

---

## Colitis ulcerosa: Ergebnisse der Erhaltungstherapie mit Ustekinumab

Die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ustekinumab in der Erhaltungstherapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa liegen vor (1). Die Analyse zeigt, dass die UNIFI-Erhaltungsstudie ihren primären Endpunkt erreichte: Unter dem IL-12/23-Inhibitor waren zu Woche 44 signifikant mehr Patienten in klinischer Remission als im Placebo-Arm ( $p < 0,001$  bzw.  $p=0,002$  bei Gabe von Ustekinumab alle 8 Wochen bzw. 12 Wochen) (1). Zuvor hatten alle Teilnehmer dieser Erhaltungsstudie unter Ustekinumab (130 mg i.v. oder 6 mg/kg Körpergewicht i.v.) am Ende der 8-wöchigen Induktionsstudie ein klinisches Ansprechen gezeigt (2).

Neue Ergebnisse vom Kongress der ECCO zeigen zudem, dass in der UNIFI-Induktionsstudie mehr Patienten eine histo-endoskopische mukosale Heilung (HEMH) aufwiesen als unter Placebo (3). Bei der HEMH handelt es sich um einen neuen, präspezifizierten Endpunkt. Wie eine weitere Analyse der UNIFI-Induktionsstudie zeigt, sprachen 56,5% der Patienten 8 Wochen nach der initialen i.v. Gabe von Ustekinumab (130 mg i.v. oder 6 mg/kg KG i.v.) auf die Therapie an (4). Weitere 21,1% zeigten ein klinisches Ansprechen bis Woche 16, nachdem sie Ustekinumab 90 mg s.c. in Woche 8 erhalten hatten (4). Insgesamt sprachen somit 77,6% der mit Ustekinumab initiierten Patienten bis Woche 16 der Induktionsstudie auf die Therapie an (4).

### Studiendesign

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Erhaltungsstudie erhielten die Teilnehmer über 44 Wochen eine medikamentöse Behandlung mit Ustekinumab 90 mg s.c. alle 8 Wochen (Ustekinumab q8w;  $n=176$ ) oder alle 12 Wochen (Ustekinumab q12w;  $n=172$ ) (1). Patienten im Kontroll-Arm wurden mit Placebo s.c. behandelt ( $n=175$ ) (1). Das UNIFI-Studienprogramm schloss ausschließlich Patienten ein, die unzureichend auf konventionelle Therapien (Kortikosteroide, Immunmodulatoren) oder Biologika (einer oder mehrere TNF?-Blocker und/oder Vedolizumab) angesprochen hatten (2). Die Analyse zu Woche 44 zeigt eine Überlegenheit für Ustekinumab gegenüber Placebo für den primären Endpunkt sowie für die weiteren präspezifizierten sekundären Endpunkte: Primärer Endpunkt der Erhaltungsstudie war die klinische Remission. Der Anteil der Patienten in klinischer Remission betrug zu Woche 44 unter Ustekinumab q8w 44% (vs. 24% im Placebo-Arm;  $p < 0,001$ ) (1). Auch unter Ustekinumab q12w war dieser Anteil signifikant höher als unter Placebo (38% vs. 24%;  $p=0,002$ ) (1). Wichtige sekundäre Endpunkte der Erhaltungsstudie: Nach 44 Wochen betrug der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen unter Ustekinumab q8w 71% und unter Ustekinumab q12w 68% (vs. 44% im Placebo-Arm; jeweils  $p < 0,001$ ) (1). Der Anteil der Studienteilnehmer, die unter Ustekinumab q8w bzw. q12w zu Woche 44 in klinischer Remission waren und keine zusätzliche Kortikosteroid-Behandlung mehr benötigten, betrug 42% bzw. 38% und war signifikant größer als im Placebo-Arm (23%;  $p < 0,001$  bzw.  $p=0,002$ ) (1). Der Anteil an Patienten mit einer Kortikosteroid-freien Remission betrug somit 96% bzw. 98% der Patienten in klinischer Remission unter Ustekinumab q8w bzw. q12w.

### Verbesserte histo-endoskopische Parameter

Die Mediziner um Professor William Sandborn untersuchten in der UNIFI-Erhaltungsstudie darüber hinaus, wie Ustekinumab endoskopische Parameter der Colitis ulcerosa beeinflusst. Dabei wurde deutlich, dass Patienten unter dem IL-12/23-Inhibitor zu Woche 44 signifikant häufiger eine endoskopische Verbesserung erreichten als unter Placebo (Ustekinumab q8w: 51%; Ustekinumab q12w: 44%; Placebo: 29%;  $p < 0,001$  bzw.  $p=0,002$ ) (1). Diese Beobachtungen ergänzen die positiven Ergebnisse zur mukosalen Heilung aus der UNIFI-Induktionsstudie: Unter Ustekinumab (130 mg i.v. oder 6 mg/kg KG i.v.) wiesen mehr Patienten endoskopische und histologische Verbesserungen sowie eine histo-endoskopische mukosale Heilung (HEMH) auf als unter Placebo (Anteile 26,6%, 36,8% und 19,3% vs. 13,8%, 21,9% und 8,9%) (3).

## Konsistentes Verträglichkeitsprofil

Das UNIFI-Studienprogramm untersuchte zudem die Verträglichkeit des IL-12/23-Inhibitors. Die Ergebnisse zeigen, dass die Raten unerwünschter Ereignisse (UE), schwerer UE und (schwerer) Infektionen in der UNIFI-Erhaltungsstudie über 44 Wochen in den 3 Studien-Armen (Ustekinumab q8w bzw. q12w oder Placebo) generell vergleichbar waren (1). Gegenüber dem Placebo-Arm brachen in den Ustekinumab-Armen weniger Studienteilnehmer die Behandlung ab (1). In der Erhaltungsstudie wurden keine therapiebedingten Todesfälle gemeldet (1). Unter Ustekinumab q8w trat ein Fall von Darmkrebs auf (1). Im Behandlungs-Arm mit Ustekinumab q12w erkrankte ein Teilnehmer an papillärem Nierenzellkarzinom (1). Darüber hinaus trat in diesem Arm ein Fall von nicht-melanozytärem Hautkrebs auf (1). Insgesamt erwies sich das Verträglichkeitsprofil von Ustekinumab im UNIFI-Studienprogramm konsistent mit dessen Verträglichkeitsprofil in den klinischen Studien zu Morbus Crohn (1).

Ustekinumab ist in Deutschland bislang nur für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis, die aktive Psoriasis-Arthritis und den mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn, nicht aber zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa zugelassen.

Quelle: Janssen

### Literatur:

(1) Sandborn W et al., ECCO 2019; Abstract #OP37, <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2019/item/op37-efficacy-and-safety-of-ustekinumab-as-maintenance-therapy-in-ulcerative-colitis-week-44-results-from-unifi.html>, letzter Zugriff März 2019.

(2) ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407236>, letzter Zugriff Februar 2019.

(3) Li K et al., ECCO 2019; Abstract #DOP71, <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2019/item/dop71-effects-of-ustekinumab-induction-therapy-on-endoscopic-and-histological-healing-in-the-unifi-phase-3-study-in-ulcerative-colitis.html>, letzter Zugriff März 2019.

(4) Danese S et al., ECCO 2019; Abstract #DOP54, <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2019/item/dop54-efficacy-and-safety-of-ustekinumab-through-week-16-in-patients-with-moderate-to-severe-ulcerative-colitis-randomised-to-ustekinumab-results-from-the-unifi-induction-trial.html>, letzter Zugriff März 2019.