023)

davon

253

in

Gruppe
3

randomisiert

- **Mittleres Alter** 41,2 Jahre (SD 14,3 Jahre)
- **Mittlere Krankheitsdauer** 7,3 Jahre (SD 7,8 Jahre)
- **Anteil Frauen** 42 %
- Von 212 Patient:innen mit auswertbarem Remissionsstatus erreichten **86 (41 %)** das Therapieziel **steroidfreie Disease Clearance**

- 216 (85 %) Biologika-naiv
- 159 (63 %) mit Baseline MES = 3
- 129 (51 %) erhielten Kortikosteroide

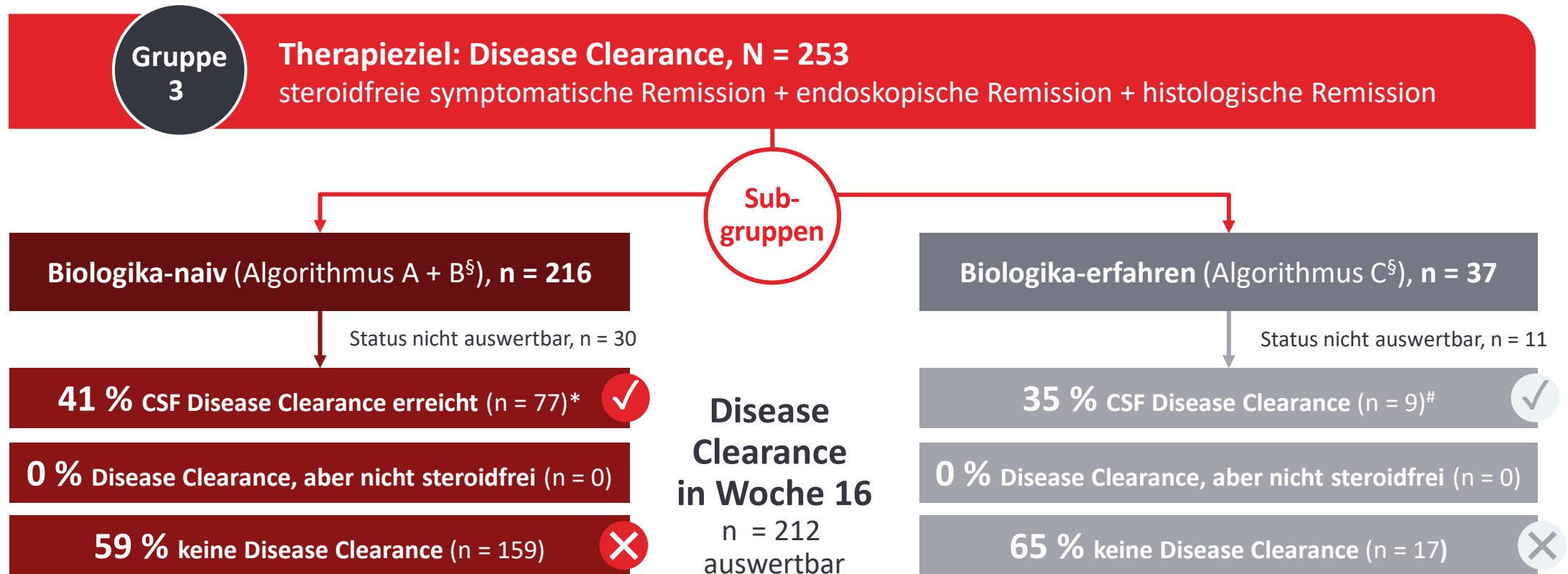
MES = endoskopischer Mayo-Score; SD = Standardabweichung.

Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. DOP11, JCC 2024; 18: S1.

Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. ECCO 2024, Stockholm. DOP11.



Interimsergebnisse aus Gruppe 3 nach Biologika-Status



ITT-Analyse in der Biologika-naiven Gruppe: 36 % Ziel erreicht (77/216). [#] ITT-Analyse in der Biologika-erfahrenen Gruppe: 24 % Ziel erreicht (9/37). [§] Algorithmus A: Keine vorausgegangene Biologikaexposition. Algorithmus B: Letzte Biologikaexposition vor > 5 Jahren. Algorithmus C: Aktuelle Biologikatherapie oder Biologikatherapie innerhalb der letzten 5 Jahre. ITT = intent to treat; CSF = kortikosteroidfrei.

Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. DOP11, JCC 2024; 18: S1.
Jairath V et al. Disease clearance after 16 weeks of treatment with vedolizumab in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: An interim analysis from the VERDICT trial. ECCO 2024, Stockholm. DOP11.



Fazit

- **In Woche 16 hatten 41 % der Patient:innen, bei denen die Behandlung auf eine steroidfreie symptomatische Remission, eine endoskopische Remission und eine histologische Remission abzielte, die steroidfreie Disease Clearance erreicht.**
- **In der Biologika-naiven Subgruppe war der Anteil mit einer Disease Clearance numerisch höher als in der Biologika-erfahrenen Subgruppe.**
- **Diese Zwischenergebnisse der VERDICT-Studie bestätigen die Wirksamkeit von Vedolizumab beim Erreichen des strengen Endpunkts der steroidfreie Disease Clearance bei mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa nach nur 16 Wochen Therapie**



Pflichttext

Entyvio® 300 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Wirkstoff: Vedolizumab

Zusammensetzung: Entyvio 300 mg, Pulver: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab; nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. *Sonstige Bestandteile:* L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. Entyvio 108 mg Injektionslösung (subkutan): Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab in 0,68 ml. *Sonstige Bestandteile:* Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiete: *Colitis ulcerosa:* Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. *Morbus Crohn:* Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. *Pouchitis* (nur Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung): Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML).

Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Arthralgie; *Häufig:* Pneumonie, *Clostridium-difficile*-Infektion, Bronchitis, Gastroenteritis, Infektion der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Herpes Zoster, Parästhesie, Hypertonie, Schmerzen im Oropharynx, Nasenverstopfung, Husten, Analabszess, Analfissur, Übelkeit, Dyspepsie, Obstipation, Bauch aufgetrieben, Flatulenz, Hämorrhoiden, Rektalblutung*, Ausschlag, Pruritus, Ekzem, Erythem, Nächtliche Schweißausbrüche, Akne, Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Muskuläre Schwäche, Ermüdung, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Asthenie* und Brustkorbbeschwerden*); Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich: Schmerzen an der Infusionsstelle und Irritation an der Infusionsstelle); *Gelegentlich:* Atemwegsinfektion, vulvovaginale Candidose, orale Candidose, verschwommenes Sehen, Follikulitis, Schüttelfrost, Kältegefühl; *Sehr selten:* anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock. *Nicht bekannt:* Interstitielle Lungenerkrankung.

*Berichtet bei Pouchitis

Verschreibungspflichtig.

EU-Zulassungsinhaber: Takeda Pharma A/S, Dänemark

Stand der Information: Juli 2023