



# Morbus Crohn: Vielversprechende Behandlungsoption eines neuen IL-23-Inhibitors auf dem Weg zur Zulassung

Elisabeth Schnoy

III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

**Abstract aus** Danese S, Panaccione R, Feagan BG, et al., GALAXI-1 Study Group: Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 Feb;9(2):133–146.

## Abstract

**Background:** Many patients with moderately to severely active Crohn's disease do not respond to available therapies or lose response over time. The GALAXI-1 study previously found that three intravenous guselkumab dosages showed superior clinical and endoscopic outcomes over placebo at week 12 in patients with moderately to severely active Crohn's disease. We report the safety and efficacy of subcutaneous guselkumab maintenance regimens to week 48 in the GALAXI-1 study.

**Methods:** We did a phase 2, randomised, multicentre, double-blind trial. Adult patients with moderately to severely active Crohn's disease were randomly allocated with a computer-generated randomisation schedule to receive one of five treatment groups, with regimens consisting of an intravenous induction phase transitioning to a subcutaneous maintenance phase starting at week 12 in a treat-through design: (1) guselkumab 200→100 mg group (200 mg intravenous at weeks 0, 4, and 8, then 100 mg subcutaneous every 8 weeks); (2) guselkumab 600→200 mg group (600 mg intravenous at weeks 0, 4, and 8, then 200 mg subcutaneous every 4 weeks); (3) guselkumab 1200→200 mg group (1200 mg intravenous at weeks 0, 4, and 8, then 200 mg subcutaneous every 4 weeks); (4) ustekinumab group (approximately 6 mg/kg intravenous at week 0, then 90 mg subcutaneous every 8 weeks); or (5) placebo group (placebo induction followed by either placebo maintenance [for those with CDAI clinical response at week

12] or crossover to ustekinumab [for those without CDAI clinical response at week 12]). Endpoints assessed at week 48 included CDAI remission (CDAI score <150), endoscopic response ( $\geq 50\%$  improvement from baseline in SES-CD or SES-CD score  $\leq 2$ ), and endoscopic remission (SES-CD score  $\leq 2$ ) in the primary efficacy analysis population of all randomised patients who received at least one dose of study drug, excluding those discontinued during a temporary study pause. Safety analyses included all randomised patients who received at least one study drug dose. This trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT03466411) and is active but not recruiting.

**Findings:** Among 700 patients screened, 309 (112 biologic-naive; 197 biologic-experienced) were included in the primary efficacy analysis population: 61 in the guselkumab 200→100 mg group, 63 in the guselkumab 600→200 mg group, 61 in the guselkumab 1200→200 mg group, 63 in the ustekinumab group, and 61 in the placebo group. 126 (41%) women and 183 (59%) men were included, with median age 36.0 years (IQR 28.0–49.0). At week 48, the numbers of patients with CDAI clinical remission were 39 (64%) in the guselkumab 200→100 mg group, 46 (73%) in the guselkumab 600→200 mg group, 35 (57%) in the guselkumab 1200→200 mg group, and 37 (59%) in the ustekinumab group. The corresponding numbers of patients with endoscopic response were 27 (44%), 29 (46%), 27 (44%), and 19 (30%), respectively, and endoscopic remission was seen in 11 (18%), 11 (17%), 20 (33%), and

four (6%) patients, respectively. In the placebo group, 15 patients were in CDAI clinical response at week 12 and continued placebo; of these, nine (60%) were in clinical remission at week 48. 44 patients in the placebo group were not in CDAI clinical response at week 12 and crossed over to ustekinumab; of these, 26 (59%) were in clinical remission at week 48. Up to week 48, adverse events frequencies in the safety population (n=360) were 46 (66%) of 70 patients (464.9 events per 100 patient-years of follow-up) in the placebo group, 163 (74%) of 220 patients (353.1 per 100 patient-years) in the three guselkumab groups combined, and 60 (85%) of 71 patients (350.7 per 100 patient-years) in the ustekinumab group. Among patients treated with guselkumab or ustekinumab, the most frequently reported infections up to week 48 were nasopharyngitis (25 [11%] of 220 guselkumab recipients, 12 [11%] of 114 ustekinumab recipients) and upper respiratory infections (13 [6%] guselkumab recipients, eight [7%] ustekinumab recipients).

After week 12, one patient who responded to placebo induction and two guselkumab-treated patients had serious infections. No active tuberculosis, opportunistic infections, or deaths occurred.

**Interpretation:** Patients receiving guselkumab intravenous induction and subcutaneous maintenance treatment achieved high rates of clinical and endoscopic efficacy up to week 48. No new safety concerns were identified.

**Funding:** Janssen Research & Development. Reprinted from *The Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(2), Danese S, Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Sands BE, Reinisch W, Panés J, Sahoo A, Terry NA, Chan D, Han C, Frustaci ME, Yang Z, Sandborn WJ, Hisamatsu T, Andrews JM, D'Haens GR; GALAXI-1 Study Group. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial, pp 133–146, © 2024 with permission of Elsevier.

© 2024 S. Karger GmbH, Freiburg

## Transfer in die Praxis

### Hintergrund

Auch wenn es aktuell eine große Auswahl verschiedener medikamentöser Therapieoptionen in der Behandlung von Morbus Crohn gibt, so ist es aktuell immer noch so, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn nicht dauerhaft auf die verfügbaren Therapien ansprechen. Dabei kann ein primäres Therapieversagen oder auch ein sekundäres Therapieversagen mit Wirkverlust im Laufe der Zeit vorliegen, oder eine Beendigung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen nötig sein. Daher sind neue und bessere sowie sichere medikamentöse Therapien für die Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie dem Morbus Crohn aber auch der Colitis ulcerosa wünschenswert, um die Erkrankung besser behandeln zu können und damit auch die durch die kontinuierliche Entzündungsaktivität verursachten langfristigen Komplikationen wie Stenose, Fisteln oder maligne Erkrankungen des Darmes dauerhaft zu verhindern. Die IL-23-Inhibitoren sind dabei eine der neuesten Therapieoptionen in der Behandlung einer CED. Guselkumab ist bereits für die Behandlung von z.B. Plaquesoriasis sowie Psoriasisarthritis zugelassen [1]. Bei Guselkumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG1- $\lambda$ -Antikörper, der im Downstreamsignal von IL-23 über die Bindung an die p19-Untereinheit von IL-23 blockiert.

### Ergebnisse der Studie

Das GALAXI-Programm wurde für die Untersuchung der Wirksamkeit von Guselkumab bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn (mittlere bis schwere Aktivität) entwickelt. Die vorliegende Arbeit von Danese et al. präsentiert die Ergebnisse der Phase-2-Studie über 48 Wochen Behandlungsdauer. Dabei waren in der Induktionsphase die Dosierungen mit Guselkumab (200 mg, 600 mg und

1200 mg zur Woche 0, 4 und 8) der Placebo-Gruppe sowohl hinsichtlich klinischer als auch endoskopischer Remission überlegen. Für die Erhaltungstherapie wurden dabei dosisabhängige Effekte von 57–73% der Guselkumab-Gruppe für Clinical Disease Activity Index (CDAI)-Remission gesehen. Zudem wurden 44–46% endoskopisches Ansprechen und bis zu 33% endoskopische Remission konstatiert. Zu betonen ist das äußerst günstige Sicherheitsprofil mit keinerlei neuen Sicherheitssignalen, Nebenwirkungen auf Placebo-Niveau und ähnlichem Sicherheitsprofil zu klinischen Studien mit Guselkumab bei anderen Krankheitsentitäten.

### Fazit für die Praxis

Mit Guselkumab wird ein weiterer, hocheffizienter und insbesondere sehr sicherer Player für die Behandlung des Morbus Crohn in die klinische Praxis kommen. Die vorliegenden Daten der Phase-2-Erhaltungstherapie sind vielversprechend und zeigen eine deutliche Überlegenheit der Wirksamkeit von Guselkumab im Vergleich zu Placebo. Das Studiendesign ist als «treat through»-Design gestaltet, so dass die 3 getesteten Dosierungen von Guselkumab auch über die Induktion hinaus tatsächlich in der Wirksamkeit beurteilbar bleiben und auch den täglichen Behandlungsalltag gut widerspiegeln (im Gegensatz zur Re-Randomisierung nach der Induktion bei Ansprechen in anderen Studien). Dieses Studiendesign wurde zuletzt eher selten bei Zulassungsstudien im Bereich CED eingesetzt. Ebenso charmant ist, dass neben der Kontrollgruppe (Placebo) im GALAXI-Programm ein Kontrollarm mit Ustekinumab eingeführt wurde. Guselkumab zeigte gute Wirksamkeit sowohl bei bionativen als auch vortherapierten Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn. Unbestritten bleibt das äußerst günstige Nebenwirkungsprofil für alle IL-23-Inhibitoren, so auch das von Guselkumab. Die Phase-3-Studie ist für Guselkumab

bereits geschlossen und die Daten werden im Mai 2024 erwartet. Bei hoffentlich positiven Werten wird in Kürze auch die Zulassung von Guselkumab für die Behandlung von Morbus Crohn zu erwarten sein. Spannend bleibt dann, ob im Behandlungsalltag ein Unterschied der verschiedenen IL-23-Inhibitoren zu erwarten ist. Während es z.B. bei der Psoriasis möglicherweise keine Unterschiede zwischen verschiedenen IL-23-Inhibitoren hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen gibt [2], so gibt es erste Daten im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [3], dass es doch unterschiedliche funktionale Bindungscharakteristika zugunsten von Guselkumab mit gleichzeitiger Bindung an CD64 und IL-23 im Vergleich zu Risankizumab gibt, was einen Einfluss auf die Wirksamkeit und das Therapieansprechen haben könnte. Daher sind im Bereich CED möglicherweise nicht alle IL-23-Inhibitoren gleichwertig anzusehen, mit weiteren Studien sollten diese vorläufigen Hinweise weiter bestätigt werden.

## Disclosure Statement

Unterstützung für Berater- und Vortragstätigkeit, Reisekosten und Forschungsunterstützung von Janssen.

## Literatur

- 1 Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, et al. : Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:936–45.
- 2 Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, et al. : Real world practice indirect comparison between guselkumab and risankizumab: Results from an Italian retrospective study. *Dermatol Ther*. 2022 Jan;35(1):e15214.
- 3 Atreya R, Abreu MT, Krueger JG, et al. : Guselkumab binding to CD64+ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. *J Crohn's Colitis*, 2024;18(S1):jad212.0295.

Korrespondenz an:  
Prof. Dr. Elisabeth Schnoy, elisabeth.schnoy@uk-augsburg.de