

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OmvoH 300 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 300 mg di mirikizumab in 15 mL di soluzione (20 mg/mL).

Dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6), la concentrazione finale è da circa 1,1 mg/mL a circa 4,6 mg/mL per il trattamento della colite ulcerosa e da circa 3,6 mg/mL a circa 9 mg/mL per il trattamento della malattia di Crohn.

Mirikizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante, nelle cellule delle ovaie del criceto cinese (CHO).

Eccipienti con effetti noti

Ciascun flaconcino da 15 mL contiene circa 18 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla con un pH di circa 5,5 e un'osmolarità di circa 300 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colite Ulcerosa

OmvoH è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

Malattia di Crohn

OmvoH è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale è destinato all'uso sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della colite ulcerosa o della malattia di Crohn.
OmvoH 300 mg concentrato per soluzione per infusione deve essere usato solo per la dose di induzione.

Posologia

Colite ulcerosa

Il regime posologico raccomandato di mirikizumab prevede 2 parti.

Dose di induzione

La dose di induzione è di 300 mg per infusione endovenosa per almeno 30 minuti alle settimane 0, 4 e 8.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è di 200 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il completamento della dose di induzione. Può essere somministrata sia come due siringhe preriempite o penne preriempite da 100 mg ciascuna, sia come una siringa preriempita o una penna preriempita da 200 mg.

Per la posologia del regime di dosaggio sottocutaneo, vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di OmvoH 100 mg e OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita e OmvoH 100 mg e OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

I pazienti devono essere valutati dopo la terapia di induzione di 12 settimane e, se vi è una risposta terapeutica adeguata, devono passare alla terapia di mantenimento. Per i pazienti che non ottengono un adeguato beneficio terapeutico alla settimana 12 della terapia di induzione, mirikizumab 300 mg per infusione endovenosa può essere continuato alle settimane 12, 16 e 20 (terapia di induzione estesa). Se si ottiene un beneficio terapeutico con la terapia endovenosa aggiuntiva, i pazienti possono iniziare la terapia di mantenimento sottocutanea di mirikizumab (200 mg) ogni 4 settimane, a partire dalla settimana 24. Mirikizumab deve essere interrotto nei pazienti che, entro la settimana 24, non mostrano evidenza di beneficio terapeutico alla terapia di induzione estesa.

I pazienti con perdita della risposta terapeutica durante il trattamento di mantenimento possono ricevere 300 mg di mirikizumab per infusione endovenosa ogni 4 settimane, per un totale di 3 dosi (re-induzione). Se si ottiene un beneficio clinico da questa terapia endovenosa aggiuntiva, i pazienti possono riprendere la somministrazione sottocutanea di mirikizumab ogni 4 settimane. L'efficacia e la sicurezza della terapia di re-induzione ripetuta non sono state valutate.

Malattia di Crohn

Il regime posologico raccomandato di mirikizumab prevede 2 parti.

Dose di induzione

La dose di induzione è di 900 mg (3 flaconcini da 300 mg ciascuno) per infusione endovenosa per almeno 90 minuti alle settimane 0, 4 e 8.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è di 300 mg (cioè una siringa o penna preriempita da 100 mg e una siringa o penna preriempita da 200 mg) mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il completamento della dose di induzione.

Le iniezioni possono essere somministrate in qualsiasi ordine.

Per la posologia del regime di somministrazione sottocutanea, vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di OmvoH soluzioni iniettabili in siringa preriempita e in penna preriempita.

Deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna evidenza di beneficio terapeutico entro la settimana 24.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Ci sono informazioni limitate in soggetti di età ≥ 75 anni.

Compromissione renale o epatica

OmvoH non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Generalmente non si prevede che queste condizioni abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di OmvoH nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste un uso rilevante di OmvoH nei bambini di età inferiore a 2 anni per l'indicazione della colite ulcerosa o della malattia di Crohn.

Modo di somministrazione

OmvoH 300 mg concentrato per soluzione per infusione è solo per uso endovenoso. Ogni flaconcino è solo monouso.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Somministrazione della soluzione diluita

- Il set per la somministrazione endovenosa (linea di infusione) deve essere collegato alla sacca endovenosa preparata e la linea deve essere caricata.
 - Per la colite ulcerosa l'infusione deve essere somministrata per almeno 30 minuti.
 - Per la malattia di Crohn l'infusione deve essere somministrata per almeno 90 minuti.
- Al termine dell'infusione, per garantire la somministrazione di una dose completa, la linea di infusione deve essere lavata con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) o una soluzione iniettabile di glucosio al 5 %. Il lavaggio deve essere somministrato alla stessa velocità utilizzata per la somministrazione di OmvoH. Il tempo necessario per eliminare la soluzione di OmvoH dalla linea di infusione va ad aggiungersi al tempo minimo di infusione di 30 minuti (colite ulcerosa) o 90 minuti (malattia di Crohn).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive clinicamente rilevanti (tubercolosi attiva).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazione di ipersensibilità

Negli studi clinici sono state riportate reazioni di ipersensibilità. La maggior parte delle reazioni sono state lievi o moderate, le reazioni gravi sono state non comuni (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica una

reazione di ipersensibilità grave, inclusa l'anafilassi, mirikizumab deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Infezioni

Mirikizumab può aumentare il rischio di infezioni severe (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con mirikizumab non deve essere iniziato nei pazienti con un'infezione attiva clinicamente importante fino a quando l'infezione non si risolve o non viene adeguatamente trattata (vedere paragrafo 4.3). Prima di iniziare l'uso di mirikizumab nei pazienti con un'infezione cronica o una storia di infezione ricorrente, devono essere considerati i rischi e i benefici del trattamento. I pazienti devono essere istruiti a consultare un medico se si manifestano segni o sintomi di infezione acuta o cronica clinicamente importante. Se si sviluppa un'infezione grave, deve essere presa in considerazione l'interruzione di mirikizumab fino alla risoluzione dell'infezione.

Valutazione pre-trattamento della tubercolosi

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per l'infezione tubercolare (TB). I pazienti che ricevono mirikizumab devono essere monitorati per segni e sintomi di TB attiva durante e dopo il trattamento. La terapia anti-TB deve essere presa in considerazione prima di iniziare il trattamento nei pazienti con una storia passata di TB latente o attiva nei quali non è possibile confermare un adeguato ciclo di trattamento.

Innalzamento degli enzimi epatici

In pazienti trattati con mirikizumab negli studi clinici, si sono verificati casi di danno epatico indotto da farmaco (incluso un caso che soddisfa i criteri della Legge di Hy). Gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere valutati al basale e mensilmente durante l'induzione (incluso il periodo esteso di induzione, se applicabile). Successivamente, gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere monitorati (ogni 1 – 4 mesi) secondo la pratica standard per la gestione del paziente e come clinicamente indicato. Se si osservano aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) o dell'aspartato aminotransferasi (AST) e si sospetta un danno epatico indotto da farmaco, mirikizumab deve essere interrotto fino a quando questa diagnosi non viene esclusa.

Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con mirikizumab, si deve prendere in considerazione il completamento di tutte le vaccinazioni appropriate in accordo alle linee guida attuali sull'immunizzazione. Evitare l'uso di vaccini vivi nei pazienti trattati con mirikizumab. Non sono disponibili dati sulla risposta ai vaccini vivi o non vivi.

Eccipienti con effetto noto

Sodio

Colite ulcerosa

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 300 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Se preparato con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %), la quantità di sodio conferita dal diluente cloruro di sodio varierà da 177 mg (per una sacca da 50 mL) a 885 mg (per una

sacca da 250 mL), equivalente al 9-44 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS. Questo è in aggiunta alla quantità fornita dal medicinale.

Malattia di Crohn

Questo medicinale contiene circa 54 mg di sodio per dose da 900 mg, equivalente al 2,7 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Se preparato con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %), la quantità di sodio apportata dal cloruro di sodio diluente varierà da 195 mg (per una sacca da 100 mL) a 726 mg (per una sacca da 250 mL), equivalente al 10-36 % della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS. Questo si aggiunge alla quantità apportata dal medicinale.

Polisorbato

Questo medicinale contiene 0,5 mg/mL di polisorbato 80 in ciascun flaconcino, che equivale a 7,5 mg per la dose di induzione per il trattamento della colite ulcerosa ed equivale a 22,5 mg per la dose di induzione per il trattamento della malattia di Crohn. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Negli studi clinici, l'uso concomitante di corticosteroidi o immunomodulatori orali non ha influenzato la sicurezza di mirikizumab.

Le analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione hanno indicato che la clearance di mirikizumab non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di 5-ASA (acido 5-aminosalicilico), corticosteroidi o immunomodulatori orali (azatioprina, 6-mercaptopurina, tioguanina e metotrexato).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 10 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mirikizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Omvoh durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se mirikizumab è escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane vengono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e che subito dopo diminuiscono a basse concentrazioni; di conseguenza, non si può escludere un rischio per il lattante durante questo breve periodo. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con Omvoh tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di mirikizumab sulla fertilità umana non è stato valutato (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Omvoh non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono infezioni del tratto respiratorio superiore (9,8 %, più frequentemente nasofaringite), cefalea (3,2 %), eruzione cutanea (1,3 %) e reazioni al sito di iniezione (10,8 %, periodo di mantenimento).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. La categoria di frequenza per ciascuna reazione si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$).

Tabella 1: reazioni avverse

MedDRA Sistema di classificazione per organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a
	Non comune	Herpes zoster
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea ^b
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione ^c
	Non comune	Reazioni in sede di infusione ^d
Esami diagnostici	Non comune	Alanino aminotransferasi aumentata
	Non comune	Aspartato aminotransferasi aumentata

^aInclude: sinusite acuta, COVID-19, rinofaringite, fastidio orofaringeo, dolore orofaringeo, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione virale del tratto respiratorio superiore.

^bInclude: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare ed eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa.

^cRiportato durante la terapia di mantenimento con mirikizumab in cui il trattamento con mirikizumab è somministrato come iniezione sottocutanea.

^dRiportato durante la terapia di induzione con mirikizumab in cui il trattamento con mirikizumab viene somministrato come infusione endovenosa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione (terapia di induzione)

Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione sono state riportate nello 0,4 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Tutte le reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione sono state riportate come non gravi.

Reazioni nel sito di iniezione (terapia di mantenimento)

Reazioni nel sito di iniezione sono state riportate nel 10,8 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Le reazioni più frequenti sono state dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione ed eritema in sede di iniezione. Questi sintomi sono stati riportati come di natura non grave, lieve e transitoria.

I risultati sopra descritti sono stati ottenuti con la formulazione originale di Omvoh. In uno studio in doppio cieco, a 2 bracci, randomizzato, a dose singola, con disegno parallelo in 60 soggetti sani che ha

confrontato mirikizumab 200 mg (2 iniezioni da 100 mg in siringa preriempita) nella formulazione originale con la formulazione riveduta, sono stati ottenuti punteggi del dolore con la scala VAS statisticamente più bassi con la formulazione riveduta (12,6) rispetto alla formulazione originale (26,1) 1 minuto dopo l'iniezione.

Alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) aumentate

Nelle prime 12 settimane, è stato riportato un aumento di ALT nello 0,6 % dei pazienti trattati con mirikizumab. L'aumento di AST è stato riportato dallo 0,4 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Tutte le reazioni avverse sono state riportate come di gravità da lieve a moderata e non gravi.

Durante tutti i periodi di trattamento con mirikizumab nel programma di sviluppo clinico nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn (inclusi i periodi di induzione e mantenimento controllati con placebo e in aperto), si sono verificati aumenti di ALT fino a valori ≥ 3 volte il limite superiore di normalità (ULN) (2,3 %), $\geq 5 \times \text{ULN}$ (0,7 %) e $\geq 10 \times \text{ULN}$ (0,2 %) e di AST fino a valori $\geq 3 \times \text{ULN}$ (2,2 %), $\geq 5 \times \text{ULN}$ (0,8 %) e $\geq 10 \times \text{ULN}$ (0,1 %) nei pazienti trattati con mirikizumab (vedere paragrafo 4.4). Questi aumenti sono stati osservati con e senza concomitanti aumenti della bilirubina totale.

Immunogenicità

Negli studi sulla colite ulcerosa, fino al 23 % dei pazienti trattati con mirikizumab, dopo 12 mesi di trattamento ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano a basso titolo e risultati positivi all'attività neutralizzante. Titoli anticorpali più elevati in circa il 2 % dei soggetti trattati con mirikizumab sono stati associati a concentrazioni sieriche inferiori di mirikizumab e ad una ridotta risposta clinica.

Nello studio sulla malattia di Crohn, il 12,7 % dei pazienti trattati con mirikizumab dopo 12 mesi di trattamento ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano a basso titolo e sono risultati positivi all'attività neutralizzante. Non è stato identificato alcun effetto clinicamente significativo degli anticorpi anti-farmaco sulla farmacocinetica o sull'efficacia di mirikizumab.

Non è stata trovata alcuna associazione tra anticorpi anti-mirikizumab e ipersensibilità o eventi correlati all'iniezione sia negli studi sulla colite ulcerosa che nella malattia di Crohn.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di mirikizumab fino a 2 400 mg per via endovenosa e fino a 500 mg per via sottocutanea sono state somministrate in studi clinici senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere iniziato immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC24

Meccanismo d'azione

Mirikizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato, anti-interleuchina-23 (anti-IL-23) che si lega selettivamente alla subunità p19 della citochina umana IL-23 e che ne inibisce l'interazione con il recettore IL-23.

L'IL-23, una citochina regolatrice, influenza la differenziazione, l'espansione e la sopravvivenza di sottogruppi di cellule T (ad es. cellule Th17 e cellule Tc17) e di sottogruppi di cellule dell'immunità innata, che rappresentano le fonti delle citochine effettrici, comprese IL-17A, IL-17F e IL-22 che guidano la malattia infiammatoria. Negli esseri umani, è stato dimostrato che il blocco selettivo di IL-23 normalizza la produzione di queste citochine.

Effetti farmacodinamici

I biomarcatori infiammatori sono stati misurati negli studi di fase 3 sulla colite ulcerosa e malattia di Crohn. Mirikizumab somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane durante il trattamento di induzione ha ridotto significativamente i livelli di calprotectina fecale e proteina C reattiva dal basale alla settimana 12. Inoltre, mirikizumab somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il trattamento di mantenimento ha mantenuto livelli significativamente ridotti di calprotectina fecale e proteina C reattiva fino a 52 settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di mirikizumab sono state valutate in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. I pazienti arruolati avevano una diagnosi confermata di colite ulcerosa da almeno 3 mesi e malattia attiva da moderata a grave, definita come un punteggio Mayo modificato da 4 a 9, incluso un sottopunteggio Mayo endoscopico ≥ 2 . I pazienti dovevano aver fallito (definito come perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza) corticosteroidi o immunomodulatori (6-mercaptopurina, azatioprina) o almeno un farmaco biologico (un antagonista del TNF α e/o vedolizumab) o tofacitinib.

LUCENT-1 è stato uno studio di induzione endovenosa con trattamento fino a 12 settimane, seguito da uno studio di mantenimento per via sottocutanea di 40 settimane randomizzato di sospensione (LUCENT-2), che consisteva in almeno 52 settimane di terapia. L'età media era di 42,5 anni. Il 7,8 % dei pazienti aveva ≥ 65 anni e l'1,0 % dei pazienti ≥ 75 anni. Il 59,8 % erano uomini; il 40,2 % erano donne. Il 53,2 % aveva una malattia attiva grave con un punteggio Mayo modificato da 7 a 9.

I risultati di efficacia presentati per LUCENT-1 e LUCENT-2 erano basati sulla lettura centralizzata di endoscopie e istologia.

LUCENT-1

LUCENT-1 ha incluso 1 162 pazienti nella popolazione di efficacia primaria. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose di 300 mg di mirikizumab tramite infusione endovenosa o placebo, alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8 con un rapporto di assegnazione del trattamento di 3:1. L'endpoint primario per lo studio di induzione è stato la percentuale di soggetti in remissione clinica [punteggio Mayo modificato (MMS) definito come: sottopunteggio della frequenza evacuativa (FE) = 0 o 1 con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale e sottopunteggio di sanguinamento rettale (SR) = 0 e sottopunteggio endoscopico (SE) = 0 o 1 (esclusa la friabilità)] alla settimana 12.

I pazienti in questi studi potevano aver ricevuto altre terapie concomitanti tra cui aminosalicilati (74,3 %), agenti immunomodulatori (24,1 % come azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) e corticosteroidi orali (39,9 %; dose giornaliera di prednisone fino a 20 mg o equivalente) a una dose stabile prima e durante il periodo di induzione. I corticosteroidi orali per protocollo sono stati ridotti gradualmente dopo l'induzione.

Della popolazione di efficacia primaria, il 57,1 % era naïve ai biologici e naïve a tofacitinib. Il 41,2 % dei pazienti aveva fallito un biologico o tofacitinib. Il 36,3 % dei pazienti aveva fallito almeno 1 precedente terapia anti-TNF, il 18,8 % aveva fallito vedolizumab e il 3,4 % dei pazienti aveva fallito tofacitinib. Il 20,1 % aveva fallito più di un biologico o tofacitinib. Un ulteriore 1,7 % aveva precedentemente ricevuto, ma non aveva fallito, un biologico o tofacitinib.

Nello studio LUCENT-1, alla settimana 12, una percentuale significativamente maggiore di pazienti era in remissione clinica nel gruppo trattato con mirikizumab rispetto al placebo (Tabella 2). Già alla settimana 2, i pazienti trattati con mirikizumab avevano ottenuto una maggiore riduzione dei punteggi parziali SR e una diminuzione dei punteggi parziali FE.

Tabella 2: Riassunto dei principali risultati di efficacia nello studio LUCENT-1 (12 settimane se non diversamente indicato)

	Placebo n = 294		Mirikizumab EV n = 868		Differenza di trattamento e IC 99.875 %
	n	%	n	%	
Remissione clinica*¹	39	13,3 %	210	24,2 %	11,1 % (3,2 %; 19,1 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	27/171	15,8 %	152/492	30,9 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/118	8,5 %	55/361	15,2 %	---
Remissione clinica alternata*²	43	14,6 %	222	25,6 %	11,1 % (3,0 %; 19,3 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	31/171	18,1 %	160/492	32,5 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/118	8,5 %	59/361	16,3 %	---
Risposta clinica*³	124	42,2 %	551	63,5 %	21,4 % (10,8 %; 32,0 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	86/171	50,3 %	345/492	70,1 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	35/118	29,7 %	197/361	54,6 %	---
Miglioramento endoscopico*⁴	62	21,1 %	315	36,3 %	15,4 % (6,3 %; 24,5 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	48/171	28,1 %	226/492	45,9 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	12/118	10,2 %	85/361	23,5 %	---

Remissione clinica sintomatica (settimana 4)*⁵	38	12,9 %	189	21,8 %	9,2 % (1,4 %; 16,9 %) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	26/171	15,2 %	120/492	24,4 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/118	8,5 %	67/361	18,6 %	---
Remissione sintomatica*⁵	82	27,9 %	395	45,5 %	17,5 % (7,5 %; 27,6 %) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	57/171	33,3 %	248/492	50,4 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	22/118	18,6 %	139/361	38,5 %	---
Miglioramento mucosale isto-endoscopico*⁶	41	13,9 %	235	27,1 %	13,4 % (5,5 %; 21,4 %) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	32/171	18,7 %	176/492	35,8 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	8/118	6,8 %	56/361	15,5 %	---
	Placebo n = 294		Mirikizumab EV n = 868		Differenza di trattamento e IC 99.875 %
	LS medio	Errore standard	LS medio	Errore standard	
Severità dell'urgenza intestinale*⁷	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47, -0,44) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; EV = endovenoso; LS = minimo quadrato (least square)

*¹ La remissione clinica si basa sul punteggio Mayo modificato (MMS) ed è definita come: sottopunteggio della frequenza evacuativa (FE) = 0 o 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale e sottopunteggio del sanguinamento rettale (SR) = 0 e sottopunteggio endoscopico (SE) = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*² La remissione clinica alternata si basa sul punteggio Mayo modificato (MMS) ed è definita come: sottopunteggio della frequenza evacuativa (FE) = 0 o 1, sottopunteggio del sanguinamento rettale (SR) = 0 e sottopunteggio endoscopico (ES) = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*³ Risposta clinica basata sull'MMS e definita come: una diminuzione dell'MMS ≥ 2 punti e una diminuzione ≥ 30 % rispetto al basale e una diminuzione ≥ 1 punto nel sottopunteggio SR rispetto al basale o un punteggio SR pari a 0 o 1

*⁴ Miglioramento endoscopico definito come: SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*⁵ Remissione sintomatica definita come: FE = 0 o FE = 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale e SR = 0

*⁶ Miglioramento isto-endoscopico della mucosa definito come il raggiungimento di entrambi: 1. miglioramento istologico, definito utilizzando il sistema di punteggio Geboes con infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione. 2. Miglioramento endoscopico, definito come SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità).

*⁷ Variazione rispetto al basale nel punteggio della scala di valutazione numerica dell'urgenza

- a) Ulteriori 5 pazienti trattati con placebo e 15 pazienti trattati con mirikizumab sono stati precedentemente esposti a un biologico o ad un JAK inibitore, ma non hanno fallito.
- b) Perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza.
- c) $p < 0,001$
- d) I risultati di mirikizumab nel sottogruppo di pazienti che hanno fallito più di un biologico o un JAK inibitore sono stati coerenti con i risultati nella popolazione complessiva.

LUCENT-2

Lo studio LUCENT-2 ha valutato 544 pazienti dei 551 pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica con mirikizumab nello studio LUCENT-1 alla settimana 12 (vedere Tabella 2). I pazienti sono stati nuovamente randomizzati in un rapporto di assegnazione del trattamento 2:1 a ricevere un regime di mantenimento sottocutaneo di 200 mg di mirikizumab o placebo ogni 4 settimane per 40 settimane (cioè 52 settimane dall'inizio della dose di induzione). L'endpoint primario per lo studio di mantenimento era la percentuale di soggetti in remissione clinica (stessa definizione di LUCENT-1) alla settimana 40. All'ingresso nello studio LUCENT-2 era necessario ridurre gradualmente i corticosteroidi per i pazienti che stavano ricevendo corticosteroidi durante lo studio LUCENT-1. Alla settimana 40, percentuali significativamente maggiori di pazienti, erano in remissione clinica nel gruppo trattato con mirikizumab rispetto al gruppo placebo (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Riassunto dei principali risultati di efficacia nello studio LUCENT-2 (settimana 40; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo n = 179		Mirikizumab SC n = 365		Differenza di trattamento e IC 95 %
	n	%	n	%	
Remissione clinica^{*1}	45	25,1 %	182	49,9 %	23,2 % (15,2 %; 31,2 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	35/114	30,7 %	118/229	51,5 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/64	15,6 %	59/128	46,1 %	---
Remissione clinica alternata^{*2}	47	26,3 %	189	51,8 %	24,1 % (16,0 %; 32,2 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	37/114	32,5 %	124/229	54,1 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/64	15,6 %	60/128	46,9 %	---
Mantenimento della remissione clinica fino alla settimana 40^{*3}	24/65	36,9 %	91/143	63,6 %	24,8 % (10,4 %; 39,2 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	22/47	46,8 %	65/104	62,5 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	2/18	11,1 %	24/36	66,7 %	---
Remissione senza corticosteroidi^{*4}	39	21,8 %	164	44,9 %	21,3 % (13,5 %; 29,1 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	30/114	26,3 %	107/229	46,7 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	9/64	14,1 %	52/128	40,6 %	---

Miglioramento endoscopico* ⁵	52	29,1%	214	58,6%	28,5% (20,2%; 36,8%)
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	39/114	34,2%	143/229	62,4%	- - -
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	13/64	20,3%	65/128	50,8%	- - -
Remissione mucosale isto-endoscopica* ⁶	39	21,8 %	158	43,3 %	19,9 % (12,1 %; 27,6 %) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	30/114	26,3 %	108/229	47,2 %	- - -
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	9/64	14,1 %	46/128	35,9 %	- - -
Remissione dell’urgenza intestinale* ⁷	43/172	25,0 %	144/336	42,9 %	18,1 % (9,8 %; 26,4 %) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	31/108	28,7 %	96/206	46,6 %	- - -
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	12/63	19,0 %	43/122	35,2 %	- - -
	Placebo n = 179		Mirikizumab SC n = 365		Differenza di trattamento e IC 95 %
	LS medio	Errore Standard	LS medio	Errore Standard	
Severità dell’urgenza intestinale* ⁸	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51; -0,61) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	- - -
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	- - -

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; SC = sottocutaneo; LS = minimo quadrato (least square)

^{*1, 2} Cfr. note a piè di pagina nella tabella 2

^{*3} La percentuale di pazienti che erano in remissione clinica alla settimana 40 tra i pazienti in remissione clinica alla settimana 12, con remissione clinica definita come: sottopunteggio della frequenza evacuativa (FE) = 0 o FE = 1 con una diminuzione ≥ 1 punto dall'induzione basale, e sottopunteggio di sanguinamento rettale (SR) = 0 e sottopunteggio endoscopico (SE) = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

^{*4} Remissione senza corticosteroidi senza intervento chirurgico, definita come: remissione clinica alla settimana 40 e remissione sintomatica alla settimana 28 e nessun uso di corticosteroidi per ≥ 12 settimane prima della settimana 40

^{*5} Miglioramento endoscopico definito come: SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

^{*6} Remissione mucosale isto-endoscopica, definita come il raggiungimento di entrambi: 1. remissione istologica, definita come sottopunteggio di Geboes pari a 0 per i gradi: 2b (neutrofili della lamina propria) e 3 (neutrofili nell'epitelio) e 4 (distruzione della cripta) e 5 (erosione o ulcerazione) e 2. Punteggio Mayo endoscopico 0 o 1 (esclusa la friabilità)

^{*7} Scala di valutazione numerica (NRS) 0 o 1 in pazienti con urgenza NRS ≥ 3 al basale nello studio LUCENT-1

^{*8} Variazione rispetto al basale nel punteggio della scala di valutazione numerica (NRS) dell'urgenza

a) Un ulteriore paziente con placebo e 8 pazienti con mirikizumab sono stati precedentemente esposti, a un biologico o JAK inibitore, ma non hanno fallito.

b) Perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza.

c) $p < 0,001$

d) I risultati di mirikizumab nel sottogruppo di pazienti che hanno fallito più di un biologico o un JAK inibitore erano coerenti con i risultati nella popolazione complessiva.

Il profilo di efficacia e sicurezza di mirikizumab è stato coerente tra i sottogruppi, ovvero età, sesso, peso corporeo, gravità dell'attività della malattia al basale e regione. L'entità dell'effetto può variare.

Alla settimana 40, una percentuale maggiore di pazienti era in risposta clinica (definita come diminuzione dell'MMS ≥ 2 punti e riduzione ≥ 30 % rispetto al basale, e una diminuzione ≥ 1 punto nel sottopunteggio SR rispetto al basale o un punteggio SR di 0 o 1) nel gruppo che ha risposto a mirikizumab ri-randomizzato a mirikizumab (80 %) rispetto al gruppo che ha risposto a mirikizumab ri-randomizzato a placebo (49 %).

Responders alla settimana 24 della fase di induzione estesa di mirikizumab (LUCENT-2)

Per i pazienti con mirikizumab che non avevano presentato una risposta alla settimana 12 dello studio LUCENT-1 e avevano ricevuto in aperto 3 dosi aggiuntive da 300 mg di mirikizumab ev ogni 4 settimane (Q4W), il 53,7% ha ottenuto una risposta clinica alla settimana 12 di LUCENT-2 e il 52,9 % dei pazienti con mirikizumab ha continuato il mantenimento ricevendo 200 mg di mirikizumab Q4W SC, e tra questi pazienti il 72,2 % ha ottenuto una risposta clinica e il 36,1 % ha raggiunto la remissione clinica alla settimana 40.

Ripristino dell'efficacia dopo perdita di risposta al mantenimento con mirikizumab (LUCENT-2)

19 pazienti che hanno manifestato una prima perdita di risposta (5,2 %) tra la settimana 12 e la 28 dello studio LUCENT-2 hanno ricevuto mirikizumab in aperto come terapia di salvataggio con 300 mg di mirikizumab Q4W IV per 3 dosi; 12 di questi pazienti (63,2 %) hanno raggiunto una risposta sintomatica e 7 pazienti (36,8 %) hanno raggiunto la remissione sintomatica dopo 12 settimane.

Normalizzazione endoscopica alla settimana 40

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come sottopunteggio endoscopico Mayo pari a 0. Alla settimana 40 dello studio LUCENT-2, la normalizzazione endoscopica è stata raggiunta in 81/365 (22,2 %) dei pazienti trattati con mirikizumab e in 24/179 (13,4 %) dei pazienti nel gruppo placebo.

Esiti istologici

Alla settimana 12 una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo mirikizumab ha raggiunto un miglioramento istologico (39,2 %) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (20,7 %). Alla settimana 40 la remissione istologica è stata osservata per più pazienti nel gruppo mirikizumab (48,5 %) rispetto al placebo (24,6 %).

Mantenimento stabile della remissione sintomatica

Il mantenimento stabile della remissione sintomatica è stato definito come la percentuale di pazienti in remissione sintomatica per almeno 7 visite su 9 dalla settimana 4 alla settimana 36 e in remissione sintomatica alla settimana 40 tra i pazienti in remissione sintomatica e risposta clinica alla settimana 12 di LUCENT-1. Alla settimana 40 dello studio LUCENT-2, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il mantenimento stabile della remissione sintomatica è stata maggiore nei pazienti trattati con mirikizumab (69,7 %) rispetto al placebo (38,4 %).

Estensione dello studio

I pazienti che hanno risposto al trattamento di induzione con mirikizumab nello studio LUCENT-1, che successivamente sono stati nuovamente randomizzati alla terapia di mantenimento con mirikizumab durante lo studio LUCENT-2 e che hanno completato 52 settimane di trattamento continuo con mirikizumab, sono entrati nello studio di estensione a lungo termine LUCENT-3 (n = 316). Dei pazienti in remissione clinica alla settimana 52 (n = 179), il 62,2 % ha mantenuto la remissione clinica, il 65,5 % ha ottenuto un miglioramento endoscopico (ovvero remissione endoscopica) e il 52,8 % ha ottenuto la remissione isto-endoscopica della mucosa (HEMR) alla settimana 212.

Qualità della vita correlata alla salute

Alla settimana 12 dello studio LUCENT-1, i pazienti trattati con mirikizumab hanno mostrato miglioramenti clinicamente rilevanti, significativamente maggiori nel punteggio totale dell'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) ($p \leq 0,001$) rispetto al placebo. La risposta IBDQ è stata definita come un miglioramento di almeno 16 punti rispetto al basale nel punteggio IBDQ e la remissione IBDQ è stata definita come un punteggio di almeno 170. Alla settimana 12 dello studio LUCENT-1, il 57,5 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha raggiunto la remissione IBDQ rispetto al 39,8 % con placebo ($p < 0,001$) e il 72,7 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha ottenuto una risposta IBDQ rispetto al 55,8 % del placebo. Nello studio LUCENT-2 alla settimana 40, il 72,3 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha raggiunto il mantenimento della remissione IBDQ rispetto al 43,0 % dei pazienti trattati con placebo e il 79,2 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha ottenuto una risposta IBDQ rispetto al 49,2 % dei pazienti trattati con placebo.

Esiti riportati dai pazienti

Nello studio LUCENT-1 sono state osservate diminuzioni della gravità dell'urgenza intestinale già alla settimana 2 nei pazienti trattati con mirikizumab. I pazienti trattati con mirikizumab hanno ottenuto una remissione significativa dell'urgenza intestinale rispetto ai pazienti nel gruppo placebo alla settimana 12 nello studio LUCENT-1 (22,1 % vs 12,3 %), e alla settimana 40 in LUCENT-2 (42,9 % vs 25 %). I pazienti trattati con mirikizumab hanno mostrato miglioramenti significativi della stanchezza già dalla settimana 2 dello studio LUCENT-1 e i miglioramenti sono stati mantenuti alla settimana 40 dello studio LUCENT-2. Già dalla settimana 4 si è verificata anche una riduzione significativamente maggiore del dolore addominale.

Ricoveri e interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa

Fino alla settimana 12 dello studio LUCENT-1, la percentuale di pazienti con ricoveri correlati alla colite ulcerosa è stata dello 0,3 % (3/868) nel gruppo mirikizumab e del 3,4 % (10/294) nel gruppo placebo. Interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa sono stati riportati nello 0,3 % (3/868) dei pazienti trattati con mirikizumab e nello 0,7 % (2/294) dei pazienti nel gruppo placebo. Non ci sono stati ricoveri correlati alla colite ulcerosa e nessun intervento chirurgico correlato alla colite ulcerosa nel braccio mirikizumab dello studio LUCENT-2.

Malattia di Crohn

L'efficacia e la sicurezza di mirikizumab sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, con placebo e con trattamento attivo, VIVID-1, in pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o erano intolleranti ai corticosteroidi, agli immunomodulatori (ad es. azatioprina, 6-mercaptopurina) o ad un trattamento biologico (ad es. antagonista del TNF α o antagonista del recettore delle integrine). Questo studio ha previsto un periodo di induzione tramite l'infusione endovenosa di mirikizumab di 12 settimane, seguito da un periodo di mantenimento tramite l'iniezione sottocutanea di mirikizumab di 40 settimane. Questo studio ha incluso anche un braccio di confronto con ustekinumab nei periodi di induzione e mantenimento.

VIVID-1

Nello studio VIVID-1, l'efficacia è stata valutata in 1065 pazienti randomizzati 6:3:2 a ricevere mirikizumab 900 mg per infusione endovenosa (ev) alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8, seguita da una dose di mantenimento di 300 mg per iniezione sottocutanea (SC) alla settimana 12 e ogni 4 settimane (Q4W) per 40 settimane, ustekinumab circa 6 mg/kg per somministrazione ev alla settimana 0 seguita da 90 mg o placebo, per somministrazione SC ogni 8 settimane (Q8W) a partire dalla settimana 8. I pazienti randomizzati a placebo al basale che hanno raggiunto risposta clinica in base al Patient Reported Outcome (PRO) alla settimana 12 (definito come una diminuzione di almeno il 30 % nella frequenza evacuativa (FE) e/o del dolore addominale (DA) senza alcun peggioramento del punteggio rispetto al basale) sono rimasti a placebo. I pazienti randomizzati a placebo al basale che non avevano raggiunto la risposta clinica in base al PRO alla settimana 12, hanno ricevuto mirikizumab 900 mg per infusione ev alla settimana 12, alla settimana 16 e alla settimana 20, seguito da una dose di mantenimento di 300 mg Q4W sc dalla settimana 24 fino alla settimana 48.

L'attività della malattia al basale è stata valutata da (1) la media giornaliera non ponderata di FE (2), la media giornaliera non ponderata del DA (compresa tra 0 e 3) e (3) con il Simple Endoscopic Score per la malattia di Crohn (SES-CD) (compreso tra 0 e 56).

La malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave è stata definita da $SF \geq 4$ e/o $AP \geq 2$ e SES-CD ≥ 7 (lettura centralizzata) per i pazienti con malattia ad interessamento sia dell'ileo che del colon isolata o ≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata. Al basale i pazienti avevano una FE mediana di 6, DA di 2 e SES-CD di 12.

I pazienti avevano un'età media di 36 anni (range da 18 a 76 anni); il 45 % erano donne e il 72 % è stato identificato come bianchi, il 25 % come asiatici, il 2 % neri e l'1 % appartenente ad altri gruppi. Ai pazienti è stato permesso di utilizzare dosi stabili di corticosteroidi, immunomodulatori (ad es. 6-mercaptopurina, azatioprina o metotrexato) e/o aminosalicilati. Al basale, il 31 % dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi orali, il 27 % con immunomodulatori e il 44 % con aminosalicilati.

Al basale, il 49 % aveva avuto una perdita di risposta, una risposta inadeguata o un'intolleranza a una o più terapie biologiche (precedente fallimento biologico); il 46 % dei pazienti aveva fallito la terapia con gli inibitori del TNF α e l'11 % aveva fallito la terapia con vedolizumab.

Gli endpoint co-primari dello studio VIVID-1 sono stati (1) la risposta clinica in base ai PRO alla settimana 12 e la risposta endoscopica alla settimana 52 rispetto a placebo e (2) la risposta clinica in base ai PRO alla settimana 12 e la remissione clinica definita dal Crohn's Disease Activity Index (CDAI) alla settimana 52; i risultati verso placebo, alla settimana 52, degli endpoints co-primari e gli endpoints secondari principali, sono forniti nella tabella 4.

Gli endpoints secondari principali alla settimana 12 rispetto al placebo sono forniti nella tabella 5.

Tabella 4. Percentuale di pazienti con malattia di Crohn che soddisfano gli endpoint di efficacia in VIVID-1 alla settimana 52

	Placebo n=199		Mirikizumab 300 mg iniezione SC ^a n=579		Differenza di trattamento rispetto al Placebo ^b (IC 99,5%)
	n	%	n	%	
Endpoints co-primari					
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e risposta endoscopica ^d alla settimana 52	18/199	9 %	220/579	38 %	29% ^e (21 %; 37 %)
Senza precedente fallimento con biologico	12/102	12 %	117/298	39 %	
Precedente fallimento con biologico ^f	6/97	6 %	103/281	37 %	
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e remissione clinica secondo CDAI ^g alla settimana 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %; 36 %)
Senza precedente fallimento con biologico	27/102	27 %	141/298	47 %	
Precedente fallimento con biologico ^f	12/97	12 %	122/281	43 %	
Endpoints aggiuntivi					
Risposta endoscopica ^d alla settimana 52	18/199 ^h	9 %	280/579	48 %	39 % ^e (31 %; 47 %)
Senza precedente fallimento con biologico	12/102 ^h	12 %	154/298	52 %	
Precedente fallimento con biologico ^f	6/97 ^h	6 %	126/281	45 %	
Remissione clinica secondo CDAI ^h alla settimana 52	39/199 ^h	20 %	313/579	54 %	35 % ^e (25 %; 44 %)
Senza precedente fallimento con biologico	27/102 ^h	27 %	169/298	57 %	
Precedente fallimento con biologico ^f	12/97 ^h	12 %	144/281	51 %	
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e remissione clinica in base ai PRO ⁱ alla settimana 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %; 36 %)
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e remissione endoscopica ^j alla settimana 52	8/199	4 %	136/579	24 %	19 % ^e (13 %; 26 %)
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e remissione clinica senza corticosteroidi secondo CDAI ^{g, k} alla settimana 52	37/199	19 %	253/579	44 %	25 % ^e (15 %; 35 %)

Abbreviazioni: DA = dolore addominale; CDAI = Indice di attività della malattia di Crohn (Crohn's Disease Activity Index); IC = intervallo di confidenza; PRO = 2 degli elementi del CDAI (FE e DA) riportati dal paziente; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; FE = frequenza evacuativa.

- a Dopo mirikizumab 900 mg come infusione ev alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8 i pazienti hanno ricevuto mirikizumab 300 mg per iniezione sc alla settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane per un massimo di ulteriori 40 settimane.
- b Per gli endpoint binari, la differenza di trattamento aggiustata si basava sul metodo Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per le covariate basali.
- c La risposta clinica in base ai PRO è definita come una riduzione di almeno il 30 % di FE e/o DA e nessuno dei due punteggi peggiore del basale.
- d La risposta endoscopica è definita come una riduzione del $\geq 50\%$ rispetto al basale del punteggio totale SES-CD, sulla base della lettura centrale.
- e $p < 0,000001$
- f Il precedente fallimento biologico include perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza a una o più terapie biologiche (ad es. antagonista del TNF α o antagonista del recettore delle integrine).
- g La remissione clinica secondo CDAI è definita come il punteggio totale CDAI < 150 .

- h La dimensione del campione placebo include tutti i pazienti randomizzati al placebo al basale. I pazienti trattati con placebo che non hanno ottenuto una risposta clinica in base ai PRO alla settimana 12 sono stati considerati non-responder alla settimana 52.
- i La remissione clinica in base ai PRO è definita come SF ≤ 3 e non peggiore del basale (secondo la Bristol Stool Scale Category 6 o 7) e DA ≤ 1 e non peggiore del basale.
- j La remissione endoscopica è definita come il punteggio totale SES-CD ≤ 4 e una riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale e nessun punteggio parziale > 1 in nessuna variabile individuale, basata sulla lettura centrale.
- k Senza corticosteroidi è definito come pazienti che sono stati liberi da corticosteroidi dalla settimana 40 alla settimana 52.

Remissione dell'urgenza intestinale

Durante VIVID-1 la remissione dell'urgenza intestinale è stata valutata con una scala di valutazione numerica dell'urgenza (NRS) da 0 a 10. Una percentuale maggiore di pazienti, con un punteggio medio settimanale NRS di urgenza al basale ≥ 3 trattati con mirikizumab rispetto al placebo, ha ottenuto una risposta in base ai PRO alla settimana 12 e un punteggio medio settimanale NRS di urgenza di ≤ 2 alla settimana 52 (33 % contro 11 %).

Tabella 5. Percentuale di pazienti con malattia di Crohn che soddisfano gli endpoint di efficacia in VIVID -1 alla settimana 12

Endpoint	Placebo n=199		Mirikizumab 900 mg infusione ev ^a n=579		Differenza di trattamento dal Placebo ^b (IC 99,5%)
	n	%	n	%	
Risposta clinica in base ai PRO^c	103/199	52 %	409/579	71 %	19 % ^e (8 %; 30 %)
Remissione clinica definita in base a CDAI^g	50/199	25 %	218/579	38 %	12 % ^f (2 %; 23 %)
Risposta Endoscopica^d	25/199	13 %	188/579	32 %	20 % ^e (11 %; 28 %)
Remissione Endoscopica^j	14/199	7 %	102/579	18 %	11 % ^f (4 %; 17 %)
Cambiamento rispetto al basale del FACIT-fatigue^h	LS Medio	ES	LS Medio	ES	
	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^f (1,2; 5,2)

Abbreviazioni: FACIT-fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue;

LS medio = Media dei minimi quadrati; ES = Errore Standard; altri vedere la tabella 4 sopra.

a Settimane 0, 4, 8

b vedere tabella 4. Anche la nota h sottostante.

c, d, e, g, j vedere tabella 4

f p-value $< 0,005$

h Per la variazione rispetto al basale della FACIT-fatigue, le LS medie e la differenza di trattamento si sono basate sul modello ANCOVA aggiustato per la FACIT-fatigue al basale e altre covariate. Al basale, i valori medi di FACIT-fatigue erano simili tra i gruppi di trattamento e variavano da 32,3 a 31,5.

Miglioramenti nella remissione clinica secondo CDAI sono stati osservati già alla settimana 4 in una percentuale maggiore di pazienti trattati con mirikizumab rispetto al placebo.

Nei pazienti trattati con mirikizumab, sono state osservate riduzioni del dolore addominale già alla settimana 4 e della frequenza delle feci già alla settimana 6, rispetto al placebo.

Il profilo di efficacia e sicurezza di mirikizumab è risultato coerente in tutti i sottogruppi, cioè età, sesso, peso corporeo, gravità dell'attività della malattia al basale e regione. La dimensione dell'effetto può variare.

Braccio comparatore attivo

Alla settimana 52, mirikizumab ha dimostrato non inferiorità (margine pre-specificato del -10 %) rispetto a ustekinumab in remissione clinica secondo CDAI (mirikizumab 54 %; ustekinumab 48 %). La

superiorità rispetto a ustekinumab nella risposta endoscopica alla settimana 52 non è stata raggiunta (mirikizumab 48 %, ustekinumab 46 %).

Esito istologico

In tutti e cinque i segmenti intestinali, il 44 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha raggiunto l'endpoint composito della risposta clinica secondo i PRO alla settimana 12 e la risposta istologica alla settimana 52, rispetto al 16 % dei pazienti trattati con placebo. La risposta istologica alla settimana 52 è stata raggiunta dal 58 % dei pazienti rispetto al 49 % dei pazienti trattati con ustekinumab.

Estensione dello studio

I pazienti che hanno completato lo studio VIVID-1 fino alla settimana 52 erano idonei a continuare il trattamento nello studio di estensione a lungo termine VIVID-2. Tra i pazienti dello studio VIVID-1 in risposta evidenziata dall'esame endoscopico che hanno raggiunto anche la remissione clinica secondo il punteggio CDAI alla settimana 52 e sono entrati nello studio VIVID-2 (n = 191), il 78,1 % ha mantenuto sia la risposta combinata endoscopica che la remissione clinica secondo il punteggio CDAI alla settimana 104 proseguendo il trattamento continuativo con mirikizumab.

Qualità della vita correlata alla salute

Alla settimana 12, la variazione del punteggio del questionario sulle malattie infiammatorie intestinali (IBDQ) è stata 36,9 per mirikizumab e 17,4 per il placebo; la risposta e la remissione dell'IBDQ sono state raggiunte nel 69 % e nel 52 % dei pazienti trattati con mirikizumab, rispetto al 45 % e al 28 % rispettivamente nei pazienti trattati con placebo. Questi miglioramenti sono stati mantenuti alla settimana 52.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Omvoh in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della colite ulcerosa e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non vi è stato alcun accumulo apparente nella concentrazione sierica di mirikizumab nel tempo quando somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane.

Esposizione

Colite ulcerosa

La C_{max} media (coefficiente di variazione in %) e l'area sotto la curva (AUC) dopo la terapia di induzione (300 mg ogni 4 settimane somministrati mediante infusione endovenosa) nei pazienti con colite ulcerosa erano rispettivamente 99,7 µg/mL (22,7 %) e 538 µg*giorno/mL (34,4 %). La C_{max} media (CV%) e l'AUC dopo la terapia di mantenimento (200 mg ogni 4 settimane mediante iniezione sottocutanea) erano rispettivamente di 10,1 µg/mL (52,1 %) e 160 µg*giorno/mL (57,6 %) .

Malattia di Crohn

La C_{max} media (coefficiente di variazione in %) e l'area sotto la curva (AUC) dopo la somministrazione della dose di induzione (900 mg ogni 4 settimane somministrati per infusione endovenosa), nei pazienti con malattia di Crohn sono state rispettivamente di 332 µg/mL (20,6 %) e 1820 µg*giorno/mL (38,1 %). La C_{max} media (CV %) e l'AUC dopo la somministrazione della dose di mantenimento (300 mg ogni 4 settimane mediante iniezione sottocutanea) sono state rispettivamente di 13,6 µg/mL (48,1 %) e 220 µg*die/mL (55,9 %).

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea di mirikizumab per la colite ulcerosa, il Tmax mediano (range) è stato 5 (3,08-6,75) giorni dopo la somministrazione e la biodisponibilità assoluta media geometrica (CV%) è stata del 44 % (34 %).

Dopo la somministrazione sottocutanea di mirikizumab per la malattia di Crohn, il Tmax mediano (range) è stato 5 (da 3 a 6,83) giorni dopo la somministrazione e la biodisponibilità assoluta media geometrica (CV%) è stata del 36,3% (31%).

La posizione del sito di iniezione non ha influenzato in modo significativo l'assorbimento di mirikizumab.

Distribuzione

La media geometrica del volume totale di distribuzione è stata di 4,83 L (21 %) nei pazienti con colite ulcerosa e 4,40 L (14 %) nei pazienti con malattia di Crohn.

Biotrasformazione

Mirikizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato e dovrebbe essere degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche nello stesso modo delle IgG endogene.

Eliminazione

Nei pazienti con colite ulcerosa nell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media geometrica (CV %) è stata di 0,0229 L/ora (34 %) e l'emivita media geometrica è stata di circa 9,3 giorni (40 %). Nei pazienti con malattia di Crohn la clearance media geometrica (CV %) è stata di 0,0202 L/ora (38 %) e l'emivita media geometrica (CV %) è di circa 9,3 giorni (26 %). La clearance è indipendente dalla dose.

Proporzionalità della dose

Mirikizumab ha mostrato una farmacocinetica lineare con un aumento proporzionale alla dose dell'esposizione in un intervallo di dosi da 5 a 2 400 mg somministrato per infusione endovenosa o in un intervallo di dosi da 120 a 400 mg somministrato come iniezione sottocutanea in pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn o in volontari sani.

Popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che età, sesso, peso o etnia non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di mirikizumab (vedere anche paragrafo 4.8, "immunogenicità"). Tra i 1 362 soggetti con colite ulcerosa esposti a mirikizumab negli studi di Fase 2 e Fase 3, 99 (7,3 %) pazienti avevano 65 anni o più e 11 (0,8 %) pazienti avevano 75 anni o più.

Compromissione renale o epatica

Non sono stati condotti studi specifici di farmacologia clinica per valutare gli effetti dell'insufficienza renale ed epatica sulla farmacocinetica di mirikizumab.

Nei pazienti con colite ulcerosa, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina (intervallo da 36,2 a 291 mL/min) o la bilirubina totale (intervallo da 1,5 a 29 µmol/L) non ha influenzato la farmacocinetica di mirikizumab.

Nei pazienti con malattia di Crohn, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina (intervallo da 26,5 a 269 mL/min) o la bilirubina totale (intervallo da 1,5 a 36 µmol/L) non hanno influenzato la farmacocinetica di mirikizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Carcinogenesi / mutagenesi

Non sono stati condotti studi preclinici per valutare la potenziale carcinogenicità o mutagenicità di mirikizumab.

Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti sul peso degli organi riproduttivi o istopatologici nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature che hanno ricevuto mirikizumab una volta alla settimana per 26 settimane, a una dose di 100 mg/kg (almeno 20 volte la dose di mantenimento nell'uomo).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Mannitolo (E 421)
Citrato di sodio diidrato (E 331)
Acido citrico, anidro (E 330)
Cloruro di sodio
Polisorbato 80 (E 433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

OmvoH non deve essere somministrato in concomitanza nella stessa linea intravenosa con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per la soluzione per infusione diluita preparata con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) o di glucosio al 5 % per 96 ore, a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C di cui non più di 10 ore sono consentite a temperatura non refrigerata che non ecceda i 25°C, a partire dal momento della perforazione del flaconcino.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Tenere la soluzione diluita lontana da fonti dirette di calore o luce.
Non congelare la soluzione diluita.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaoncino chiuso

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare

Tenere il flaoncino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 ml di concentrato in un flaoncino di vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma clorobutilica, sigillo in alluminio e flip top in polipropilene.

Confezioni da 1 flaoncino e 3 flaoncini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare Omvoh che è stato congelato

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Diluizione prima dell'infusione endovenosa

1. Ogni flaoncino è solo monouso.
2. Preparare la soluzione per infusione utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata.
3. Ispezionare il contenuto del flaoncino. Il concentrato deve essere limpido, da incolore a leggermente giallo e privo di particelle visibili. Altrimenti, deve essere scartato.
4. Preparare la sacca per infusione per il trattamento della colite ulcerosa o della malattia di Crohn come specificato di seguito. Si noti che ci sono istruzioni e volumi unici specificati per ogni indicazione.

Colite ulcerosa: un flacone da 15 mL (300 mg)

Prelevare 15 mL del flaoncino di mirikizumab (300 mg) utilizzando un ago di dimensioni adeguate (si consiglia un calibro da 18 a 21) e trasferirlo nella sacca per infusione. Se somministrato per il trattamento della colite ulcerosa, il concentrato deve essere diluito solo in sacche per infusione (dimensioni della sacca comprese tra 50 e 250 mL) contenenti una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) o una soluzione iniettabile di glucosio al 5 %. La concentrazione finale dopo la diluizione è compresa tra circa 1,1 mg/mL e circa 4,6 mg/mL.

Malattia di Crohn: tre flaoncini da 15 mL; volume totale = 45 mL (900 mg)

Innanzitutto, prelevare ed eliminare 45 mL di diluente dalla sacca per infusione.

Successivamente, prelevare 15 mL da ciascuno dei tre flaconi di mirikizumab (900 mg) e trasferirli nella sacca per infusione utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate (si raccomanda un calibro da 18 a 21). Se somministrato per il trattamento della malattia di Crohn, il concentrato deve essere diluito solo in sacche per infusione (dimensioni della sacca comprese tra 100 e 250 mL) contenenti una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) o una soluzione iniettabile di glucosio al 5 %.

La concentrazione finale dopo la diluizione è compresa tra circa 3,6 mg/mL e circa 9 mg/mL.

5. Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare. Non agitare la sacca preparata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1736/001
EU/1/23/1736/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09 luglio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 100 mg di mirikizumab in 1 mL di soluzione.

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 100 mg di mirikizumab in 1 mL di soluzione.

OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 200 mg di mirikizumab in 2 mL di soluzione.

OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 200 mg di mirikizumab in 2 mL di soluzione.

Mirikizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante, nelle cellule delle ovaie del criceto cinese (CHO)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

La soluzione è limpida e da incolore a leggermente gialla con un pH di circa 5,5 e un'osmolarità di circa 300 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colite Ulcerosa

OmvoH è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

Malattia di Crohn

OmvoH è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale è destinato all'uso sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della colite ulcerosa o della malattia di Crohn.

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile ed OmvoH 200 mg soluzione iniettabile devono essere usati solo per le dosi di mantenimento sottocutanee.

Posologia

Colite ulcerosa

Il regime posologico raccomandato di mirikizumab prevede 2 parti.

Dose di induzione

La dose di induzione è di 300 mg per infusione endovenosa per almeno 30 minuti alle settimane 0, 4 e 8. (Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di OmvoH 300 mg concentrato per soluzione per infusione, paragrafo 4.2.)

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è di 200 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il completamento della dose di induzione. Può essere somministrata sia come due siringhe preriempite o penne preriempite da 100 mg ciascuna, sia come una siringa preriempita o una penna preriempita da 200 mg.

I pazienti devono essere valutati dopo la terapia di induzione di 12 settimane e, se vi è una risposta terapeutica adeguata, devono passare alla terapia di mantenimento. Per i pazienti che non ottengono un adeguato beneficio terapeutico alla settimana 12 della terapia di induzione, mirikizumab 300 mg per infusione endovenosa può essere continuato alle settimane 12, 16 e 20 (terapia di induzione estesa). Se si ottiene un beneficio terapeutico con la terapia endovenosa aggiuntiva, i pazienti possono iniziare la terapia di mantenimento sottocutanea di mirikizumab (200 mg) ogni 4 settimane, a partire dalla settimana 24. Mirikizumab deve essere interrotto nei pazienti che, entro la settimana 24, non mostrano evidenza di beneficio terapeutico alla terapia di induzione estesa.

I pazienti con perdita della risposta terapeutica durante il trattamento di mantenimento possono ricevere 300 mg di mirikizumab per infusione endovenosa ogni 4 settimane, per un totale di 3 dosi (re-induzione). Se si ottiene un beneficio clinico da questa terapia endovenosa aggiuntiva, i pazienti possono riprendere la somministrazione sottocutanea di mirikizumab ogni 4 settimane. L'efficacia e la sicurezza della terapia di reinduzione ripetuta non sono state valutate.

Dose dimenticata

Nel caso sia dimenticata una dose, istruire i pazienti ad effettuare l'iniezione non appena possibile. Da quel momento in poi, riprendere la somministrazione della dose ogni 4 settimane.

Malattia di Crohn

Il regime posologico raccomandato di mirikizumab prevede 2 parti.

Dose di induzione

La dose di induzione è di 900 mg (3 flaconcini da 300 mg ciascuno) per infusione ev per almeno 90 minuti alle settimane 0, 4 e 8.

(Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Omvoh 300 mg concentrato per soluzione per infusione, paragrafo 4.2.)

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è di 300 mg (cioè una siringa o penna preriempita da 100 mg e una siringa o penna preriempita da 200 mg) mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il completamento della somministrazione di induzione.

Le iniezioni possono essere somministrate in qualsiasi ordine.

Deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna evidenza di beneficio terapeutico entro la settimana 24.

Dose dimenticata

Nel caso venga dimenticata una dose, istruire i pazienti ad effettuare l'iniezione non appena possibile. Da quel momento in poi, riprendere la somministrazione della dose ogni 4 settimane.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Ci sono informazioni limitate in soggetti di età ≥ 75 anni.

Compromissione renale o epatica

Omvoh non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Generalmente non si prevede che queste condizioni abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Omvoh nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste un uso rilevante di Omvoh nei bambini di età inferiore a 2 anni per l'indicazione della colite ulcerosa o malattia di Crohn.

Modo di somministrazione

Solo per iniezione sottocutanea.

I siti di iniezione includono addome, coscia ed la parte posteriore del braccio. Dopo l'addestramento alla tecnica di iniezione sottocutanea, un paziente può autoiniettarsi mirikizumab.

I pazienti devono essere istruiti ad effettuare l'iniezione ogni volta in una posizione diversa. Ad esempio, se la prima iniezione è stata nell'addome, la seconda iniezione, per somministrare una dose piena, può essere effettuata in un'altra zona dell'addome.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive clinicamente rilevanti (tubercolosi attiva).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazione di ipersensibilità

Negli studi clinici sono state riportate reazioni di ipersensibilità. La maggior parte delle reazioni sono state lievi o moderate, le reazioni gravi sono state non comuni (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica una reazione di ipersensibilità grave, inclusa l'anafilassi, mirikizumab deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Infezioni

Mirikizumab può aumentare il rischio di infezioni severe (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con mirikizumab non deve essere iniziato nei pazienti con un'infezione attiva clinicamente importante fino a quando l'infezione non si risolve o non viene adeguatamente trattata (vedere paragrafo 4.3). I rischi e benefici del trattamento devono essere considerati prima di iniziare l'uso di mirikizumab nei pazienti con un'infezione cronica o una storia di infezione ricorrente. I pazienti devono essere istruiti a consultare un medico se si manifestano segni o sintomi di infezione acuta o cronica clinicamente importante. Se si sviluppa un'infezione grave, deve essere presa in considerazione l'interruzione di mirikizumab fino alla risoluzione dell'infezione.

Valutazione pre-trattamento della tubercolosi

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per l'infezione tubercolare (TB). I pazienti che ricevono mirikizumab devono essere monitorati per segni e sintomi di TB attiva durante e dopo il trattamento. La terapia anti-TB deve essere presa in considerazione prima di iniziare il trattamento nei pazienti con una storia passata di TB latente o attiva nei quali non è possibile confermare un adeguato ciclo di trattamento.

Innalzamento degli enzimi epatici

In pazienti trattati con mirikizumab negli studi clinici, si sono verificati casi di danno epatico indotto da farmaco (incluso un caso che soddisfa i criteri della Legge di Hy). Gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere valutati al basale e mensilmente durante l'induzione (incluso il periodo esteso di induzione, se applicabile). Successivamente, gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere monitorati (ogni 1 – 4 mesi) secondo la pratica standard per la gestione del paziente e come clinicamente indicato. Se si osservano aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) o dell'aspartato aminotransferasi (AST) e si sospetta un danno epatico indotto da farmaco, mirikizumab deve essere interrotto fino a quando questa diagnosi non viene esclusa.

Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con mirikizumab, si deve prendere in considerazione il completamento di tutte le vaccinazioni appropriate in accordo alle linee guida attuali sull'immunizzazione. Evitare l'uso di vaccini vivi nei pazienti trattati con mirikizumab. Non sono disponibili dati sulla risposta ai vaccini vivi o non vivi.

Eccipienti con effetto noto

Sodio

Colite ulcerosa

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per una dose di 200 mg, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Malattia di Crohn

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 300 mg, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Polisorbato

Questo medicinale contiene 0,3 mg/mL di polisorbato 80 in ciascuna penna o siringa, che equivale a 0,6 mg per la dose di mantenimento per il trattamento della colite ulcerosa ed equivale a 0,9 mg per la dose di mantenimento per il trattamento della malattia di Crohn. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Negli studi clinici, l'uso concomitante di corticosteroidi o immunomodulatori orali non ha influenzato la sicurezza di mirikizumab.

Le analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione hanno indicato che la clearance di mirikizumab non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di 5-ASA (acido 5-aminosalicilico), corticosteroidi o immunomodulatori orali (azatioprina, 6-mercaptopurina, tioguanina e metotrexato).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 10 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mirikizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Omvoh durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se mirikizumab è escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane vengono escluse nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e che subito dopo diminuiscono a basse concentrazioni; di conseguenza, non si può escludere un rischio per il lattante durante questo breve periodo. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con Omvoh tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di mirikizumab sulla fertilità umana non è stato valutato (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Omvoh non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono infezioni del tratto respiratorio superiore (9,8 %, nasofaringite più frequente), cefalea (3,2 %), rash (1,3 %) e reazioni al sito di iniezione (10,8 %, periodo di mantenimento).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. La categoria di frequenza per ciascuna reazione si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$).

Tabella 1: reazioni avverse

MedDRA Sistema di classificazione per organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a
	Non comune	Herpes zoster
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea ^b
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione ^c
	Non comune	Reazioni in sede di infusione ^d
Esami diagnostici	Non comune	Alanina aminotransferasi aumentata
	Non comune	Aspartato aminotransferasi aumentata

^a Include: sinusite acuta, COVID-19, rinofaringite, fastidio orofaringeo, dolore orofaringeo, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione virale del tratto respiratorio superiore.

^b Include: rash, rash maculare, eruzione cutanea maculo-papulare ed eruzione cutanea papulare e eruzione cutanea pruriginosa.

^c Riportato durante la terapia di mantenimento con mirikizumab in cui il trattamento con mirikizumab è somministrato come iniezione sottocutanea.

^d Riportato durante la terapia di induzione con mirikizumab in cui il trattamento con mirikizumab viene somministrato come infusione endovenosa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione (terapia di induzione)

Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione sono state riportate nello 0,4 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Tutte le reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione sono state riportate come non gravi.

Reazioni nel sito di iniezione (terapia di mantenimento)

Reazioni nel sito di iniezione sono state riportate nel 10,8 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Le reazioni più frequenti sono state dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione ed eritema in sede di iniezione. Questi sintomi sono stati riportati come di natura non grave, lieve e transitoria.

I risultati sopra descritti sono stati ottenuti con la formulazione originale di Omvoh. In uno studio in doppio cieco, a 2 bracci, randomizzato, a dose singola, con disegno parallelo in 60 soggetti sani che ha

confrontato mirikizumab 200 mg (2 iniezioni da 100 mg/mL in siringa preriempita) nella formulazione originale con la formulazione riveduta, sono stati ottenuti punteggi del dolore con la scala VAS statisticamente più bassi con la formulazione riveduta (12,6) rispetto alla formulazione originale (26,1) 1 minuto dopo l'iniezione.

Alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) aumentate

Nelle prime 12 settimane, è stato riportato un aumento di ALT nello 0,6 % dei pazienti trattati con mirikizumab. L'aumento di AST è stato riportato dallo 0,4 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Tutte le reazioni avverse sono state riportate come di gravità da lieve a moderata e non gravi.

Durante tutti i periodi di trattamento con mirikizumab nel programma di sviluppo clinico della colite ulcerosa e nella malattia di Crohn (inclusi i periodi di induzione e mantenimento controllati con placebo e in aperto), si sono verificati aumenti di ALT fino a valori ≥ 3 volte il limite superiore di normalità (ULN) (2,3 %), $\geq 5 \times \text{ULN}$ (0,7 %) e $\geq 10 \times \text{ULN}$ (0,2 %) e di AST fino a valori $\geq 3 \times \text{ULN}$ (2,2 %), $\geq 5 \times \text{ULN}$ (0,8 %) e $\geq 10 \times \text{ULN}$ (0,1 %) nei pazienti trattati con mirikizumab (vedere paragrafo 4.4). Questi aumenti sono stati osservati con e senza concomitanti aumenti della bilirubina totale.

Immunogenicità

Negli studi sulla colite ulcerosa, fino al 23 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco dopo 12 mesi di trattamento, la maggior parte dei quali erano a basso titolo e risultati positivi all'attività neutralizzante. Titoli anticorpali più elevati in circa il 2 % dei soggetti trattati con mirikizumab sono stati associati a concentrazioni sieriche inferiori di mirikizumab e ad una ridotta risposta clinica. Nello studio sulla malattia di Crohn, il 12,7 % dei pazienti trattati con mirikizumab dopo 12 mesi di trattamento ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano a basso titolo e sono risultati positivi all'attività neutralizzante. Non è stato identificato alcun effetto clinicamente significativo degli anticorpi anti-farmaco sulla farmacocinetica o sull'efficacia di mirikizumab.

Non è stata trovata alcuna associazione tra anticorpi anti mirikizumab e ipersensibilità o eventi correlati all'iniezione sia negli studi sulla colite ulcerosa che nella malattia di Crohn.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di mirikizumab fino a 2 400 mg per via endovenosa e fino a 500 mg per via sottocutanea sono state somministrate in studi clinici senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere iniziato immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC24

Meccanismo d'azione

Mirikizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato, anti-interleuchina-23 (anti-IL-23) che si lega selettivamente alla subunità p19 della citochina umana IL-23 e che ne inibisce l'interazione con il recettore IL-23.

L'IL-23, una citochina regolatrice, influenza la differenziazione, l'espansione e la sopravvivenza di sottogruppi di cellule T (ad es. cellule Th17 e cellule Tc17) e di sottogruppi di cellule dell'immunità innata, che rappresentano le fonti delle citochine effettrici, comprese IL-17A, IL-17F e IL-22 che guidano la malattia infiammatoria. Negli esseri umani, è stato dimostrato che il blocco selettivo di IL-23 normalizza la produzione di queste citochine.

Effetti farmacodinamici

I biomarcatori infiammatori sono stati misurati negli studi di fase 3 sulla colite ulcerosa e malattia di Crohn. Mirikizumab somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane durante il trattamento di induzione ha ridotto significativamente i livelli di calprotectina fecale e proteina C reattiva dal basale alla settimana 12. Inoltre, mirikizumab somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il trattamento di mantenimento ha mantenuto livelli significativamente ridotti di calprotectina fecale e proteina C reattiva fino a 52 settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di mirikizumab sono state valutate in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. I pazienti arruolati avevano una diagnosi confermata di colite ulcerosa da almeno 3 mesi e malattia attiva da moderata a grave, definita come un punteggio Mayo modificato da 4 a 9, incluso un sottopunteggio Mayo endoscopico ≥ 2 . I pazienti dovevano aver fallito (definito come perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza) corticosteroidi o immunomodulatori (6 mercaptopurina, azatioprina) o almeno un farmaco biologico (un antagonista del TNF α e/o vedolizumab) o tofacitinib.

LUCENT-1 è stato uno studio di induzione endovenosa con un trattamento fino a 12 settimane, seguito da uno studio di mantenimento per via sottocutanea di 40 settimane randomizzato di sospensione (LUCENT-2), che rappresentava almeno 52 settimane di terapia. L'età media era di 42,5 anni. Il 7,8 % dei pazienti aveva ≥ 65 anni e l'1,0 % dei pazienti ≥ 75 anni. Il 59,8 % erano uomini; il 40,2 % erano donne. Il 53,2 % aveva una malattia gravemente attiva con un punteggio Mayo modificato da 7 a 9.

I risultati di efficacia presentati per LUCENT-1 e LUCENT-2 erano basati sulla lettura centralizzata di endoscopie e istologia.

LUCENT-1

LUCENT-1 ha incluso 1 162 pazienti nella popolazione di efficacia primaria. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose di 300 mg di mirikizumab tramite infusione endovenosa o placebo, alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8 con un rapporto di assegnazione del trattamento di 3:1. L'endpoint primario per lo studio di induzione è stato la percentuale di soggetti in remissione clinica [punteggio Mayo modificato (MMS) definito come: sottopunteggio della frequenza evacuativa (FE) = 0 o 1 con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale e sottopunteggio di sanguinamento rettale (SR) = 0 e sottopunteggio endoscopico (SE) = 0 o 1 (esclusa la friabilità)] alla settimana 12.

I pazienti in questi studi potevano aver ricevuto altre terapie concomitanti tra cui aminosalicilati (74,3 %), agenti immunomodulatori (24,1 % come azatioprina, 6 mercaptopurina o metotrexato) e corticosteroidi orali (39,9 %; dose giornaliera di prednisone fino a 20 mg o equivalente) a una dose stabile prima e durante il periodo di induzione. I corticosteroidi orali per protocollo sono stati ridotti gradualmente dopo l'induzione.

Della popolazione di efficacia primaria, il 57,1 % era naïve ai biologici e naïve al tofacitinib. Il 41,2 % dei pazienti aveva fallito un biologico o tofacitinib. Il 36,3 % dei pazienti aveva fallito almeno 1 precedente terapia anti-TNF, il 18,8 % aveva fallito vedolizumab e il 3,4 % dei pazienti aveva fallito tofacitinib. Il 20,1 % aveva fallito più di un biologico o tofacitinib. Un ulteriore 1,7 % aveva precedentemente ricevuto, ma non aveva fallito, un biologico o tofacitinib.

Nello studio LUCENT-1, alla settimana 12, una percentuale significativamente maggiore di pazienti era in remissione clinica nel gruppo trattato con mirikizumab rispetto al placebo (Tabella 2). Già alla settimana 2, i pazienti trattati con mirikizumab hanno ottenuto una maggiore riduzione dei punteggi parziali SR e una diminuzione dei punteggi parziali FE.

Tabella 2: Riassunto dei principali risultati di efficacia nello studio LUCENT-1 (12 settimane se non diversamente indicato)

	Placebo n = 294		Mirikizumab EV n = 868		Differenza di trattamento e IC 99.875 %
	n	%	n	%	
Remissione clinica*¹	39	13,3 %	210	24,2 %	11,1 % (3,2 %; 19,1 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	27/171	15,8 %	152/492	30,9 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/118	8,5 %	55/361	15,2 %	---
Remissione clinica alternata*²	43	14,6 %	222	25,6 %	11,1 % (3,0 %; 19,3 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	31/171	18,1 %	160/492	32,5 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/118	8,5 %	59/361	16,3 %	---
Risposta clinica*³	124	42,2 %	551	63,5 %	21,4 % (10,8 %; 32,0 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	86/171	50,3 %	345/492	70,1 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	35/118	29,7 %	197/361	54,6 %	---
Miglioramento endoscopico*⁴	62	21,1 %	315	36,3 %	15,4 % (6,3 %; 24,5 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	48/171	28,1 %	226/492	45,9 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	12/118	10,2 %	85/361	23,5 %	---
Remissione clinica sintomatica (settimana 4)*⁵	38	12,9 %	189	21,8 %	9,2 % (1,4 %; 16,9 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	26/171	15,2 %	120/492	24,4 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/118	8,5 %	67/361	18,6 %	---
Remissione sintomatica*⁵	82	27,9 %	395	45,5 %	17,5 % (7,5 %; 27,6 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	57/171	33,3 %	248/492	50,4 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	22/118	18,6 %	139/361	38,5 %	---

Miglioramento mucosale isto-endoscopico * ⁶	41	13.9 %	235	27.1 %	13.4 % (5.5 %; 21.4 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	32/171	18,7 %	176/492	35,8 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	8/118	6,8 %	56/361	15,5 %	---
	Placebo n = 294		Mirikizumab EV n = 868		Differenza di trattamento e IC 99.875 %
	LS medio	Errore standard	LS medio	Errore standard	
Severità dell'urgenza intestinale * ⁷	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47; -0,44)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; EV = endovenoso; LS = minimo quadrato (least square)

*¹ La remissione clinica si basa sul punteggio Mayo modificato (MMS) ed è definita come: sottopunteggio della frequenza evacuativa (FE) = 0 o 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale e sottopunteggio del sanguinamento rettale (SR) = 0 e sottopunteggio parziale (SE) = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*² La remissione clinica alternata si basa sul punteggio Mayo modificato (MMS) ed è definita come: punteggio secondario della frequenza evacuativa (FE) = 0 o 1, sottopunteggio del sanguinamento rettale (SR) = 0 e sottopunteggio endoscopico (ES) = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*³ Risposta clinica basata sull'MMS e definita come: una diminuzione dell'MMS ≥ 2 punti e una diminuzione $\geq 30\%$ rispetto al basale e una diminuzione ≥ 1 punto nel sottopunteggio SR rispetto al basale o un punteggio SR pari a 0 o 1

*⁴ Miglioramento endoscopico definito come: SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*⁵ Remissione sintomatica definita come: FE = 0 o FE = 1 con una diminuzione ≥ 1 punto rispetto al basale e SR = 0

*⁶ Miglioramento isto-endoscopico della mucosa definito come il raggiungimento di entrambi: 1. miglioramento istologico, definito utilizzando il sistema di punteggio Geboes con infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione. 2. Miglioramento endoscopico, definito come SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità).

*⁷ Variazione rispetto al basale nel punteggio della scala di valutazione numerica dell'urgenza

a) Altri 5 pazienti trattati con placebo e 15 pazienti trattati con mirikizumab sono stati precedentemente esposti a un biologico o un JAK inibitore, ma non hanno fallito.

b) Perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza.

c) $p < 0,001$

d) I risultati di mirikizumab nel sottogruppo di pazienti che hanno fallito più di un biologico o un JAK inibitore sono stati coerenti con i risultati nella popolazione complessiva.

LUCENT-2

Lo studio LUCENT-2 ha valutato 544 pazienti dei 551 pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica con mirikizumab nello studio LUCENT-1 alla settimana 12 (vedere Tabella 2). I pazienti sono stati nuovamente randomizzati in un rapporto di assegnazione del trattamento 2:1 per ricevere un regime di mantenimento sottocutaneo di 200 mg di mirikizumab o placebo ogni 4 settimane per 40 settimane (cioè 52 settimane dall'inizio della dose di induzione). L'endpoint primario per lo studio di mantenimento era la percentuale di soggetti in remissione clinica (stessa definizione di LUCENT-1) alla settimana 40. All'ingresso dello studio LUCENT-2 era necessario ridurre gradualmente i corticosteroidi per i pazienti che stavano ricevendo corticosteroidi durante lo studio LUCENT-1. Alla settimana 40, percentuali

significativamente maggiori di pazienti, erano in remissione clinica nel gruppo trattato con mirikizumab rispetto al gruppo placebo (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Riassunto dei principali risultati di efficacia nello studio LUCENT-2 (settimana 40; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo n = 179		Mirikizumab SC n = 365		Differenza di trattamento e IC 95 %
	n	%	n	%	
Remissione clinica*¹	45	25,1 %	182	49,9 %	23,2 % (15,2 %; 31,2 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	35/114	30,7 %	118/229	51,5 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/64	15,6 %	59/128	46,1 %	---
Remissione clinica alternata*²	47	26,3 %	189	51,8 %	24,1 % (16,0 %; 32,2 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	37/114	32,5 %	124/229	54,1 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	10/64	15,6 %	60/128	46,9 %	---
Mantenimento della remissione clinica alla settimana 40 *³	24/65	36,9 %	91/143	63,6 %	24,8 % (10,4 %; 39,2 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	22/47	46,8 %	65/104	62,5 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	2/18	11,1 %	24/36	66,7 %	---
Remissione senza corticosteroidi *⁴	39	21,8 %	164	44,9 %	21,3 % (13,5 %; 29,1 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	30/114	26,3 %	107/229	46,7 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	9/64	14,1 %	52/128	40,6 %	---
Miglioramento endoscopico *⁵	52	29,1 %	214	58,6 %	28,5 % (20,2 %; 36,8 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	39/114	34,2 %	143/229	62,4 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	13/64	20,3 %	65/128	50,8 %	---
Remissione mucosale isto- endoscopica*⁶	39	21,8 %	158	43,3 %	19,9 % (12,1 %; 27,6 %)°
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	30/114	26,3 %	108/229	47,2 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	9/64	14,1 %	46/128	35,9 %	---

Remissione dell'urgenza intestinale* ⁷	43/172	25,0 %	144/336	42,9 %	18,1 % (9,8 %; 26,4 %) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	31/108	28,7 %	96/206	46,6 %	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	12/63	19,0 %	43/122	35,2 %	---
	Placebo n = 179		Mirikizumab SC n = 365		Differenza di trattamento e IC 95 %
	LS medio	Errore Standard	LS medio	Errore Standard	
Severità dell'urgenza intestinale* ⁸	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51; -0,61) ^c
Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Pazienti che avevano fallito ^b almeno un biologico o un JAK-inibitore ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; SC = sottocutaneo; LS = minimo quadrato (least square)

*^{1, 2} Cfr. note a piè di pagina nella tabella 2

*³ La percentuale di pazienti che erano in remissione clinica alla settimana 40 tra i pazienti in remissione clinica alla settimana 12, con remissione clinica definita come: sottopunteggio della frequenza evacuativa (FE) = 0 o FE = 1 con una diminuzione ≥ 1 punto dall'induzione basale, e sottopunteggio di sanguinamento rettale (SR) = 0 e sottopunteggio endoscopico (SE) = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*⁴ Remissione senza corticosteroidi senza intervento chirurgico, definita come: remissione clinica alla settimana 40 e remissione sintomatica alla settimana 28 e nessun uso di corticosteroidi per ≥ 12 settimane prima della settimana 40

*⁵ Miglioramento endoscopico definito come: SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*⁶ Remissione mucosale isto-endoscopica, definita come il raggiungimento di entrambi: 1. remissione istologica, definita come sottopunteggio di Geboes pari a 0 per i gradi: 2b (neutrofili della lamina propria) e 3 (neutrofili nell'epitelio) e 4 (distruzione della cripta) e 5 (erosione o ulcerazione) e 2. Punteggio endoscopico Mayo 0 o 1 (esclusa la friabilità)

*⁷ Scala di valutazione numerica (NRS) 0 o 1 in pazienti con urgenza NRS ≥ 3 al basale nello studio LUCENT-1

*⁸ Variazione rispetto al basale nel punteggio della scala di valutazione numerica (NRS) dell'urgenza
a) Un ulteriore paziente con placebo e 8 pazienti con mirikizumab sono stati precedentemente esposti a un biologico o un JAK inibitore, ma non hanno fallito.

b) Perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza.

c) $p < 0,001$

d) I risultati di mirikizumab nel sottogruppo di pazienti che hanno fallito più di un biologico o un JAK inibitore erano coerenti con i risultati nella popolazione complessiva.

Il profilo di efficacia e sicurezza di mirikizumab è stato coerente tra i sottogruppi, ovvero età, sesso, peso corporeo, gravità dell'attività della malattia al basale e regione. L'entità dell'effetto può variare.

Alla settimana 40, una percentuale maggiore di pazienti era in risposta clinica (definita come diminuzione dell'MMS ≥ 2 punti e riduzione $\geq 30\%$ rispetto al basale, e una diminuzione di ≥ 1 punto nel sottopunteggio SR rispetto al basale o un punteggio SR di 0 o 1) nel gruppo che ha risposto a mirikizumab ri-randomizzato a mirikizumab (80 %) rispetto al gruppo che ha risposto a mirikizumab ri-randomizzato a placebo (49 %).

Responder alla settimana 24 della fase di induzione estesa di mirikizumab (LUCENT-2)

Per i pazienti con mirikizumab che non avevano presentato una risposta alla settimana 12 di LUCENT-1 e avevano ricevuto 3 dosi aggiuntive in aperto da 300 mg di mirikizumab ev ogni 4 settimane (Q4W), il 53,7 % ha ottenuto una risposta clinica alla settimana 12 di LUCENT-2 e il 52,9 % dei pazienti con mirikizumab ha continuato il mantenimento ricevendo 200 mg di mirikizumab Q4W SC, e tra questi pazienti il 72,2 % ha ottenuto una risposta clinica e il 36,1 % ha raggiunto la remissione clinica alla settimana 40.

Ripristino dell'efficacia dopo perdita di risposta al mantenimento con mirikizumab (LUCENT-2)

19 pazienti che hanno manifestato una prima perdita di risposta (5,2 %) tra la settimana 12 e la 28 dello studio LUCENT-2 hanno ricevuto mirikizumab in aperto come terapia di salvataggio con 300 mg di mirikizumab Q4W IV per 3 dosi; 12 di questi pazienti (63,2 %) hanno raggiunto una risposta sintomatica e 7 pazienti (36,8 %) hanno raggiunto la remissione sintomatica dopo 12 settimane.

Normalizzazione endoscopica alla settimana 40

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come sottopunteggio endoscopico Mayo pari a 0. Alla settimana 40 dello studio LUCENT-2, la normalizzazione endoscopica è stata raggiunta in 81/365 (22,2 %) dei pazienti trattati con mirikizumab e in 24/179 (13,4 %) dei pazienti nel gruppo placebo.

Esiti istologici

Alla settimana 12 una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo mirikizumab ha raggiunto un miglioramento istologico (39,2 %) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (20,7 %). Alla settimana 40 la remissione istologica è stata osservata per più pazienti nel gruppo mirikizumab (48,5 %) rispetto al placebo (24,6 %).

Mantenimento stabile della remissione sintomatica

Il mantenimento stabile della remissione sintomatica è stato definito come la percentuale di pazienti in remissione sintomatica per almeno 7 visite su 9 dalla settimana 4 alla settimana 36 e in remissione sintomatica alla settimana 40 tra i pazienti in remissione sintomatica e risposta clinica alla settimana 12 di LUCENT-1. Alla settimana 40 dello studio LUCENT-2, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il mantenimento stabile della remissione sintomatica è stata maggiore nei pazienti trattati con mirikizumab (69,7 %) rispetto al placebo (38,4 %).

Estensione dello studio

I pazienti che hanno risposto al trattamento di induzione con mirikizumab nello studio LUCENT-1, che successivamente sono stati nuovamente randomizzati alla terapia di mantenimento con mirikizumab durante lo studio LUCENT-2 e che hanno completato 52 settimane di trattamento continuo con mirikizumab, sono entrati nello studio di estensione a lungo termine LUCENT-3 (n = 316). Dei pazienti in remissione clinica alla settimana 52 (n = 179), il 62,2 % ha mantenuto la remissione clinica, il 65,5 % ha ottenuto un miglioramento endoscopico (ovvero remissione endoscopica) e il 52,8 % ha ottenuto la remissione isto-endoscopica della mucosa (HEMR) alla settimana 212.

Qualità della vita correlata alla salute

Alla settimana 12 dello studio LUCENT-1, i pazienti trattati con mirikizumab hanno mostrato miglioramenti clinicamente rilevanti significativamente maggiori nel punteggio totale dell'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) ($p \leq 0,001$) rispetto al placebo. La risposta IBDQ è stata definita come un miglioramento di almeno 16 punti rispetto al basale nel punteggio IBDQ e la remissione IBDQ è stata definita come un punteggio di almeno 170. Alla settimana 12 dello studio LUCENT-1, il 57,5 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha raggiunto la remissione IBDQ rispetto al 39,8% con placebo ($p < 0,001$) e il 72,7 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha ottenuto una risposta IBDQ rispetto al 55,8 % del placebo. Nello studio LUCENT-2 alla settimana 40, il 72,3 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha raggiunto il mantenimento della remissione IBDQ rispetto al 43,0 % dei pazienti trattati con placebo e il 79,2 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha ottenuto una risposta IBDQ rispetto al 49,2 % dei pazienti trattati con placebo.

Esiti riportati dai pazienti

Nello studio LUCENT-1 sono state osservate diminuzioni della gravità dell'urgenza intestinale già alla settimana 2 nei pazienti trattati con mirikizumab. I pazienti trattati con mirikizumab hanno ottenuto una remissione significativa dell'urgenza intestinale rispetto ai pazienti nel gruppo placebo alla settimana 12 nello studio LUCENT-1 (22,1 % vs 12,3 %), e alla settimana 40 in LUCENT-2 (42,9 % vs 25 %). I pazienti trattati con mirikizumab hanno mostrato miglioramenti significativi della stanchezza già alla settimana 2 dello studio LUCENT-1 e i miglioramenti sono stati mantenuti alla settimana 40 dello studio LUCENT-2. Già dalla settimana 4 si è verificata anche una riduzione significativamente maggiore del dolore addominale.

Ricoveri e interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa

Fino alla settimana 12 dello studio LUCENT-1, la percentuale di pazienti con ricoveri correlati alla colite ulcerosa è stata dello 0,3 % (3/868) nel gruppo mirikizumab e del 3,4 % (10/294) nel gruppo placebo. Interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa sono stati riportati nello 0,3 % (3/868) dei pazienti trattati con mirikizumab e nello 0,7 % (2/294) dei pazienti nel gruppo placebo. Non ci sono stati ricoveri correlati alla colite ulcerosa e nessun intervento chirurgico correlato alla colite ulcerosa nel braccio mirikizumab dello studio LUCENT-2.

Malattia di Crohn

L'efficacia e la sicurezza di mirikizumab sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, con placebo e con trattamento attivo, VIVID-1, in pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o erano intolleranti ai corticosteroidi, agli immunomodulatori (ad es. azatioprina, 6-mercaptopurina) o ad un trattamento biologico (ad es. antagonista del TNF α o antagonista del recettore delle integrine). Questo studio ha previsto un periodo di induzione tramite l'infusione endovenosa di mirikizumab di 12 settimane, seguito da un periodo di mantenimento tramite l'iniezione sottocutanea di mirikizumab di 40 settimane. Questo studio ha incluso anche un braccio di confronto con ustekinumab nei periodi di induzione e mantenimento.

VIVID-1

Nello studio VIVID-1, l'efficacia è stata valutata in 1065 pazienti randomizzati 6:3:2 a ricevere mirikizumab 900 mg per infusione endovenosa (ev) alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8, seguita da una dose di mantenimento di 300 mg per iniezione sottocutanea (SC) alla settimana 12 e ogni 4 settimane (Q4W) per 40 settimane, ustekinumab circa 6 mg/kg per somministrazione ev alla settimana 0 seguita da 90 mg o placebo, per somministrazione SC ogni 8 settimane (Q8W) a partire dalla settimana 8. I pazienti randomizzati a placebo al basale che hanno raggiunto risposta clinica in base al Patient Reported Outcome (PRO) alla settimana 12 (definito come una diminuzione di almeno il 30% nella frequenza evacuativa (FE) e/o del dolore addominale (DA) senza alcun peggioramento del punteggio rispetto al basale) sono rimasti a placebo. I pazienti randomizzati a placebo al basale che non avevano raggiunto la risposta clinica in base al PRO alla settimana 12, hanno ricevuto mirikizumab 900 mg per infusione ev alla settimana 12, alla settimana 16 e alla settimana 20, seguito da una dose di mantenimento di 300 mg Q4W sc dalla settimana 24 fino alla settimana 48.

L'attività della malattia al basale è stata valutata da (1) la media giornaliera non ponderata di FE (2), la media giornaliera non ponderata del DA (compresa tra 0 e 3) e (3) con il Simple Endoscopic Score per la malattia di Crohn (SES-CD) (compreso tra 0 e 56).

La malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave è stata definita da SF ≥ 4 e/o AP ≥ 2 e SES-CD ≥ 7 (lettura centralizzata) per i pazienti con malattia ad interessamento sia dell'ileo che del colon isolata o ≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata. Al basale i pazienti avevano una FE mediana di 6, DA di 2 e SES-CD di 12.

I pazienti avevano un'età media di 36 anni (range da 18 a 76 anni); il 45 % erano donne e il 72 % è stato identificato come bianchi, il 25 % asiatici, il 2 % neri e l'1 % come appartenente ad altri gruppi. Ai pazienti è stato permesso di utilizzare dosi stabili di corticosteroidi, immunomodulatori (ad es. 6-

mercatopurina, azatioprina o metotrexato) e/o aminosalicilati. Al basale, il 31 % dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi orali, il 27 % con immunomodulatori e il 44 % con aminosalicilati.

Al basale, il 49 % aveva avuto una perdita di risposta, una risposta inadeguata o un'intolleranza a una o più terapie biologiche (precedente fallimento biologico); il 46 % dei pazienti aveva fallito la terapia con gli inibitori del TNF α e l'11 % aveva fallito la terapia con vedolizumab.

Gli endpoint co-primari dello studio VIVID-1 sono stati (1) la risposta clinica in base ai PRO alla settimana 12 e la risposta endoscopica alla settimana 52 rispetto a placebo e (2) la risposta clinica in base ai PRO alla settimana 12 e la remissione clinica definita dal Crohn's Disease Activity Index (CDAI) alla settimana 52; i risultati verso placebo, alla settimana 52, degli endpoints co-primari e gli endpoints secondari principali, sono forniti nella tabella 4.

Gli endpoints secondari principali alla settimana 12 rispetto al placebo sono forniti nella tabella 5.

Tabella 4. Percentuale di pazienti con malattia di Crohn che soddisfano gli endpoint di efficacia in VIVID-1 alla settimana 52

	Placebo n=199		Mirikizumab 300 mg iniezione SC ^a n=579		Differenza di trattamento rispetto al Placebo ^b (IC 99,5%)
	n	%	n	%	
Endpoints co-primari					
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e risposta endoscopica ^d alla settimana 52	18/199	9 %	220/579	38 %	29% ^e (21 %; 37 %)
Senza precedente fallimento con biologico	12/102	12 %	117/298	39 %	
Precedente fallimento con biologico ^f	6/97	6 %	103/281	37 %	
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e remissione clinica secondo CDAI ^g alla settimana 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %; 36 %)
Senza precedente fallimento con biologico	27/102	27 %	141/298	47 %	
Precedente fallimento con biologico ^f	12/97	12 %	122/281	43 %	
Endpoints aggiuntivi					
Risposta endoscopica ^d alla settimana 52	18/199 ^h	9 %	280/579	48 %	39 % ^e (31 %; 47 %)
Senza precedente fallimento con biologico	12/102 ^h	12 %	154/298	52 %	
Precedente fallimento con biologico ^f	6/97 ^h	6 %	126/281	45 %	
Remissione clinica secondo CDAI ^h alla settimana 52	39/199 ^h	20 %	313/579	54 %	35 % ^e (25 %; 44 %)
Senza precedente fallimento con biologico	27/102 ^h	27 %	169/298	57 %	
Precedente fallimento con biologico ^f	12/97 ^h	12 %	144/281	51 %	
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e remissione clinica in base ai PRO ⁱ alla settimana 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %; 36 %)
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e remissione endoscopica ^j alla settimana 52	8/199	4 %	136/579	24 %	19 % ^e (13 %; 26 %)
Risposta clinica in base ai PRO ^c alla settimana 12 e remissione clinica senza corticosteroidi secondo CDAI ^{g, k} alla settimana 52	37/199	19 %	253/579	44 %	25 % ^e (15 %; 35 %)

Abbreviazioni: DA = dolore addominale; CDAI = Indice di attività della malattia di Crohn (Crohn's Disease Activity Index); IC = intervallo di confidenza; PRO = 2 degli elementi del CDAI (FE e DA) riportati dal paziente; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; FE = frequenza evacuativa.

- a Dopo mirikizumab 900 mg come infusione ev alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8 i pazienti hanno ricevuto mirikizumab 300 mg per iniezione sc alla settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane per un massimo di ulteriori 40 settimane.
- b Per gli endpoint binari, la differenza di trattamento aggiustata si basava sul metodo Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per le covariate basali.
- c La risposta clinica in base ai PRO è definita come una riduzione di almeno il 30 % di FE e/o DA e nessuno dei due punteggi è peggiore del basale.
- d La risposta endoscopica è definita come una riduzione del $\geq 50\%$ rispetto al basale del punteggio totale SES-CD, sulla base della lettura centrale.
- e $p < 0,000001$
- f Il precedente fallimento biologico include perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza a una o più terapie biologiche (ad es. antagonista del TNF α o antagonista del recettore delle integrine).
- g La remissione clinica secondo CDAI è definita come il punteggio totale CDAI < 150 .
- h La dimensione del campione placebo include tutti i pazienti randomizzati al placebo al basale. I pazienti trattati con placebo che non hanno ottenuto una risposta clinica in base ai PRO alla settimana 12 sono stati considerati non-responder alla settimana 52.
- i La remissione clinica in base ai PRO è definita come SF ≤ 3 e non peggiore del basale (secondo la Bristol Stool Scale Category 6 o 7) e DA ≤ 1 e non peggiore del basale.
- j La remissione endoscopica è definita come il punteggio totale SES-CD ≤ 4 e una riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale e nessun punteggio parziale > 1 in nessuna variabile individuale, basata sulla lettura centrale.
- k Senza corticosteroidi è definito come pazienti che sono stati liberi da corticosteroidi dalla settimana 40 alla settimana 52.

Remissione dell'urgenza intestinale

Durante VIVID-1 la remissione dell'urgenza intestinale è stata valutata con una scala di valutazione numerica dell'urgenza (NRS) da 0 a 10. Una percentuale maggiore di pazienti, con un punteggio medio settimanale NRS di urgenza al basale ≥ 3 trattati con mirikizumab rispetto al placebo, ha ottenuto una risposta in base ai PRO alla settimana 12 e un punteggio medio settimanale NRS di urgenza di ≤ 2 alla settimana 52 (33 % contro 11 %).

Tabella 5. Percentuale di pazienti con malattia di Crohn che soddisfano gli endpoint di efficacia in VIVID -1 alla settimana 12

Endpoint	Placebo n=199		Mirikizumab 900 mg infusione ev ^a n=579		Differenza di trattamento dal Placebo ^b (IC 99,5 %)
	n	%	n	%	
Risposta clinica in base ai PRO^c	103/199	52 %	409/579	71 %	19 % ^e (8 %; 30 %)
Remissione clinica definita in base a CDAI^g	50/199	25 %	218/579	38 %	12 % ^f (2 %; 23 %)
Risposta Endoscopica^d	25/199	13 %	188/579	32 %	20 % ^e (11 %; 28 %)
Remissione Endoscopica^j	14/199	7 %	102/579	18 %	11 % ^f (4 %; 17 %)
Cambiamento rispetto al basale del FACIT-fatigue^h	LS Medio	ES	LS Medio	ES	
	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^f (1,2; 5,2)

Abbreviazioni: FACIT-fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue;

LS medio = Media dei minimi quadrati; ES = Errore Standard; altri vedere la tabella 4 sopra.

a Settimane 0, 4, 8

b vedere tabella 4. Anche la nota h sottostante.

c, d, e, g, j vedere tabella 4

f p-value $< 0,005$

h Per la variazione rispetto al basale della FACIT-fatigue, le LS medie e la differenza di trattamento si sono basate sul modello ANCOVA aggiustato per la FACIT-fatigue al basale e altre covariate. Al basale, i valori medi di FACIT-fatigue erano simili tra i gruppi di trattamento e variavano da 32,3 a 31,5.

Miglioramenti nella remissione clinica secondo CDAI sono stati osservati già alla settimana 4 in una percentuale maggiore di pazienti trattati con mirikizumab rispetto al placebo.

Nei pazienti trattati con mirikizumab, sono state osservate riduzioni del dolore addominale già alla settimana 4 e della frequenza delle feci già alla settimana 6, rispetto al placebo.

Il profilo di efficacia e sicurezza di mirikizumab è risultato coerente in tutti i sottogruppi, cioè età, sesso, peso corporeo, gravità dell'attività della malattia al basale e regione. La dimensione dell'effetto può variare.

Braccio comparatore attivo

Alla settimana 52, mirikizumab ha dimostrato non inferiorità (margine pre-specificato del -10 %) rispetto a ustekinumab in remissione clinica secondo CDAI (mirikizumab 54 %; ustekinumab 48 %). La superiorità rispetto a ustekinumab nella risposta endoscopica alla settimana 52 non è stata raggiunta (mirikizumab 48 %, ustekinumab 46 %).

Esito istologico

In tutti e cinque i segmenti intestinali, il 44 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha raggiunto l'endpoint composito della risposta clinica secondo i PRO alla settimana 12 e la risposta istologica alla settimana 52, rispetto al 16 % dei pazienti trattati con placebo. La risposta istologica alla settimana 52 è stata raggiunta dal 58 % dei pazienti rispetto al 49 % dei pazienti trattati con ustekinumab.

Estensione dello studio

I pazienti che hanno completato lo studio VIVID-1 fino alla settimana 52 erano idonei a continuare il trattamento nello studio di estensione a lungo termine VIVID-2. Tra i pazienti dello studio VIVID-1 in risposta evidenziata dall'esame endoscopico e che hanno raggiunto anche la remissione clinica secondo il punteggio CDAI alla settimana 52 e sono entrati nello studio VIVID-2 (n 191), il 78,1 % ha mantenuto sia la risposta combinata endoscopica che la remissione clinica secondo il punteggio CDAI alla settimana 104 proseguendo il trattamento continuativo con mirikizumab.

Qualità della vita correlata alla salute

Alla settimana 12, la variazione del punteggio del questionario sulle malattie infiammatorie intestinali (IBDQ) è stata 36,9 per mirikizumab e 17,4 per il placebo; la risposta e la remissione dell'IBDQ sono state raggiunte nel 69 % e nel 52 % dei pazienti trattati con mirikizumab, rispetto al 45 % e al 28 % rispettivamente nei pazienti trattati con placebo. Questi miglioramenti sono stati mantenuti alla settimana 52.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Omvoh in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della colite ulcerosa e della malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non vi è stato alcun accumulo apparente nella concentrazione sierica di mirikizumab nel tempo quando somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane.

Esposizione

Colite ulcerosa

La C_{max} media (coefficiente di variazione in %) e l'area sotto la curva (AUC) dopo la terapia di induzione (300 mg ogni 4 settimane somministrati mediante infusione endovenosa) nei pazienti con colite ulcerosa erano rispettivamente 99,7 µg/mL (22,7 %) e 538 µg*giorno/mL (34,4 %). La C_{max}

media (CV%) e l'AUC dopo la terapia di mantenimento (200 mg ogni 4 settimane mediante iniezione sottocutanea) erano rispettivamente di 10,1 µg/ml (52,1 %) e 160 µg*giorno/mL (57,6 %) .

Malattia di Crohn

La C_{max} media (coefficiente di variazione in %) e l'area sotto la curva (AUC) dopo la somministrazione della dose di induzione (900 mg ogni 4 settimane somministrati per infusione endovenosa), nei pazienti con malattia di Crohn sono state rispettivamente di 332 µg/mL (20,6%) e 1820 µg*giorno/mL (38,1 %). La C_{max} media (CV %) e l'AUC dopo la somministrazione della dose di mantenimento (300 mg ogni 4 settimane mediante iniezione sottocutanea) sono state rispettivamente di 13,6 µg/mL (48,1 %) e 220 µg*giorno/mL (55,9 %).

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea di mirikizumab per la colite ulcerosa, il Tmax mediano (range) è stato 5 (3,08-6,75) giorni dopo la somministrazione e la biodisponibilità assoluta media geometrica (CV %) è stata del 44 % (34 %).

Dopo la somministrazione sottocutanea di mirikizumab per la malattia di Crohn, il Tmax mediano (range) è stato 5 (da 3 a 6,83) giorni dopo la somministrazione e la biodisponibilità assoluta media geometrica (CV %) è stata del 36,3 % (31 %).

La posizione del sito di iniezione non ha influenzato in modo significativo l'assorbimento di mirikizumab.

Distribuzione

La media geometrica del volume totale di distribuzione è stata di 4,83 L (21 %) nei pazienti con colite ulcerosa e 4,40 L (14 %) nei pazienti con malattia di Crohn.

Biotrasformazione

Mirikizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato e dovrebbe essere degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche allo stesso modo delle IgG endogene.

Eliminazione

Nei pazienti con colite ulcerosa nell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media geometrica (CV %) è stata di 0,0229 L/ora (34 %) e l'emivita geometrica media è di circa 9,3 giorni (40 %). Nei pazienti con malattia di Crohn, la clearance media geometrica (CV %) è stata di 0,0202 L/ora (38 %) e l'emivita media geometrica (CV %) è di circa 9,3 giorni (26 %). La clearance è indipendente dalla dose.

Proporzionalità della dose

Mirikizumab ha mostrato una farmacocinetica lineare con un aumento proporzionale alla dose dell'esposizione in un intervallo di dosi da 5 a 2 400 mg somministrato per infusione endovenosa o in un intervallo di dosi da 120 a 400 mg somministrato come iniezione sottocutanea in pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn o in volontari sani.

Popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che età, sesso, peso o etnia non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di mirikizumab (vedere anche paragrafo 4.8, "immunogenicità"). Tra i 1.362 soggetti con colite ulcerosa esposti a mirikizumab negli studi di Fase 2 e Fase 3, 99 (7,3%) pazienti avevano 65 anni o più e 11 (0,8 %) pazienti avevano 75 anni o più.

Compromissione renale o epatica

Non sono stati condotti studi specifici di farmacologia clinica per valutare gli effetti dell'insufficienza renale ed epatica sulla farmacocinetica di mirikizumab.

Nei pazienti con colite ulcerosa, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina (intervallo da 36,2 a 291 mL/min) o la bilirubina totale (intervallo da 1,5 a 29 µmol/L) non ha influenzato la farmacocinetica di mirikizumab.

Nei pazienti con malattia di Crohn, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina (intervallo da 26,5 a 269 mL/min) o la bilirubina totale (intervallo da 1,5 a 36 µmol/L) non hanno influenzato la farmacocinetica di mirikizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Carcinogenesi / mutagenesi

Non sono stati condotti studi preclinici per valutare la potenziale carcinogenicità o mutagenicità di mirikizumab.

Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti sul peso degli organi riproduttivi o istopatologici nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature che hanno ricevuto mirikizumab una volta alla settimana per 26 settimane, a una dose di 100 mg/kg (almeno 20 volte la dose di mantenimento nell'uomo).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina monoclorigrato
Cloruro di sodio
Mannitolo (E421)
Polisorbato 80 (E 433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

OmvoH può essere conservato non refrigerato per un massimo di 2 settimane a una temperatura non superiore a 30°C.

Se queste condizioni vengono superate, OmvoH deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni per il trattamento della colite ulcerosa

Omvoh 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo I.

La siringa è racchiusa in una siringa monouso, monodose con stantuffo in gomma bromobutilica.

Confezioni:

- confezioni da 2 siringhe preriempite
- confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Omvoh 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo I.

La siringa è racchiusa in una penna monouso, monodose con stantuffo in gomma bromobutilica.

Confezioni:

- confezioni da 2 penne preriempite
- confezione multipla contenente 4 (2 confezioni da 2) penne preriempite.
- confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Omvoh 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo I.

La siringa è racchiusa in una siringa monouso, monodose con stantuffo in gomma bromobutilica.

Confezioni:

- confezioni da 1 siringa preriempita
- confezione multipla contenente 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Omvoh 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo I.

La siringa è racchiusa in una penna monouso, monodose con stantuffo in gomma bromobutilica.

Confezioni:

- confezioni da 1 penna preriempita
- confezione multipla contenente 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Confezioni per il trattamento della malattia di Crohn

Omvoh 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita e Omvoh 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringhe preriempite con 1 mL e 2 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo I.

Ogni siringa è racchiusa in una siringa monodose, monouso con stantuffo in gomma bromobutilica..

Confezioni:

- confezioni da 2 siringhe preriempite (1 siringa preriempita da 100 mg e 1 siringa preriempita da 200 mg)
- confezioni multiple contenenti 6 siringhe preriempite (3 confezioni da 1 siringa preriempita da 100 mg e 1 siringa preriempita da 200 mg ciascuna).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita e 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Penne preriempite con 1 mL e 2 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo I.
Ogni siringa è racchiusa in una penna monodose, monouso con stantuffo in gomma bromobutilica.

Confezioni:

- confezioni da 2 penne preriempite (1 penna preriempita da 100 mg e 1 penna preriempita da 200 mg)
- confezioni multiple contenenti 6 penne preriempite (3 confezioni da 1 penna preriempita da 100 mg e 1 penna preriempita da 200 mg ciascuna).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso. OmvoH non deve essere usato se compaiono particelle o se la soluzione è torbida e/o chiaramente marrone.

Non utilizzare OmvoH che è stato congelato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/23/1736/002
EU/1/23/1736/003

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/23/1736/004

EU/1/23/1736/005

EU/1/23/1736/006

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita e OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/23/1736/007

EU/1/23/1736/008

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita e OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/23/1736/009

EU/1/23/1736/010

OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/23/1736/012

EU/1/23/1736/013

OmvoH 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/23/1736/014

EU/1/23/1736/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09 luglio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.