

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OmvoH 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mg mirikizumabu w 15 ml roztworu (20 mg/ml).

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) końcowe stężenie wynosi od około 1,2 mg/ml do około 6 mg/ml.

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) w technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera około 60 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Koncentrat jest przezroczystym i bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem o pH około 5,5 i osmolarności około 300 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy OmvoH jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. OmvoH 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy stosować wyłącznie w dawce indukcyjnej.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania mirikizumabu składa się z 2 części.

Dawka indukcyjna

Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8.

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego.

Schemat dawkowania w przypadku podawania podskórnego, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Omvoh 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i Omvoh 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Pacjenci powinni być oceniani po 12-tygodniowym dawkowaniu indukcyjnym, a w przypadku wystąpienia dostatecznej odpowiedzi na leczenie należy przejść do dawkowania podtrzymującego. U pacjentów, którzy nie osiągną dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12. tygodnia leczenia indukcyjnego, można kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożylniej w tygodniach 12., 16. i 20. (przedłużone leczenie indukcyjne). Jeśli dodatkowe leczenie dożylnie przyniesie korzyści terapeutyczne, pacjenci mogą rozpocząć podskórne leczenie podtrzymujące mirikizumabem (200 mg) co 4 tygodnie, od tygodnia 24. Mirikizumab należy odstawić u pacjentów, u których nie odnotowano korzyści terapeutycznych z przedłużonego leczenia indukcyjnego do tygodnia 24.

Pacjenci, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki (ponowna indukcja). Jeśli ta dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, pacjenci mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania ponownej indukcji.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Omvoh w tej grupie pacjentów. Na ogół nie oczekuje się, aby te stany medyczne miały znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Omvoh u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego Omvoh u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe we wskazaniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Sposób podawania

Omvoh 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podanie rozcieńczonego roztworu

- Zestaw do podania dożylnego (linia infuzyjna) powinien być podłączony do przygotowanego worka do podania dożylnego, a linia powinna być napełniona roztworem dożylnym. Infuzję należy podawać przez co najmniej 30 minut.
- Aby zagwarantować podanie pełnej dawki, na zakończenie infuzji należy przepłukać linię infuzyjną 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań.

Płukanie powinno odbywać się z taką samą szybkością jak podawanie produktu leczniczego Omvoh. Czas potrzebny na wypłukanie roztworu Omvoh z linii infuzyjnej należy dodać do co najmniej 30-minutowego czasu infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Znaczące klinicznie aktywne infekcje (czynna gruźlica).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a ciężkie reakcje występowały niezbyt często (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, należy natychmiast przerwać podawanie mirikizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

Mirikizumab może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.8). Nie należy rozpoczynać leczenia mirikizumabem u pacjentów ze znaczącymi klinicznie aktywnymi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi lub nie będzie odpowiednio leczone (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami lub z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z leczeniem. Pacjentom należy zalecić zasięgnięcie porady lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów znaczącego klinicznie ostrego lub przewlekłego zakażenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć odstawienie mirikizumabu do czasu ustąpienia zakażenia.

Ocena pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać pod kątem zakażenia gruźlicą (TB). Pacjentów otrzymujących mirikizumab należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. U pacjentów z gruźlicą utajoną lub aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia, należy rozważyć włączenie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U pacjentów otrzymujących mirikizumab w badaniu klinicznym odnotowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (w tym jeden przypadek spełniający kryteria zasady Hy). Należy oznaczyć stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc podczas indukcji (w tym wydłużony okres indukcji, jeśli dotyczy). Następnie należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny (co 1-4 miesiące) zgodnie ze standardową praktyką postępowania z pacjentami i stosownie do wskazań klinicznych. W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie mirikizumabu do czasu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia profilaktyczne

Przed rozpoczęciem leczenia mirikizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich szczepień profilaktycznych zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych. U pacjentów leczonych mirikizumabem należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane (zabite) drobnoustroje.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 60 mg sodu w dawce 300 mg, co odpowiada 3% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

W przypadku rozcieńczenia leku w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) ilość sodu dostarczonego przez rozcieńczalnik (chlorek sodu) będzie wynosić od 177 mg (dla worka o pojemności 50 ml) do 885 mg (dla worka o pojemności 250 ml), co odpowiada 9-44% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia. Jest to dodatkowa ilość w stosunku do ilości pochodzącej z produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednoczesne przyjmowanie kortykosteroidów lub doustnych leków immunomodulujących nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania mirikizumabu.

Populacyjne analizy danych farmakokinetycznych wykazały, że jednoczesne podawanie 5-ASA (kwasu 5-aminosalicylowego), kortykosteroidów lub doustnych leków immunomodulacyjnych (azatiopryny, merkaptopuryny, tioguaniny lub metotreksatu) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie miało wpływu na klirens mirikizumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 10 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania mirikizumabu u kobiet w ciąży jest ograniczona. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Omvoh w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mirikizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo jest, że ludzka IgG jest przenika do mleka ludzkiego w ciągu kilku pierwszych dni po porodzie, ale wkrótce po tym jej stężenie zmniejsza się do małych wartości; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią w tym krótkim okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Omvoh, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu mirikizumabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Omvoh nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (7,9%, najczęściej zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), bóle głowy (3,3%), wysypka (1,1%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (8,7%, leczenie podtrzymujące).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane leku odnotowane w badaniach klinicznych (Tabela 1) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych określa się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
	Niezbyt często	Półpasiec
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^c
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu infuzji ^d
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

^a Obejmuje: ostre zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b Obejmuje: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą oraz wysypkę grudkową i wysypkę świądową.

^c Zgłoszono w badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego mirikizumabem, w którym podawano mirikizumab we wstrzyknięciach podskórnych.

^d Zgłoszono w badaniu dotyczącym leczenia indukcyjnego mirikizumabem, w którym podawano mirikizumab w infuzji dożylniej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją (LUCENT-1, tygodnie 1-12)

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją zgłaszano u 0,4% pacjentów leczonych mirikizumabem. Wszystkie reakcje nadwrażliwości związane z infuzją zgłaszano jako nieciężkie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (LUCENT-2, tygodnie 12-52)

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 8,7% pacjentów leczonych mirikizumabem. Najczęstszymi reakcjami były ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia i rumień w miejscu wstrzyknięcia. Objawy te zgłaszano jako nieciężkie, łagodne i przemijające.

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)

W ciągu pierwszych 12 tygodni (LUCENT-1) zgłaszano zwiększenie aktywności ALAT u 0,4% pacjentów leczonych mirikizumabem. Zwiększenie aktywności AspAT zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych mirikizumabem. Wszystkie działania niepożądane zgłaszano jako nieciężkie, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

We wszystkich okresach leczenia mirikizumabem w programie badań klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (w tym w kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą otwartej próby okresach indukcji i leczenia podtrzymującego) stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT do ≥ 3 x górna granicy normy (GGN) (2,0%), ≥ 5 x GGN (0,7%) i ≥ 10 x GGN (0,2%) oraz zwiększenie aktywności AspAT do ≥ 3 x GGN (2,1%), ≥ 5 x GGN (1,1%) i ≥ 10 x GGN (0,1%) u pacjentów otrzymujących mirikizumab (patrz punkt 4.4). Tym zwiększeniom towarzyszyło – lub nie – jednoczesne zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej.

Immunogenność

Po 12 miesiącach leczenia u maksymalnie 23% pacjentów leczonych mirikizumabem rozwinęły się przeciwciała przeciwekowe. W większości przypadków ich miano było małe, a w testach wykazano działanie neutralizujące. Większe miano przeciwciał u około 2% pacjentów leczonych mirikizumabem wiązało się z mniejszym stężeniem mirikizumabu w surowicy i zmniejszoną odpowiedzią kliniczną. Nie stwierdzono związku między przeciwciałami przeciwko mirikizumabowi a nadwrażliwością lub reakcjami w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano mirikizumab w dawkach do 2400 mg dożylnie i do 500 mg podskórnie bez wystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC24

Mechanizm działania

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23 (anty-IL-23), które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23.

IL-23, cytokina regulatorowa, wpływa na różnicowanie, ekspansję i przeżycie subpopulacji limfocytów T (np. limfocytów Th17 i Tc17) oraz subpopulacji komórek uczestniczących w mechanizmie odporności wrodzonej, stanowiących źródła cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, które przyczyniają się do rozwoju choroby zapalnej. U ludzi wykazano, że selektywne blokowanie IL-23 normalizuje wytwarzanie tych cytokin.

Działanie farmakodynamiczne

Biomarkery stanu zapalnego oznaczano w badaniach fazy 3 dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Mirikizumab podawany dożylnie co 4 tygodnie w ramach dawkowania indukcyjnego znacząco zmniejszył stężenie kalprotektyny w kale i białka C-reaktywnego w okresie od oceny początkowej do tygodnia 12. Ponadto mirikizumab podawany podskórnie co 4 tygodnie w ramach dawkowania podtrzymującego pozwalał utrzymać znacząco zmniejszone stężenie kalprotektyny w kale i białka C-reaktywnego przez okres 40 tygodni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mirikizumabu oceniano u dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, wielośrodkowych badaniach z podwójnie ślełą próbą. Zakwalifikowani pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego od co najmniej 3 miesięcy i aktywną postać choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co zdefiniowano jako wynik od 4 do 9 w zmodyfikowanej skali Mayo, w tym wynik ≥ 2 w podskali endoskopowej Mayo. U pacjentów stwierdzono niepowodzenie leczenia (zdefiniowane jako utrata odpowiedzi, niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja) kortykosteroidami lub lekami immunomodulacyjnymi (6-merkaptopuryną, azatiopryną) lub co najmniej jednym lekiem biologicznym (antagonistą TNF α i (lub) wedolizumabem) lub tofacytynibem.

LUCENT-1 było badaniem oceniającym podawane dożylnie leczenie indukcyjne trwające do 12 tygodni, po którym przeprowadzono 40-tygodniowe badanie z randomizacją do podawanego podskórnie leczenia podtrzymującego (LUCENT-2), co dawało łącznie co najmniej 52-tygodniowy okres leczenia. Średnia wieku wynosiła 42,5 roku. 7,8% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 1,0% pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 59,8% stanowili mężczyźni; 40,2% stanowiły kobiety. U 53,2% pacjentów występowała ciężka aktywna postać choroby, charakteryzująca się wynikiem od 7 do 9 w zmodyfikowanej skali Mayo.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawione dla badań LUCENT-1 i LUCENT-2 były oparte na centralnie przeprowadzonej analizie badań endoskopowych i histopatologicznych.

LUCENT-1

W badaniu LUCENT-1 do populacji, w której oceniano pierwszorzędowe parametry skuteczności włączono 1162 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej mirikizumab 300 mg w infuzji dożylniej lub placebo, w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu oceniającym leczenie indukcyjne był odsetek pacjentów w remisji klinicznej [punktacja w zmodyfikowanej skali Mayo (MMS) zdefiniowana jako: wynik w podskali częstości wypróżnień (SF) = 0 lub 1 z ≥ 1 -punktowym zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej, wynik w podskali oceny krwawienia z odbytu (RB) = 0 oraz wynik w podskali endoskopowej (ES) = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości)] w tygodniu 12.

Pacjenci biorący udział w tych badaniach mogli otrzymywać jednocześnie inne terapie, w tym aminosalicylany (74,3%), leki immunomodulujące (24,1%, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat) i doustne kortykosteroidy (39,9%; prednizon w dawce dobowej do 20 mg lub jego odpowiednik) w stałej dawce przed rozpoczęciem i w okresie leczenia indukcyjnego. Zgodnie z protokołem dawka doustnych kortykosteroidów była zmniejszana po zakończeniu leczenia indukcyjnego.

W populacji, w której oceniano pierwszorzędowe parametry skuteczności, 57,1% uczestników nie było wcześniej leczonych lekami biologicznymi ani tofacytynibem. U 41,2% pacjentów leczenie lekiem biologicznym lub tofacytynibem zakończyło się niepowodzeniem. U 36,3% pacjentów stwierdzono niepowodzenie co najmniej jednej wcześniejszej terapii anty-TNF, u 18,8% nie powiodło się leczenie wedolizumabem, a u 3,4% pacjentów niepowodzeniem zakończyło się leczenie tofacytynibem. U 20,1% pacjentów stwierdzono niepowodzenie leczenia więcej niż jednym lekiem biologicznym lub tofacytynibem. Dodatkowo 1,7% pacjentów otrzymywało wcześniej lek biologiczny lub tofacytynib, a leczenie to zakończyło się powodzeniem.

W badaniu LUCENT-1 w grupie leczonej mirikizumabem odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów z remisją kliniczną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w tygodniu 12 (tabela 2). Już w tygodniu 2. uzyskano większe zmniejszenie wyników w podskali RB i zmniejszenie punktacji w podskali SF u pacjentów leczonych mirikizumabem.

Tabela 2: Podsumowanie kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu LUCENT-1 (tydzień 12., o ile nie wskazano inaczej)

	Placebo N = 294		Mirikizumab iv. N = 868		Różnica między schematami leczenia i 99,875% CI
	N	%	N	%	
Remisja kliniczna*¹	39	13,3%	210	24,2%	11,1% (3,2%, 19,1%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	27/171	15,8%	152/492	30,9%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/118	8,5%	55/361	15,2%	---
Alternatywna remisja kliniczna*²	43	14,6%	222	25,6%	11,1% (3,0%, 19,3%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	31/171	18,1%	160/492	32,5%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/118	8,5%	59/361	16,3%	---
Odpowiedź kliniczna*³	124	42,2%	551	63,5%	21,4% (10,8%, 32,0%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	86/171	50,3%	345/492	70,1%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	35/118	29,7%	197/361	54,6%	---
Poprawa w obrazie endoskopowym*⁴	62	21,1%	315	36,3%	15,4% (6,3%, 24,5%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	48/171	28,1%	226/492	45,9%	---

Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	12/118	10,2%	85/361	23,5%	---
Remisja objawowa (tydzień 4.)^{*5}	38	12,9%	189	21,8%	9,2% (1,4%, 16,9%) ^e
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	26/171	15,2%	120/492	24,4%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/118	8,5%	67/361	18,6%	---
Remisja objawowa^{*5}	82	27,9%	395	45,5%	17,5% (7,5%, 27,6%) ^e
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	57/171	33,3%	248/492	50,4%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	22/118	18,6%	139/361	38,5%	---
Poprawa stanu błony śluzowej w obrazie histopatologicznym/endoskopowym^{*6}	41	13,9%	235	27,1%	13,4% (5,5%, 21,4%) ^e
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	32/171	18,7%	176/492	35,8%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	8/118	6,8%	56/361	15,5%	---
	Placebo N = 294		Mirikizumab iv. N = 868		Różnica między schematami leczenia i 99,875% CI
	Średnia LS	Błąd standardowy	Średnia LS	Błąd standardowy	
Nasilenie parcia na stolec^{*7}	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47; -0,44) ^e
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; iv. = dożylnie; LS = metoda najmniejszych kwadratów

^{*1} Remisja kliniczna na podstawie wyniku w zmodyfikowanej skali Mayo (MMS), zdefiniowana jako: wynik w podskali częstości wypróżnień (SF) = 0 lub 1 z ≥ 1 -punktowym zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej, wynik w podskali oceny krwawienia z odbytu (RB) = 0 oraz wynik w podskali endoskopowej (ES) = 0 lub 1 (z wyłączeniem kruchości).

- *² Alternatywna remisja kliniczna na podstawie wyniku w zmodyfikowanej skali Mayo (MMS), zdefiniowana jako: wynik w podskali częstości wypróżnień (SF) = 0 lub 1, wynik w podskali oceny krwawienia z odbytu (RB) = 0 oraz wynik w podskali endoskopowej (ES) = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).
- *³ Odpowiedź kliniczna na podstawie wyniku w skali MMS, zdefiniowana jako: zmniejszenie punktacji w skali MMS o ≥ 2 punkty i zmniejszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowej oraz zmniejszenie o ≥ 1 punkt wyniku w podskali RB w stosunku do wartości początkowej lub wynik 0 lub 1 w podskali RB.
- *⁴ Poprawa w obrazie endoskopowym zdefiniowana jako: ES = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).
- *⁵ Remisja objawowa zdefiniowana jako: SF = 0 lub SF = 1 z ≥ 1 -punktowym zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej i RB = 0.
- *⁶ Poprawa stanu błony śluzowej w obrazie histopatologicznym/endoskopowym zdefiniowana jako spełnienie obu poniższych warunków: 1. Poprawa w obrazie histopatologicznym, zdefiniowana przy użyciu systemu punktacji Geboesa z naciekiem neutrofilów w $< 5\%$ krypt, bez niszczenia krypt i bez występowania nadżerek, owrzodzeń ani tkanki ziarninowej. 2. Poprawa w obrazie endoskopowym zdefiniowana jako ES = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).
- *⁷ Zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali numerycznej (NRS) oceniającej parcie na stolec.
- a) Dodatkowych 5 pacjentów otrzymujących placebo i 15 pacjentów otrzymujących mirikizumab, którzy wcześniej byli poddani udanemu leczeniu lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK.
- b) Utrata odpowiedzi, niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja leczenia.
- c) $p < 0,001$
- d) Wyniki dotyczące mirikizumabu w podgrupie pacjentów, u których leczenie więcej niż jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK zakończyło się niepowodzeniem, były zgodne z wynikami w całej populacji.

LUCENT-2

W badaniu LUCENT-2 oceniono 544 pacjentów spośród 551 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po zastosowaniu mirikizumabu w badaniu LUCENT-1 w tygodniu 12. (patrz Tabela 2). Pacjenci zostali ponownie przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do grupy stosującej schemat leczenia podtrzymującego podawanym podskórnie mirikizumabem 200 mg lub placebo co 4 tygodnie przez 40 tygodni (czyli przez 52 tygodnie od rozpoczęcia podawania dawki indukcyjnej). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu oceniającym leczenie podtrzymujące był odsetek pacjentów w remisji klinicznej (taka sama definicja jak w badaniu LUCENT-1) w tygodniu 40. W przypadku pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w badaniu LUCENT-1 konieczne było zmniejszenie dawki kortykosteroidów po włączeniu do badania LUCENT-2. Remisję kliniczną odnotowano u znacząco większego odsetka pacjentów w grupie leczonej mirikizumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w tygodniu 40. (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Podsumowanie kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu LUCENT-2 (tydzień 40.; 52 tygodnie od rozpoczęcia podawania dawki indukcyjnej)

	Placebo N = 179		Mirikizumab sc. N = 365		Różnica między schematami leczenia i 95% CI
	N	%	N	%	
Remisja kliniczna*¹	45	25,1%	182	49,9%	23,2% (15,2%, 31,2%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	35/114	30,7%	118/229	51,5%	---

Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/64	15,6%	59/128	46,1%	---
Alternatywna remisja kliniczna*²	47	26,3%	189	51,8%	24,1% (16,0%, 32,2%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	37/114	32,5%	124/229	54,1%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/64	15,6%	60/128	46,9%	---
Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 40.*³	24/65	36,9%	91/143	63,6%	24,8% (10,4%, 39,2%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	22/47	46,8%	65/104	62,5%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	2/18	11,1%	24/36	66,7%	---
Remisja bez leczenia kortykosteroidami*⁴	39	21,8%	164	44,9%	21,3% (13,5%, 29,1%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	30/114	26,3%	107/229	46,7%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	9/64	14,1%	52/128	40,6%	---
Poprawa w obrazie endoskopowym*⁵	52	29,1%	214	58,6%	28,5% (20,2%, 36,8%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	39/114	34,2%	143/229	62,4%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	13/64	20,3%	65/128	50,8%	---
Remisja w obrazie histopatologicznym/endoskopowym błony śluzowej*⁶	39	21,8%	158	43,3%	19,9% (12,1%, 27,6%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	30/114	26,3%	108/229	47,2%	---

Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	9/64	14,1%	46/128	35,9%	---
Remisja pod względem parcia na stolec^{*7}	43/172	25,0%	144/336	42,9%	18,1% (9,8%, 26,4%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	31/108	28,7%	96/206	46,6%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	12/63	19,0%	43/122	35,2%	---
	Placebo N = 179		Mirikizumab sc. N = 365		Różnica między schematami leczenia i 95% CI
	Średnia LS	Błąd standardowy	Średnia LS	Błąd standardowy	
Nasilenie parcia na stolec^{*8}	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51; -0,61) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; sc. = podskórnicy; LS = metoda najmniejszych kwadratów

*^{1, 2} Patrz przypisy w Tabeli 2.

*³ Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 40. wśród pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 12., gdzie remisję kliniczną zdefiniowano jako: wynik w podskali częstości wypróżnień (SF) = 0 lub SF = 1 z ≥ 1 -punktowym zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej przed leczeniem indukcyjnym, wynik w podskali oceny krwawienia z odbytu (RB) = 0 oraz wynik w podskali endoskopowej (ES) = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).

*⁴ Remisja bez leczenia kortykosteroidami i bez operacji, zdefiniowana jako: remisja kliniczna w tygodniu 40. i remisja objawowa w tygodniu 28. oraz niestosowanie kortykosteroidów przez ≥ 12 tygodni przed tygodniem 40.

*⁵ Poprawa w obrazie endoskopowym zdefiniowana jako: ES = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).

*⁶ Remisja w obrazie histopatologicznym/endoskopowym błony śluzowej zdefiniowana jako spełnienie obu poniższych warunków: 1. Remisja w obrazie histopatologicznym, zdefiniowana jako wynik 0 indeksu Geboesa dla następujących podkategorii: 2b (neutrofile w blaszce właściwej), 3 (neutrofile w nabłonku), 4 (zniszczenie krypt) i 5 (nadżerki lub owrzodzenia) oraz 2. Wynik 0 lub 1 w podskali endoskopowej Mayo (z wyjątkiem kruchości).

*⁷ Wynik 0 lub 1 w numerycznej skali ocen (NRS) u pacjentów z początkowym wynikiem ≥ 3 w skali NRS oceniającej parcie na stolec w badaniu LUCENT-1

*⁸ Zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali numerycznej oceniającej parcie na stolec.

a) Dodatkowy 1 pacjent otrzymujący placebo i 8 pacjentów otrzymujących mirikizumab, którzy wcześniej byli poddani udanemu leczeniu lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK.

- b) *Utrata odpowiedzi, niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja leczenia.*
- c) *$p < 0,001$*
- d) *Wyniki dotyczące mirikizumabu w podgrupie pacjentów, u których leczenie więcej niż jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK zakończyło się niepowodzeniem, były zgodne z wynikami w całej populacji.*

Profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mirikizumabu był spójny we wszystkich podgrupach, tj. wyodrębnionych według wieku, płci, masy ciała, nasilenia choroby na początku badania i regionu. Wielkość efektu może się różnić.

W tygodniu 40. u większego odsetka pacjentów wystąpiła odpowiedź kliniczna (zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku w skali MMS o ≥ 2 punkty i zmniejszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowej oraz zmniejszenie o ≥ 1 punkt wyniku w podskali RB w stosunku do wartości początkowej lub wynik 0 lub 1 w podskali RB) w grupie osób z odpowiedzią na leczenie mirikizumabem, zrandomizowanych ponownie do otrzymywania mirikizumabu (80%) w porównaniu do grupy osób z odpowiedzią na leczenie mirikizumabem, zrandomizowanych ponownie do otrzymywania placebo (49%).

Pacjenci z odpowiedzią na przedłużone leczenie indukcyjne mirikizumabem w tygodniu 24. (LUCENT-2)

W grupie pacjentów leczonych mirikizumabem, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w tygodniu 12. w badaniu LUCENT-1 i którzy otrzymali w warunkach otwartej próby dodatkowe 3 dawki mirikizumabu 300 mg dożylnie co 4 tygodnie, u 53,7% uzyskano odpowiedź kliniczną w tygodniu 12. w badaniu LUCENT-2, a 52,9% pacjentów leczonych mirikizumabem kontynuowało leczenie podtrzymujące, otrzymując 200 mg mirikizumabu podskórnie co 4 tygodnie; wśród tych pacjentów 72,2% uzyskało odpowiedź kliniczną, a 36,1% osiągnęło remisję kliniczną w tygodniu 40.

Przywrócenie skuteczności po utracie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące mirikizumabem (LUCENT-2)

19 pacjentów, u których wystąpiła po raz pierwszy utrata odpowiedzi (5,2%) między tygodniem 12. a tygodniem 28. badania LUCENT-2, otrzymało w warunkach otwartej próby leczenie ratunkowe mirikizumabem 300 mg dożylnie w 3 dawkach podawanych co 4 tygodnie; 12 z tych pacjentów (63,2%) uzyskało odpowiedź objawową, a 7 pacjentów (36,8%) osiągnęło remisję objawową po 12 tygodniach.

Normalizacja obrazu endoskopowego w tygodniu 40.

Normalizację obrazu endoskopowego błony śluzowej zdefiniowano jako wynik 0 w podskali endoskopowej Mayo. W tygodniu 40. badania LUCENT-2 normalizację obrazu endoskopowego uzyskano u 81/365 (22,2%) pacjentów leczonych mirikizumabem i u 24/179 (13,4%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Histopatologiczne punkty końcowe

W tygodniu 12. większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej mirikizumab osiągnął poprawę obrazu histopatologicznego (39,2%) w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo (20,7%). W tygodniu 40. remisję w obrazie histopatologicznym stwierdzono u większej liczby pacjentów w grupie otrzymującej mirikizumab (48,5%) w porównaniu z grupą stosującą placebo (24,6%).

Stabilne utrzymanie remisji objawowej

Stabilne utrzymanie remisji objawowej zdefiniowano jako odsetek pacjentów z remisją objawową stwierdzoną podczas co najmniej 7 z 9 wizyt od tygodnia 4. do tygodnia 36. oraz z remisją objawową w tygodniu 40. wśród pacjentów z remisją objawową i odpowiedzią kliniczną w tygodniu 12. badania LUCENT-1. W tygodniu 40. badania LUCENT-2 odsetek pacjentów, u których stwierdzono stabilne utrzymanie remisji objawowej był większy wśród pacjentów leczonych mirikizumabem (69,7%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (38,4%).

Jakość życia związana ze zdrowiem

W tygodniu 12. badania LUCENT-1 pacjenci otrzymujący mirikizumab wykazywali znacząco większą klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza oceny nieswoistego zapalenia jelit (IBDQ) ($p \leq 0,001$) w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Odpowiedź wg IBDQ zdefiniowano jako co najmniej 16-punktową poprawę w stosunku do początkowego wyniku IBDQ, a remisję wg IBDQ zdefiniowano jako wynik wynoszący co najmniej 170. W tygodniu 12. badania LUCENT-1 u 57,5% pacjentów leczonych mirikizumabem uzyskano remisję wg IBDQ w porównaniu z 39,8% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$), a u 72,7% pacjentów leczonych mirikizumabem uzyskano odpowiedź wg IBDQ w porównaniu z 55,8% pacjentów otrzymujących placebo. W tygodniu 40. badania LUCENT-2 u 72,3% pacjentów leczonych mirikizumabem stwierdzono utrzymanie remisji wg IBDQ w porównaniu z 43,0% pacjentów otrzymujących placebo, a 79,2% pacjentów leczonych mirikizumabem uzyskało odpowiedź wg IBDQ w porównaniu z 49,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Wyniki leczenia oceniane przez pacjenta

Zmniejszenie nasilenia parcia na stolec obserwowano już w tygodniu 2. u pacjentów leczonych mirikizumabem w badaniu LUCENT-1. Pacjenci otrzymujący mirikizumab osiągnęli znaczącą remisję pod względem parcia na stolec w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo w tygodniu 12. badania LUCENT-1 (22,1% w porównaniu z 12,3%) i w tygodniu 40. badania LUCENT-2 (42,9% w porównaniu z 25%). Pacjenci otrzymujący mirikizumab wykazywali istotną poprawę pod względem uczucia zmęczenia już w tygodniu 2. badania LUCENT-1, a poprawa utrzymywała się do tygodnia 40. badania LUCENT-2. Już w tygodniu 4. wystąpiło również znacząco większe zmniejszenie nasilenia bólu brzucha.

Hospitalizacje i operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Do tygodnia 12. badania LUCENT-1 (łącznie) odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wynosił 0,3% (3/868) w grupie otrzymującej mirikizumab i 3,4% (10/294) w grupie stosującej placebo. Operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zgłoszono u 0,3% (3/868) pacjentów otrzymujących mirikizumab i u 0,7% (2/294) pacjentów w grupie stosującej placebo. W grupie leczonej mirikizumabem w badaniu LUCENT-2 nie odnotowano żadnych hospitalizacji ani operacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Omvoh w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie stwierdzono widocznej kumulacji stężenia mirikizumabu w surowicy po podaniu podskórnym co 4 tygodnie.

Średnie (współczynnik zmienności [CV%]) C_{max} i pole pod krzywą (AUC) po podaniu dawek indukcyjnych (300 mg co 4 tygodnie podawane w infuzji dożylniej) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosiły odpowiednio 99,7 (22,7) $\mu\text{g/ml}$ i 538 (34,4) $\mu\text{g} \cdot \text{dobę/ml}$. Średnie (CV%) C_{max} i pole pod krzywą (AUC) po podaniu dawek podtrzymujących (200 mg co 4 tygodnie we wstrzyknięciach podskórnych) wynosiły odpowiednio 10,1 (52,1) $\mu\text{g/ml}$ i 160 (57,6) $\mu\text{g} \cdot \text{dobę/ml}$.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym mirikizumabu maksymalne stężenie leku w surowicy krwi było osiągane 2-3 dni po podaniu, a szacowana bezwzględna biodostępność wynosiła 44%. Miejsce wstrzyknięcia nie wpływało istotnie na wchłanianie mirikizumabu.

Dystrybucja

Średnia całkowita objętość dystrybucji wynosiła 4,83 l.

Metabolizm

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 i przewiduje się, że będzie rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w ten sam sposób, co endogenne immunoglobuliny G.

Eliminacja

W analizie populacyjnej farmakokinetyki (PK) średni pozorny klirens wynosił 0,0229 l/h, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 9,3 doby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Klirens jest niezależny od dawki.

Proporcjonalność dawki

Mirikizumab wykazywał liniową farmakokinetykę z proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji w zakresie dawek od 5 do 2400 mg podawanych w infuzji dożylniej lub w zakresie dawek od 120 do 400 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek, płeć, masa ciała ani rasa/pochodzenie etniczne nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę mirikizumabu (patrz także punkt 4.8, „Immunogenność”). Wśród 1362 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego narażonych na działanie mirikizumabu w badaniach fazy 2 i 3, 99 (7,3%) pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 11 (0,8%) pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań z zakresu farmakologii klinicznej dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę mirikizumabu. Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że klirens kreatyniny (w zakresie od 36,2 do 291 ml/min) ani stężenie bilirubiny całkowitej (w zakresie od 1,5 do 29 $\mu\text{mol/l}$) nie wpływają na farmakokinetykę mirikizumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rakotwórczość / mutagenność

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących oceny potencjalnego działania rakotwórczego i mutagennego mirikizumabu.

Zaburzenia płodności

U dojrzałych płciowo małp cynomolgus, które otrzymywały mirikizumab raz w tygodniu przez 26 tygodni, w dawce 100 mg/kg mc. (co najmniej 30 razy większej od dawki podtrzymującej stosowanej u ludzi) nie obserwowano wpływu leku na masę narządów rozrodczych ani obraz histopatologiczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Produktu Omvoh nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez tę samą linię dożylną.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania rozcieńczonego roztworu do infuzji przygotowanego z użyciem roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przez 96 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C z czego nie więcej niż 10 godzin poza lodówką w temperaturze nieprzekraczającej 25°C, od momentu przekłucia fiolki.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania rozcieńczonego roztworu do infuzji przygotowanego z użyciem 5% roztworu glukozy przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C z czego nie więcej niż 5 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 25°C, od momentu przekłucia fiolki.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać natychmiast po sporządzeniu. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Zwykle produkt powinien być przechowywany nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Rozcieńczony roztwór należy przechowywać z dala od bezpośrednich źródeł ciepła lub światła. Nie zamrażać rozcieńczonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 ml koncentratu w fiolce z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej, aluminiową uszczelką i polipropylenowym wieczkiem typu „flip-top”.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie stosować produktu Omvoh, jeśli został zamrożony.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczenie przed podaniem infuzji dożylniej

1. Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.
2. Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zasadami aseptyki, aby zapewnić jałowość roztworu.
3. Sprawdzić zawartość fiolki. Koncentrat powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego i nie powinien zawierać żadnych widocznych cząsteczek. W przeciwnym wypadku należy go wyrzucić.
4. Należy pobrać 15 ml koncentratu z fiolki z mirikizumabem (300 mg) za pomocą igły o odpowiednim rozmiarze (zalecany jest rozmiar od 18G do 21G) i przenieść do worka infuzyjnego. Koncentrat należy rozcieńczać wyłącznie w workach infuzyjnych (wielkość worka wynosząca 50-250 ml) zawierających 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań. Stężenie końcowe po rozcieńczeniu wynosi od około 1,2 mg/ml do około 6 mg/ml.
5. Delikatnie odwrócić worek infuzyjny w celu wymieszania zawartości. Nie wstrząsać przygotowanym workiem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1736/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22 grudnia 2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OmvoH 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
OmvoH 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

OmvoH 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mg mirikizumabu w 1 ml roztworu.

OmvoH 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 100 mg mirikizumabu w 1 ml roztworu.

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) w technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny lub jasnożółty o pH około 5,5 i osmolarności około 300 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy OmvoH jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. OmvoH 100 mg roztwór do wstrzykiwań należy stosować wyłącznie jako podawane podskórnie dawki podtrzymujące.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania mirikizumabu składa się z 2 części.

Dawka indukcyjna

Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8. (Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Omvoh 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, punkt 4.2.)

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego.

Pacjenci powinni być oceniani po 12-tygodniowym dawkowaniu indukcyjnym, a w przypadku wystąpienia dostatecznej odpowiedzi na leczenie należy przejść do dawkowania podtrzymującego. U pacjentów, którzy nie osiągną dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12. tygodnia leczenia indukcyjnego, można kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożylniej w tygodniach 12., 16. i 20. (przedłużone leczenie indukcyjne). Jeśli dodatkowe leczenie dożylne przyniesie korzyści terapeutyczne, pacjenci mogą rozpocząć podskórne leczenie podtrzymujące mirikizumabem (200 mg) co 4 tygodnie, od tygodnia 24. Mirikizumab należy odstawić u pacjentów, u których nie odnotowano korzyści terapeutycznych z przedłużonego leczenia indukcyjnego do tygodnia 24.

Pacjenci, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki (ponowna indukcja). Jeśli ta dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, pacjenci mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania ponownej indukcji.

W przypadku pominięcia dawki należy poinstruować pacjenta, aby wykonał wstrzyknięcie tak szybko, jak to możliwe. Następnie należy wznowić dawkowanie co 4 tygodnie.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Omvoh w tej grupie pacjentów. Na ogół nie oczekuje się, aby te stany medyczne miały znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Omvoh u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego Omvoh u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe we wskazaniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych.

Miejsca wstrzyknięcia obejmują brzuch, udo i tylna część ramienia. Po przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia mirikizumabu.

Pacjenta należy pouczyć, aby za każdym razem wykonywał wstrzyknięcie w inne miejsce. Na przykład jeśli pierwsze wstrzyknięcie wykonano w okolicy brzucha, drugie – konieczne do podania pełnej dawki – można wykonać w innym miejscu brzucha.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Znaczące klinicznie aktywne infekcje (czynna gruźlica).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a ciężkie reakcje występowały niezbyt często (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, należy natychmiast przerwać podawanie mirikizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

Mirikizumab może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.8). Nie należy rozpoczynać leczenia mirikizumabem u pacjentów ze znaczącymi klinicznie aktywnymi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi lub nie będzie odpowiednio leczone (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami lub z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z leczeniem. Pacjentom należy zalecić zasięgnięcie porady lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów znaczącego klinicznie ostrego lub przewlekłego zakażenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć odstawienie mirikizumabu do czasu ustąpienia zakażenia.

Ocena pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać pod kątem zakażenia gruźlicą (TB). Pacjentów otrzymujących mirikizumab należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. U pacjentów z gruźlicą utajoną lub aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia, należy rozważyć włączenie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U pacjentów otrzymujących mirikizumab w badaniu klinicznym odnotowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (w tym jeden przypadek spełniający kryteria zasady Hy). Należy oznaczyć stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc podczas indukcji (w tym wydłużony okres indukcji, jeśli dotyczy). Następnie należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny (co 1-4 miesiące) zgodnie ze standardową praktyką postępowania z pacjentami i stosownie do wskazań klinicznych. W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie mirikizumabu do czasu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia profilaktyczne

Przed rozpoczęciem leczenia mirikizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich szczepień profilaktycznych zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych. U pacjentów leczonych mirikizumabem należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe

drobnoustroje. Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane (zabite) drobnoustroje.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce 200 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednoczesne przyjmowanie kortykosteroidów lub doustnych leków immunomodulujących nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania mirikizumabu.

Populacyjne analizy danych farmakokinetycznych wykazały, że jednoczesne podawanie 5-ASA (kwasu 5-aminosalicylowego), kortykosteroidów lub doustnych leków immunomodulacyjnych (azatiopryny, merkaptopuryny, tioguaniny lub metotreksatu) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie miało wpływu na klirens mirikizumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 10 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania mirikizumabu u kobiet w ciąży jest ograniczona. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Omvoh w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mirikizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo jest, że ludzka IgG przenika do mleka ludzkiego w ciągu kilku pierwszych dni po porodzie, ale wkrótce po tym jej stężenie zmniejsza się do małych wartości; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią w tym krótkim okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Omvoh, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu mirikizumabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Omvoh nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (7,9%, najczęściej zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), bóle głowy (3,3%), wysypka (1,1%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (8,7%, leczenie podtrzymujące).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane leku odnotowane w badaniach klinicznych (Tabela 1) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych określa się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
	Niezbyt często	Półpasiec
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^c
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu infuzji ^d
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

^a Obejmuje: ostre zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b Obejmuje: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą oraz wysypkę grudkową i wysypkę świądową.

^c Zgłoszono w badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego mirikizumabem, w którym podawano mirikizumab we wstrzyknięciach podskórnych.

^d Zgłoszono w badaniu dotyczącym leczenia indukcyjnego mirikizumabem, w którym podawano mirikizumab w infuzji dożylniej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją (LUCENT-1, tydzień 1-12)

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją zgłaszano u 0,4% pacjentów leczonych mirikizumabem. Wszystkie reakcje nadwrażliwości związane z infuzją zgłaszano jako nieciężkie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (LUCENT-2, tydzień 12-52)

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 8,7% pacjentów leczonych mirikizumabem.

Najczęstszymi reakcjami były ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia i rumień w miejscu wstrzyknięcia. Objawy te zgłaszano jako nieciężkie, łagodne i przemijające.

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)

W ciągu pierwszych 12 tygodni (LUCENT-1) zgłaszano zwiększenie aktywności ALAT u 0,4% pacjentów leczonych mirikizumabem. Zwiększenie aktywności AspAT zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych mirikizumabem. Wszystkie działania niepożądane zgłaszano jako nieciężkie, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

We wszystkich okresach leczenia mirikizumabem w programie badań klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (w tym w kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą otwartej próby okresach indukcji i leczenia podtrzymującego) stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT do ≥ 3 x górna granicy normy (GGN) (2,0%), ≥ 5 x GGN (0,7%) i ≥ 10 x GGN (0,2%) oraz zwiększenie aktywności AspAT do ≥ 3 x GGN (2,1%), ≥ 5 x GGN (1,1%) i ≥ 10 x GGN (0,1%) u pacjentów otrzymujących mirikizumab (patrz punkt 4.4). Tym zwiększeniom towarzyszyło – lub nie – jednoczesne zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej.

Immunogenność

Po 12 miesiącach leczenia u maksymalnie 23% pacjentów leczonych mirikizumabem rozwinęły się przeciwciała przeciwlkowe. W większości przypadków ich miano było małe, a w testach wykazano działanie neutralizujące. Większe miano przeciwciał u około 2% pacjentów leczonych mirikizumabem wiązało się z mniejszym stężeniem mirikizumabu w surowicy i zmniejszoną odpowiedzią kliniczną. Nie stwierdzono związku między przeciwciałami przeciwko mirikizumabowi a nadwrażliwością lub reakcjami w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano mirikizumab w dawkach do 2400 mg dożylnie i do 500 mg podskórnym bez wystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC24

Mechanizm działania

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23 (anty-IL-23), które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23.

IL-23, cytokina regulatorowa, wpływa na różnicowanie, ekspansję i przeżycie subpopulacji limfocytów T (np. limfocytów Th17 i Tc17) oraz subpopulacji komórek uczestniczących w mechanizmie odporności wrodzonej, stanowiących źródła cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-

17F i IL-22, które przyczyniają się do rozwoju choroby zapalnej. U ludzi wykazano, że selektywne blokowanie IL-23 normalizuje wytwarzanie tych cytokin.

Działanie farmakodynamiczne

Biomarkery stanu zapalnego oznaczano w badaniach fazy 3 dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Mirikizumab podawany dożylnie co 4 tygodnie w ramach dawkowania indukcyjnego znacząco zmniejszył stężenie kalprotektyny w kale i białka C-reaktywnego w okresie od oceny początkowej do tygodnia 12. Ponadto mirikizumab podawany podskórnie co 4 tygodnie w ramach dawkowania podtrzymującego pozwalał utrzymać znacząco zmniejszone stężenie kalprotektyny w kale i białka C-reaktywnego przez okres 40 tygodni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mirikizumabu oceniano u dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach z podwójnie ślełą próbą. Zakwalifikowani pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego od co najmniej 3 miesięcy i aktywną postać choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co zdefiniowano jako wynik od 4 do 9 w zmodyfikowanej skali Mayo, w tym wynik ≥ 2 w podskali endoskopowej Mayo. U pacjentów stwierdzono niepowodzenie leczenia (zdefiniowane jako utrata odpowiedzi, niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja) kortykosteroidami lub lekami immunomodulacyjnymi (6-merkaptopuryną, azatiopryną) lub co najmniej jednym lekiem biologicznym (antagonistą TNF α i (lub) wedolizumabem) lub tofacytynibem.

LUCENT-1 było badaniem oceniającym podawane dożylnie leczenie indukcyjne trwające do 12 tygodni, po którym przeprowadzono 40-tygodniowe badanie z randomizacją do podawanego podskórnie leczenia podtrzymującego (LUCENT-2), co dawało łącznie co najmniej 52-tygodniowy okres leczenia. Średnia wieku wynosiła 42,5 roku. 7,8% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 1,0% pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 59,8% stanowili mężczyźni; 40,2% stanowiły kobiety. U 53,2% pacjentów występowała ciężka aktywna postać choroby, charakteryzująca się wynikiem od 7 do 9 w zmodyfikowanej skali Mayo.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawione dla badań LUCENT-1 i LUCENT-2 były oparte na centralnie przeprowadzonej analizie badań endoskopowych histopatologicznych.

LUCENT-1

W badaniu LUCENT-1 do populacji, w której oceniano pierwszorzędowe parametry skuteczności włączono 1162 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej mirikizumab 300 mg w infuzji dożylniej lub placebo, w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu oceniającym leczenie indukcyjne był odsetek pacjentów w remisji klinicznej [punktacja w zmodyfikowanej skali Mayo (MMS) zdefiniowana jako: wynik w podskali częstości wypróżnień (SF) = 0 lub 1 z ≥ 1 -punktowym zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej, wynik w podskali oceny krwawienia z odbytu (RB) = 0 oraz wynik w podskali endoskopowej (ES) = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości)] w tygodniu 12.

Pacjenci biorący udział w tych badaniach mogli otrzymywać jednocześnie inne terapie, w tym aminosalicylany (74,3%), leki immunomodulujące (24,1%, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat) i doustne kortykosteroidy (39,9%; prednizon w dawce dobowej do 20 mg lub jego odpowiednik) w stałej dawce przed rozpoczęciem i w okresie leczenia indukcyjnego. Zgodnie z protokołem dawka doustnych kortykosteroidów była zmniejszana po zakończeniu leczenia indukcyjnego.

W populacji, w której oceniano pierwszorzędowe parametry skuteczności, 57,1% uczestników nie było wcześniej leczonych lekami biologicznymi ani tofacytynibem. U 41,2% pacjentów leczenie lekiem biologicznym lub tofacytynibem zakończyło się niepowodzeniem. U 36,3% pacjentów stwierdzono niepowodzenie co najmniej jednej wcześniejszej terapii anty-TNF, u 18,8% nie powiodło

się leczenie wedolizumabem, a u 3,4% pacjentów niepowodzeniem zakończyło się leczenie tofacytynibem. U 20,1% pacjentów stwierdzono niepowodzenie leczenia więcej niż jednym lekiem biologicznym lub tofacytynibem. Dodatkowo 1,7% pacjentów otrzymywało wcześniej lek biologiczny lub tofacytynib, a leczenie to zakończyło się powodzeniem.

W badaniu LUCENT-1 w grupie leczonej mirikizumabem odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów z remisją kliniczną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w tygodniu 12 (tabela 2). Już w tygodniu 2. uzyskano większe zmniejszenie wyników w podskali RB i zmniejszenie punktacji w podskali SF u pacjentów leczonych mirikizumabem.

Tabela 2: Podsumowanie kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu LUCENT-1 (tydzień 12., o ile nie wskazano inaczej)

	Placebo N = 294		Mirikizumab iv. N = 868		Różnica między schematami leczenia i 99,875% CI
	N	%	N	%	
Remisja kliniczna*¹	39	13,3%	210	24,2%	11,1% (3,2%, 19,1%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	27/171	15,8%	152/492	30,9%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/118	8,5%	55/361	15,2%	---
Alternatywna remisja kliniczna*²	43	14,6%	222	25,6%	11,1% (3,0%, 19,3%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	31/171	18,1%	160/492	32,5%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/118	8,5%	59/361	16,3%	---
Odpowiedź kliniczna*³	124	42,2%	551	63,5%	21,4% (10,8%, 32,0%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	86/171	50,3%	345/492	70,1%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	35/118	29,7%	197/361	54,6%	---
Poprawa w obrazie endoskopowym*⁴	62	21,1%	315	36,3%	15,4% (6,3%, 24,5%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	48/171	28,1%	226/492	45,9%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	12/118	10,2%	85/361	23,5%	---

Remisja objawowa (tydzień 4.)^{*5}	38	12,9%	189	21,8%	9,2% (1,4%, 16,9%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	26/171	15,2%	120/492	24,4%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/118	8,5%	67/361	18,6%	---
Remisja objawowa^{*5}	82	27,9%	395	45,5%	17,5% (7,5%, 27,6%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	57/171	33,3%	248/492	50,4%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	22/118	18,6%	139/361	38,5%	---
Poprawa stanu błony śluzowej w obrazie histopatologicznym/endoskopowym^{*6}	41	13,9%	235	27,1%	13,4% (5,5%, 21,4%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	32/171	18,7%	176/492	35,8%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	8/118	6,8%	56/361	15,5%	---
	Placebo N = 294		Mirikizumab iv. N = 868		Różnica między schematami leczenia i 99,875% CI
	Średnia LS	Błąd standardowy	Średnia LS	Błąd standardowy	
Nasilenie parcia na stolec^{*7}	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47; -0,44) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; iv. = dożylnie; LS = metoda najmniejszych kwadratów

^{*1} Remisja kliniczna na podstawie wyniku w zmodyfikowanej skali Mayo (MMS), zdefiniowana jako: wynik w podskali częstości wypróżnień (SF) = 0 lub 1 z ≥ 1 -punktowym zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej, wynik w podskali oceny krwawienia z odbytu (RB) = 0 oraz wynik w podskali endoskopowej (ES) = 0 lub 1 (z wyłączeniem kruchości).

^{*2} Alternatywna remisja kliniczna na podstawie wyniku w zmodyfikowanej skali Mayo (MMS), zdefiniowana jako: wynik w podskali częstości wypróżnień (SF) = 0 lub 1, wynik w podskali oceny krwawienia z odbytu (RB) = 0 oraz wynik w podskali endoskopowej (ES) = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).

- *³ Odpowiedź kliniczna na podstawie wyniku w skali MMS, zdefiniowana jako: zmniejszenie punktacji w skali MMS o ≥ 2 punkty i zmniejszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowej oraz zmniejszenie o ≥ 1 punkt wyniku w podskali RB w stosunku do wartości początkowej lub wynik 0 lub 1 w podskali RB.
- *⁴ Poprawa w obrazie endoskopowym zdefiniowana jako: ES = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).
- *⁵ Remisja objawowa zdefiniowana jako: SF = 0 lub SF = 1 z ≥ 1 -punktowym zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej i RB = 0.
- *⁶ Poprawa stanu błony śluzowej w obrazie histopatologicznym/endoskopowym zdefiniowana jako spełnienie obu poniższych warunków: 1. Poprawa w obrazie histopatologicznym, zdefiniowana przy użyciu systemu punktacji Geboesa z naciekiem neutrofilów w $< 5\%$ krypt, bez niszczenia krypt i bez występowania nadżerek, owrzodzeń ani tkanki ziarninowej. 2. Poprawa w obrazie endoskopowym zdefiniowana jako ES = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).
- *⁷ Zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali numerycznej (NRS) oceniającej parcie na stolec.
- a) Dodatkowych 5 pacjentów otrzymujących placebo i 15 pacjentów otrzymujących mirikizumab, którzy wcześniej byli poddani udanemu leczeniu lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK.
- b) Utrata odpowiedzi, niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja leczenia.
- c) $p < 0,001$
- d) Wyniki dotyczące mirikizumabu w podgrupie pacjentów, u których leczenie więcej niż jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK zakończyło się niepowodzeniem, były zgodne z wynikami w całej populacji.

LUCENT-2

W badaniu LUCENT-2 oceniono 544 pacjentów spośród 551 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po zastosowaniu mirikizumabu w badaniu LUCENT-1 w tygodniu 12. (patrz Tabela 2). Pacjenci zostali ponownie przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do grupy stosującej schemat leczenia podtrzymującego podawanym podskórnie mirikizumabem 200 mg lub placebo co 4 tygodnie przez 40 tygodni (czyli przez 52 tygodnie od rozpoczęcia podawania dawki indukcyjnej) Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu oceniającym leczenie podtrzymujące był odsetek pacjentów w remisji klinicznej (taka sama definicja jak w badaniu LUCENT-1) w tygodniu 40. W przypadku pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w badaniu LUCENT-1 konieczne było zmniejszenie dawki kortykosteroidów po włączeniu do badania LUCENT-2. Remisję kliniczną odnotowano u znacząco większego odsetka pacjentów w grupie leczonej mirikizumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w tygodniu 40. (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Podsumowanie kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu LUCENT-2 (tydzień 40.; 52 tygodnie od rozpoczęcia podawania dawki indukcyjnej)

	Placebo N = 179		Mirikizumab sc. N = 365		Różnica między schematami leczenia i 95% CI
	N	%	N	%	
Remisja kliniczna*¹	45	25,1%	182	49,9%	23,2% (15,2%, 31,2%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	35/114	30,7%	118/229	51,5%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/64	15,6%	59/128	46,1%	---

Alternatywna remisja kliniczna*²	47	26,3%	189	51,8%	24,1% (16,0%, 32,2%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	37/114	32,5%	124/229	54,1%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	10/64	15,6%	60/128	46,9%	---
Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 40.*³	24/65	36,9%	91/143	63,6%	24,8% (10,4%, 39,2%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	22/47	46,8%	65/104	62,5%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	2/18	11,1%	24/36	66,7%	---
Remisja bez leczenia kortykosteroidami*⁴	39	21,8%	164	44,9%	21,3% (13,5%, 29,1%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	30/114	26,3%	107/229	46,7%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	9/64	14,1%	52/128	40,6%	---
Poprawa w obrazie endoskopowym*⁵	52	29,1%	214	58,6%	28,5% (20,2%, 36,8%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	39/114	34,2%	143/229	62,4%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	13/64	20,3%	65/128	50,8%	---
Remisja w obrazie histopatologicznym/endoskopowym błony śluzowej*⁶	39	21,8%	158	43,3%	19,9% (12,1%, 27,6%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	30/114	26,3%	108/229	47,2%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	9/64	14,1%	46/128	35,9%	---

Remisja pod względem parcia na stolec^{*7}	43/172	25,0%	144/336	42,9%	18,1% (9,8%, 26,4%) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	31/108	28,7%	96/206	46,6%	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	12/63	19,0%	43/122	35,2%	---
	Placebo N = 179		Mirikizumab sc. N = 365		Różnica między schematami leczenia i 95% CI
	Średnia LS	Błąd standardowy	Średnia LS	Błąd standardowy	
Nasilenie parcia na stolec^{*8}	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51; -0,61) ^c
Pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leków biologicznych ani inhibitorów JAK ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie ^b leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; sc = podskórnice; LS = metoda najmniejszych kwadratów

*^{1, 2} Patrz przypisy w Tabeli 2.

*³ Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 40. wśród pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 12., gdzie remisję kliniczną zdefiniowano jako: wynik w podskali częstości wypróżnień (SF) = 0 lub SF = 1 z ≥ 1 -punktowym zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej przed leczeniem indukcyjnym, wynik w podskali oceny krwawienia z odbytu (RB) = 0 oraz wynik w podskali endoskopowej (ES) = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).

*⁴ Remisja bez leczenia kortykosteroidami i bez operacji, zdefiniowana jako: remisja kliniczna w tygodniu 40. i remisja objawowa w tygodniu 28. oraz niestosowanie kortykosteroidów przez ≥ 12 tygodni przed tygodniem 40.

*⁵ Poprawa w obrazie endoskopowym zdefiniowana jako: ES = 0 lub 1 (z wyjątkiem kruchości).

*⁶ Remisja w obrazie histopatologicznym/endoskopowym błony śluzowej zdefiniowana jako spełnienie obu poniższych warunków: 1. Remisja w obrazie histopatologicznym, zdefiniowana jako wynik 0 indeksu Geboesa dla następujących podkategorii: 2b (neutrofile w blaszce właściwej), 3 (neutrofile w nabłonku), 4 (zniszczenie krypt) i 5 (nadżerki lub owrzodzenia) oraz 2. Wynik 0 lub 1 w podskali endoskopowej Mayo (z wyjątkiem kruchości).

*⁷ Wynik 0 lub 1 w numerycznej skali ocen (NRS) u pacjentów z początkowym wynikiem ≥ 3 w skali NRS oceniającej parcie na stolec w badaniu LUCENT-1

*⁸ Zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali numerycznej oceniającej parcie na stolec.

a) Dodatkowy 1 pacjent otrzymujący placebo i 8 pacjentów otrzymujących mirikizumab, którzy wcześniej byli poddani udanemu leczeniu lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK.

b) Utrata odpowiedzi, niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja leczenia.

c) $p < 0,001$

d) Wyniki dotyczące mirikizumabu w podgrupie pacjentów, u których leczenie więcej niż jednym lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK zakończyło się niepowodzeniem, były zgodne z wynikami w całej populacji.

Profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mirikizumabu był spójny we wszystkich podgrupach, tj. wyodrębnionych według wieku, płci, masy ciała, nasilenia choroby na początku badania i regionu. Wielkość efektu może się różnić.

W tygodniu 40. u większego odsetka pacjentów wystąpiła odpowiedź kliniczna (zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku w skali MMS o ≥ 2 punkty i zmniejszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowej oraz zmniejszenie o ≥ 1 punkt wyniku w podskali RB w stosunku do wartości początkowej lub wynik 0 lub 1 w podskali RB) w grupie osób z odpowiedzią na leczenie mirikizumabem, zrandomizowanych ponownie do otrzymywania mirikizumabu (80%) w porównaniu do grupy osób z odpowiedzią na leczenie mirikizumabem, zrandomizowanych ponownie do otrzymywania placebo (49%).

Pacjenci z odpowiedzią na przedłużone leczenie indukcyjne mirikizumabem w tygodniu 24. (LUCENT-2)

W grupie pacjentów leczonych mirikizumabem, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w tygodniu 12. w badaniu LUCENT-1 i którzy otrzymali w warunkach otwartej próby dodatkowe 3 dawki mirikizumabu 300 mg dożylnie co 4 tygodnie, u 53,7% uzyskano odpowiedź kliniczną w tygodniu 12. w badaniu LUCENT-2, a 52,9% pacjentów leczonych mirikizumabem kontynuowało leczenie podtrzymujące, otrzymując 200 mg mirikizumabu podskórnym co 4 tygodnie; wśród tych pacjentów 72,2% uzyskało odpowiedź kliniczną, a 36,1% osiągnęło remisję kliniczną w tygodniu 40.

Przywrócenie skuteczności po utracie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące mirikizumabem (LUCENT-2)

19 pacjentów, u których wystąpiła po raz pierwszy utrata odpowiedzi (5,2%) między tygodniem 12. a tygodniem 28. badania LUCENT-2, otrzymało w warunkach otwartej próby leczenie ratunkowe mirikizumabem 300 mg dożylnie w 3 dawkach podawanych co 4 tygodnie; 12 z tych pacjentów (63,2%) uzyskało odpowiedź objawową, a 7 pacjentów (36,8%) osiągnęło remisję objawową po 12 tygodniach.

Normalizacja obrazu endoskopowego w tygodniu 40.

Normalizację obrazu endoskopowego błony śluzowej zdefiniowano jako wynik 0 w podskali endoskopowej Mayo. W tygodniu 40. badania LUCENT-2 normalizację obrazu endoskopowego uzyskano u 81/365 (22,2%) pacjentów leczonych mirikizumabem i u 24/179 (13,4%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Histopatologiczne punkty końcowe

W tygodniu 12. większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej mirikizumab osiągnął poprawę obrazu histopatologicznego (39,2%) w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo (20,7%). W tygodniu 40. remisję w obrazie histopatologicznym stwierdzono u większej liczby pacjentów w grupie otrzymującej mirikizumab (48,5%) w porównaniu z grupą stosującą placebo (24,6%).

Stabilne utrzymanie remisji objawowej

Stabilne utrzymanie remisji objawowej zdefiniowano jako odsetek pacjentów z remisją objawową stwierdzoną podczas co najmniej 7 z 9 wizyt od tygodnia 4. do tygodnia 36. oraz z remisją objawową w tygodniu 40. wśród pacjentów z remisją objawową i odpowiedzią kliniczną w tygodniu 12. badania LUCENT-1. W tygodniu 40. badania LUCENT-2 odsetek pacjentów, u których stwierdzono stabilne utrzymanie remisji objawowej był większy wśród pacjentów leczonych mirikizumabem (69,7%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (38,4%).

Jakość życia związana ze zdrowiem

W tygodniu 12. badania LUCENT-1 pacjenci otrzymujący mirikizumab wykazywali znacząco większą klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza oceny nieswoistego zapalenia jelit (IBDQ) ($p \leq 0,001$) w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Odpowiedź wg IBDQ zdefiniowano jako co najmniej 16-punktową poprawę w stosunku do początkowego wyniku IBDQ, a remisję wg IBDQ zdefiniowano jako wynik wynoszący co najmniej 170. W tygodniu 12.

badania LUCENT-1 u 57,5% pacjentów leczonych mirikizumabem uzyskano remisję wg IBDQ w porównaniu z 39,8% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$), a u 72,7% pacjentów leczonych mirikizumabem uzyskano odpowiedź wg IBDQ w porównaniu z 55,8% pacjentów otrzymujących placebo. W tygodniu 40. badania LUCENT-2 u 72,3% pacjentów leczonych mirikizumabem stwierdzono utrzymanie remisji wg IBDQ w porównaniu z 43,0% pacjentów otrzymujących placebo, a 79,2% pacjentów leczonych mirikizumabem uzyskało odpowiedź wg IBDQ w porównaniu z 49,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Wyniki leczenia oceniane przez pacjenta

Zmniejszenie nasilenia parcia na stolec obserwowano już w tygodniu 2. u pacjentów leczonych mirikizumabem w badaniu LUCENT-1. Pacjenci otrzymujący mirikizumab osiągnęli znaczącą remisję pod względem parcia na stolec w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo w tygodniu 12. badania LUCENT-1 (22,1% w porównaniu z 12,3%) i w tygodniu 40. badania LUCENT-2 (42,9% w porównaniu z 25%). Pacjenci otrzymujący mirikizumab wykazywali istotną poprawę pod względem uczucia zmęczenia już w tygodniu 2. badania LUCENT-1, a poprawa utrzymywała się do tygodnia 40. badania LUCENT-2. Już w tygodniu 4. wystąpiło również znacząco większe zmniejszenie nasilenia bólu brzucha.

Hospitalizacje i operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Do tygodnia 12. badania LUCENT-1 (włącznie) odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wynosił 0,3% (3/868) w grupie otrzymującej mirikizumab i 3,4% (10/294) w grupie stosującej placebo. Operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zgłoszono u 0,3% (3/868) pacjentów otrzymujących mirikizumab i u 0,7% (2/294) pacjentów w grupie stosującej placebo. W grupie leczonej mirikizumabem w badaniu LUCENT-2 nie odnotowano żadnych hospitalizacji ani operacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Omvoh w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie stwierdzono widocznej kumulacji stężenia mirikizumabu w surowicy po podaniu podskórnym co 4 tygodnie.

Średnie (współczynnik zmienności [CV%]) C_{max} i pole pod krzywą (AUC) po podaniu dawek indukcyjnych (300 mg co 4 tygodnie podawane w infuzji dożylniej) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosiły odpowiednio 99,7 (22,7) $\mu\text{g/ml}$ i 538 (34,4) $\mu\text{g} \cdot \text{dobe} / \text{ml}$. Średnie (CV%) C_{max} i pole pod krzywą (AUC) po podaniu dawek podtrzymujących (200 mg co 4 tygodnie we wstrzyknięciach podskórnych) wynosiły odpowiednio 10,1 (52,1) $\mu\text{g/ml}$ i 160 (57,6) $\mu\text{g} \cdot \text{dobe} / \text{ml}$.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym mirikizumabu maksymalne stężenie leku w surowicy krwi było osiągnięte 2-3 dni po podaniu, a szacowana bezwzględna biodostępność wynosiła 44%. Miejsce wstrzyknięcia nie wpływało istotnie na wchłanianie mirikizumabu.

Dystrybucja

Średnia całkowita objętość dystrybucji wynosiła 4,83 l.

Metabolizm

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 i przewiduje się, że będzie rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w ten sam sposób, co endogenne immunoglobuliny G.

Eliminacja

W analizie populacyjnej farmakokinetyki (PK) średni pozorny klirens wynosił 0,0229 l/h, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 9,3 doby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Klirens jest niezależny od dawki.

Proporcjonalność dawki

Mirikizumab wykazywał liniową farmakokinetykę z proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji w zakresie dawek od 5 do 2400 mg podawanych w infuzji dożylniej lub w zakresie dawek od 120 do 400 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek, płeć, masa ciała ani rasa/pochodzenie etniczne nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę mirikizumabu (patrz także punkt 4.8, „Immunogenność”). Wśród 1362 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego narażonych na działanie mirikizumabu w badaniach fazy 2 i 3, 99 (7,3%) pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 11 (0,8%) pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań z zakresu farmakologii klinicznej dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę mirikizumabu. Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że klirens kreatyniny (w zakresie od 36,2 do 291 ml/min) ani stężenie bilirubiny całkowitej (w zakresie od 1,5 do 29 $\mu\text{mol/l}$) nie wpływają na farmakokinetykę mirikizumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rakotwórczość / mutagenność

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących oceny potencjalnego działania rakotwórczego i mutagennego mirikizumabu.

Zaburzenia płodności

U dojrzałych płciowo małych cynomolgus, które otrzymywały mirikizumab raz w tygodniu przez 26 tygodni, w dawce 100 mg/kg mc. (co najmniej 30 razy większej od dawki podtrzymującej stosowanej u ludzi) nie obserwowano wpływu leku na masę narządów rozrodczych ani obraz histopatologiczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Omvoh może być przechowywany poza lodówką nie dłużej niż przez 2 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Jeśli te warunki zostaną przekroczone, lek Omvoh należy wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Omvoh 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ml roztworu w strzykawce z przezroczystego szkła typu I.
Strzykawka jest zamknięta w jednorazowej strzykawce jednodawkowej z tłokiem z gumy bromobutylowej.
Opakowania zawierają 2 lub 6 ampułko-strzykawkę.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Omvoh 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

1 ml roztworu w strzykawce z przezroczystego szkła typu I.
Strzykawka jest zamknięta w jednorazowym wstrzykiwaczu jednodawkowym z tłokiem z gumy bromobutylowej.
Opakowanie zawiera 2, 4 lub 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie należy używać produktu leczniczego Omvoh, jeśli w roztworze widoczne są cząstki stałe lub jeśli roztwór jest mętny i (lub) wyraźnie brązowy.
Nie stosować produktu Omvoh, jeśli został zamrożony.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

OmvoH 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

OmvoH 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/23/1736/004
EU/1/23/1736/005
EU/1/23/1736/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22 grudnia 2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.