

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OmvoH 100 mg solution injectable en seringue préremplie
OmvoH 100 mg solution injectable en stylo prérempli
OmvoH 200 mg solution injectable en seringue préremplie
OmvoH 200 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

OmvoH 100 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 100 mg de mirikizumab dans 1 mL de solution.

OmvoH 100 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 100 mg de mirikizumab dans 1 mL de solution.

OmvoH 200 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 200 mg de mirikizumab dans 2 mL de solution.

OmvoH 200 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 200 mg de mirikizumab dans 2 mL de solution.

Le mirikizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par des cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO) grâce à la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune avec un pH d'environ 5,5 et une osmolarité d'environ 300 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rectocolite hémorragique

OmvoH est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique.

Maladie de Crohn

OmvoH est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn. OmvoH 100 mg solution injectable et OmvoH 200 mg solution injectable doivent uniquement être utilisés pour les doses sous-cutanées d'entretien.

Posologie

Rectocolite hémorragique

Le schéma posologique recommandé du mirikizumab comporte 2 parties.

Dose d'induction

La dose d'induction est de 300 mg en perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes aux semaines 0, 4 et 8. (Voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit d'OmvoH 300 mg solution à diluer pour perfusion)

Dose d'entretien

La dose d'entretien est de 200 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines après la fin du traitement d'induction. Elle peut être administrée soit sous forme de deux seringues préremplies ou stylos préremplis de 100 mg chacun, soit sous forme d'une seringue préremplie ou d'un stylo prérempli de 200 mg.

Les patients doivent être évalués après le traitement d'induction de 12 semaines. En cas de réponse thérapeutique satisfaisante, les patients doivent passer à la dose d'entretien. Pour les patients qui n'obtiennent pas de bénéfice thérapeutique satisfaisant à la semaine 12 du traitement d'induction, le mirikizumab 300 mg par perfusion intraveineuse peut être poursuivi aux semaines 12, 16 et 20 (traitement d'induction prolongé). Si un bénéfice thérapeutique est obtenu avec le traitement intraveineux supplémentaire, les patients peuvent initier une dose d'entretien sous-cutanée de mirikizumab (200 mg) toutes les 4 semaines, à partir de la semaine 24. Le mirikizumab doit être arrêté chez les patients qui ne présentent pas de preuves de bénéfice thérapeutique au traitement d'induction prolongé à la semaine 24.

Les patients présentant une perte de réponse thérapeutique pendant le traitement d'entretien peuvent recevoir à nouveau 300 mg de mirikizumab par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines, pour un total de 3 doses (réinduction). Si un bénéfice clinique est obtenu avec ce traitement intraveineux supplémentaire, les patients peuvent reprendre l'administration sous-cutanée de mirikizumab toutes les 4 semaines. L'efficacité et la sécurité d'un traitement de réinduction répété n'ont pas été évaluées.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent être informés de la nécessité d'effectuer l'injection dès que possible. Par la suite, le traitement doit être repris toutes les 4 semaines.

Maladie de Crohn

Le schéma posologique recommandé du mirikizumab comporte 2 parties.

Dose d'induction

La dose d'induction est de 900 mg (3 flacons de 300 mg chacun) en perfusion intraveineuse (IV) pendant au moins 90 minutes aux semaines 0, 4 et 8. (Voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit d'OmvoH 300 mg solution à diluer pour perfusion)

Dose d'entretien

La dose d'entretien est de 300 mg (c'est-à-dire une seringue préremplie ou un stylo prérempli de 100 mg et une seringue préremplie ou un stylo prérempli de 200 mg) par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines après la fin du traitement d'induction. Les injections peuvent être administrées dans n'importe quel ordre.

Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients ne présentant pas de signes de bénéfice thérapeutique à la semaine 24.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent être informés de la nécessité d'effectuer l'injection dès que possible. Par la suite, le traitement doit être repris toutes les 4 semaines.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients âgés de ≥ 75 ans sont limitées.

Insuffisance rénale ou hépatique

OmvoH n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Ces affections ne sont généralement pas susceptibles d'avoir un impact significatif sur la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux et aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'OmvoH chez les enfants et adolescents âgés de 2 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'OmvoH chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn.

Mode d'administration

Pour injection sous-cutanée uniquement.

Les sites d'injection comprennent l'abdomen, la cuisse et l'arrière du bras. Après une formation à la technique d'injection sous-cutanée, un patient peut lui-même s'injecter le mirikizumab.

Les patients doivent être informés de la nécessité de réaliser l'injection à un endroit différent à chaque fois. Par exemple, si la première injection a été effectuée dans l'abdomen, la deuxième injection - pour réaliser une dose complète - pourrait être effectuée dans une autre zone de l'abdomen.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections actives cliniquement importantes (tuberculose active).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. La plupart étaient d'intensité légère ou modérée, les réactions sévères étaient peu fréquentes (voir rubrique 4.8). En cas de réaction d'hypersensibilité grave, y compris d'anaphylaxie, le mirikizumab doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.

Infections

Le mirikizumab peut augmenter le risque d'infection sévère (voir rubrique 4.8). Le traitement par mirikizumab ne doit pas être instauré chez les patients présentant une infection active cliniquement importante tant que l'infection n'est pas guérie ou qu'elle n'a pas été traitée de manière adéquate (voir rubrique 4.3). Les risques et les bénéfices du traitement doivent être pris en compte avant d'initier le mirikizumab chez les patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infections récurrentes. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'infection aiguë ou chronique cliniquement importante. Si une infection grave se développe, l'arrêt du mirikizumab doit être envisagé jusqu'à la guérison de l'infection.

Évaluation pré-thérapeutique de la tuberculose

Avant d'initier le traitement, une infection tuberculeuse doit être recherchée. Les patients recevant du mirikizumab doivent être surveillés pendant et après le traitement afin de détecter tout signe et symptôme de tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant le début du traitement chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active pour laquelle un traitement adéquat ne peut être confirmé.

Élévations des enzymes hépatiques

Des cas d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (dont un cas répondant aux critères de la loi de Hy) sont survenus chez des patients recevant du mirikizumab dans les essais cliniques. Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être évaluées au début du traitement et tous les mois durant la phase d'induction (incluant la période d'induction prolongée, le cas échéant). Par la suite, les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être surveillées (tous les 1 à 4 mois) conformément aux recommandations de prise en charge des patients et selon l'indication clinique. Si des augmentations des enzymes hépatiques alanine aminotransférases (ALAT) ou aspartate aminotransférases (ASAT) sont observées et qu'une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée, le mirikizumab doit être arrêté jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Immunisations

Avant d'initier le traitement par mirikizumab, il faut envisager de terminer toutes les vaccinations appropriées conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Éviter l'utilisation de vaccins vivants chez les patients traités par mirikizumab. Aucune donnée n'est disponible sur la réponse à des vaccins vivants ou non vivants.

Excipients à effet notoire

Sodium

Rectocolite hémorragique

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 200 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Maladie de Crohn

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 300 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Polysorbate

Ce médicament contient 0,3 mg/mL de polysorbate 80 par seringue ou stylo équivalent à 0,6 mg pour la dose d'entretien dans le traitement de la rectocolite hémorragique et à 0,9 mg pour la dose d'entretien dans le traitement de la maladie de Crohn. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Dans les études cliniques, l'utilisation concomitante de corticoïdes ou d'immunomodulateurs oraux n'a pas influencé la sécurité du mirikizumab. L'analyse des données pharmacocinétiques de population a montré que la clairance du mirikizumab n'était pas impactée par l'administration concomitante d'acide 5-aminosalicylique (5-ASAs), de corticoïdes ou d'immunomodulateurs oraux (azathioprine, 6-mercaptopurine, thioguanine et méthotrexate).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 10 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du mirikizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'OmvoH pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le mirikizumab est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance et leurs concentrations décroissent rapidement par la suite. Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu durant cette courte période. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec OmvoH en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet du mirikizumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

OmvoH n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires supérieures (9,8 %, le plus souvent des rhinopharyngites), des céphalées (3,2 %), des rash (1,3 %) et des réactions au site d'injection (10,8 %, période d'entretien).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques (Tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes d'organe selon la classification MedDRA. La catégorie de fréquence pour chaque effet est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1: Effets indésirables

Classe de systèmes d'organe MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures ^a
	Peu fréquent	Zona
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Arthralgie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection ^c
	Peu fréquent	Réactions au site de perfusion ^d
Investigations	Peu fréquent	Augmentation des alanine aminotransférases (ALAT)
	Peu fréquent	Augmentation des aspartate aminotransférases (ASAT)

^a Inclut : sinusite aiguë, COVID-19, rhinopharyngite, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures.

^b Inclut : rash, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse.

^c Rapportées lors de la période d'entretien du mirikizumab dans laquelle le traitement par mirikizumab est administré par injection sous-cutanée.

^d Rapportées lors de la période d'induction du mirikizumab dans laquelle le traitement par mirikizumab est administré par perfusion intraveineuse.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion (traitement d'induction)

Des réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion ont été rapportées chez 0,4 % des patients traités par mirikizumab. Toutes les réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion ont été rapportées comme non graves.

Réactions au site d'injection (traitement d'entretien)

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 10,8 % des patients traités par mirikizumab. Les réactions les plus fréquentes étaient les douleurs au site d'injection, les réactions au site d'injection et les érythèmes au site d'injection. Ces symptômes ont été rapportés comme étant non graves, transitoires et d'intensité légère.

Les résultats décrits ci-dessus ont été obtenus avec la formulation d'origine d'Omvo. Dans une étude en double aveugle, à 2 bras, en groupe parallèle, randomisée, en dose unique et menée chez 60 sujets sains, qui compare la formulation d'origine de 200 mg de mirikizumab (2 injections de 100 mg dans une seringue préremplie) à la formulation modifiée, les scores de douleur EVA obtenus avec la formulation modifiée ont été statistiquement significativement inférieurs (12,6) par rapport à la formulation d'origine (26,1) 1 minute après l'injection.

Augmentation des enzymes hépatiques : alanine aminotransférases (ALAT) et aspartate aminotransférases (ASAT)

Au cours des 12 premières semaines, une augmentation des ALAT a été rapportée chez 0,6 % des patients traités par mirikizumab. Une augmentation des ASAT a été rapportée chez 0,4 % des patients traités par mirikizumab. Toutes ces élévations ont été rapportées comme étant non graves et d'intensité légère à modérée.

Au cours de toutes les périodes de traitement par mirikizumab dans le programme de développement clinique de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn (y compris les périodes d'induction et d'entretien contrôlées par placebo et en ouvert), il y a eu des élévations des ALAT ≥ 3 x la limite supérieure à la normale (LSN) (2,3 %), ≥ 5 x LSN (0,7 %) et ≥ 10 x LSN (0,2 %) et des ASAT ≥ 3 x LSN (2,2 %), ≥ 5 x LSN (0,8 %) et ≥ 10 x LSN (0,1 %) chez les patients recevant du mirikizumab (voir rubrique 4.4). Ces élévations ont été observées avec et sans élévations concomitantes de la bilirubine totale.

Immunogénicité

Dans les études portant sur la rectocolite hémorragique, près de 23 % des patients traités par mirikizumab pendant 12 mois ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et testés positifs pour l'activité neutralisante. Des titres d'anticorps plus élevés chez environ 2 % des patients traités par mirikizumab ont été associés à de faibles concentrations sériques de mirikizumab et à une diminution de la réponse clinique. Dans l'étude portant sur la maladie de Crohn, 12,7 % des patients traités par mirikizumab pendant 12 mois ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et testés positifs pour l'activité neutralisante. Aucun effet cliniquement significatif des anticorps anti-médicament n'a été identifié ni sur la pharmacocinétique du mirikizumab ni sur son efficacité.

Aucune association n'a été trouvée entre les anticorps anti-mirikizumab et l'hypersensibilité ou des événements liés à l'injection, que ce soit dans les études sur la rectocolite hémorragique ou sur la maladie de Crohn.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Des doses de mirikizumab allant jusqu'à 2 400 mg par voie intraveineuse et jusqu'à 500 mg par voie sous-cutanée ont été administrées dans des essais cliniques sans toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukines, Code ATC : L04AC24

Mécanisme d'action

Le mirikizumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé anti-interleukine-23 (anti-IL-23) qui se lie sélectivement à la sous-unité p19 de la cytokine IL-23 humaine et inhibe son interaction avec le récepteur à l'IL-23.

L'IL-23, une cytokine régulatrice, affecte la différenciation, l'expansion et la survie des sous-ensembles de cellules T (par exemple, les cellules Th17 et les cellules Tc17) et des sous-ensembles de cellules immunitaires innées, qui représentent des sources de cytokines effectrices, notamment l'IL-17A, l'IL-17F et l'IL-22 impliquées dans les maladies inflammatoires. Chez l'homme, il a été démontré que le blocage sélectif de l'IL-23 normalisait la production de ces cytokines.

Effets pharmacodynamiques

Les biomarqueurs inflammatoires ont été mesurés dans les études de phase III sur la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Le mirikizumab administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant le traitement d'induction a réduit de manière significative les niveaux de calprotectine fécale et de protéine C-réactive (CRP) entre l'inclusion et la semaine 12. De plus, le mirikizumab administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant le traitement d'entretien a maintenu des niveaux significativement réduits de calprotectine fécale et de protéine C-réactive jusqu'à 52 semaines.

Efficacité et sécurité cliniques

Rectocolite hémorragique

L'efficacité et la sécurité du mirikizumab ont été évaluées dans deux études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo menées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère. Les patients inclus avaient un diagnostic confirmé de rectocolite hémorragique depuis au moins 3 mois et une maladie active modérée à sévère, définie par un score Mayo modifié entre 4 et 9, avec un sous-score endoscopique Mayo ≥ 2 . Les patients devaient avoir présenté un échec (défini comme une perte de réponse, une réponse insuffisante ou une intolérance) aux corticoïdes ou aux immunomodulateurs (6-mercaptopurine, azathioprine) ou à au moins un traitement biologique (antagoniste du TNF α et/ou védolizumab) ou au tofacitinib.

LUCENT-1 était une étude d'induction par voie intraveineuse avec un traitement allant jusqu'à 12 semaines, prolongée d'une étude d'entretien et de sevrage randomisée avec administration sous-cutanée de 40 semaines (LUCENT-2), représentant au moins 52 semaines de traitement. L'âge moyen des patients était de 42,5 ans. 7,8 % d'entre eux avaient 65 ans ou plus et 1,0 % des patients avaient 75 ans ou plus. 59,8 % étaient des hommes ; 40,2 % étaient des femmes. 53,2 % avaient une maladie active sévère avec un score Mayo modifié allant de 7 à 9.

Les résultats d'efficacité présentés pour LUCENT-1 et LUCENT-2 étaient basés sur un examen central des endoscopies et de l'histologie.

LUCENT-1

LUCENT-1 a inclus 1 162 patients dans la population d'évaluation de l'efficacité. Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 300 mg de mirikizumab par perfusion intraveineuse ou un placebo, à la semaine 0, 4 et 8 avec un ratio d'attribution de traitement de 3:1. Le critère d'évaluation principal de l'étude d'induction était la proportion de patients en rémission clinique [score Mayo modifié (MMS) défini comme : sous-score de fréquence des selles (FS) = 0 ou 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion, et sous-score de saignement rectal (SR) = 0, et sous-score endoscopique (SE) = 0 ou 1 (sans friabilité)] à la semaine 12.

Les patients de ces études pouvaient avoir reçu d'autres traitements concomitants, notamment des aminosalicylés (74,3 %), des immunomodulateurs (24,1 % tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine ou le méthotrexate) et des corticoïdes oraux (39,9 % ; dose quotidienne de prednisone jusqu'à 20 mg ou équivalent) à une dose stable avant et pendant la période d'induction. Les corticoïdes oraux prévus par le protocole ont

été diminués après l'induction.

Parmi la population d'évaluation de l'efficacité, 57,1 % étaient naïfs de traitement biologique et naïfs de tofacitinib. 41,2 % des patients avaient présenté un échec à un traitement biologique ou au tofacitinib. 36,3 % des patients avaient présenté un échec à au moins 1 traitement anti-TNF antérieur, 18,8 % avaient présenté un échec au védolizumab et 3,4 % des patients avaient présenté un échec au tofacitinib. 20,1 % avaient présenté un échec à plus d'un traitement biologique ou au tofacitinib. 1,7 % avaient déjà reçu un traitement biologique ou du tofacitinib mais n'avaient pas présenté d'échec.

Dans LUCENT-1, une proportion significativement plus élevée de patients étaient en rémission clinique dans le groupe traité par mirikizumab par rapport au groupe placebo à la semaine 12 (Tableau 2). Dès la semaine 2, les patients traités par mirikizumab ont obtenu une réduction plus importante des sous-scores SR et FS.

Tableau 2 : Résumé des principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans LUCENT-1 (semaine 12, sauf indication contraire)

	Placebo n = 294		Mirikizumab IV n = 868		Différence entre les traitements et IC à 99,875 %
	n	%	n	%	
Rémission clinique*1	39	13,3 %	210	24,2 %	11,1 % (3,2 % ; 19,1 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	27/171	15,8 %	152/492	30,9 %	---
Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	10/118	8,5 %	55/361	15,2 %	---
Rémission clinique alternative*2	43	14,6 %	222	25,6 %	11,1 % (3,0 % ; 19,3 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	31/171	18,1 %	160/492	32,5 %	---
Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	10/118	8,5 %	59/361	16,3 %	---
Réponse clinique*3	124	42,2 %	551	63,5 %	21,4 % (10,8 % ; 32,0 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	86/171	50,3 %	345/492	70,1 %	---
Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	35/118	29,7 %	197/361	54,6 %	---
Amélioration endoscopique*4	62	21,1 %	315	36,3 %	15,4 % (6,3 % ; 24,5 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	48/171	28,1 %	226/492	45,9 %	---
Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	12/118	10,2 %	85/361	23,5 %	---
Rémission symptomatique (semaine 4)*5	38	12,9 %	189	21,8 %	9,2 % (1,4 % ; 16,9 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	26/171	15,2 %	120/492	24,4 %	---
Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	10/118	8,5 %	67/361	18,6 %	---
Rémission symptomatique*5	82	27,9 %	395	45,5 %	17,5 % (7,5 % ; 27,6 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	57/171	33,3 %	248/492	50,4 %	---

Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	22/118	18,6 %	139/361	38,5 %	---
Amélioration histo-endoscopique de la muqueuse*⁶	41	13,9 %	235	27,1 %	13,4 % (5,5 % ; 21,4 %) ^c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	32/171	18,7 %	176/492	35,8 %	---
Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	8/118	6,8 %	56/361	15,5 %	---
	Placebo n = 294		Mirikizumab IV n = 868		Différence entre les traitements et IC à 99,875 %
	Moyenne des MC	Erreur standard	Moyenne des MC	Erreur standard	
Sévérité des besoins impérieux*⁷	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47 ; -0,44) ^c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; IV = intraveineux ; MC = moindres carrés

*1 La rémission clinique est basée sur le score Mayo modifié (MMS) et est définie par : sous-score de fréquence des selles (FS) = 0 ou 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion, et sous-score de saignement rectal (SR) = 0, et sous-score endoscopique (SE) = 0 ou 1 (sans friabilité)

*2 La rémission clinique alternative est basée sur le score Mayo modifié (MMS) et est définie par : sous-score de fréquence des selles (FS) = 0 ou 1, et sous-score de saignement rectal (SR) = 0, et sous-score endoscopique (SE) = 0 ou 1 (sans friabilité)

*3 Réponse clinique basée sur le MMS et définie par : une diminution du MMS ≥ 2 points et une diminution ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale, et une diminution de ≥ 1 point du sous-score SR par rapport à l'inclusion ou un score SR de 0 ou 1

*4 Amélioration endoscopique définie par : SE = 0 ou 1 (sans friabilité)

*5 Rémission symptomatique définie par : FS = 0, ou FS = 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion, et SR = 0

*6 Amélioration histo-endoscopique de la muqueuse définie par la réalisation des deux points suivants : 1. Amélioration histologique, définie à l'aide du système de notation Geboes avec une infiltration de neutrophiles < 5 % des cryptes, aucune destruction de crypte et aucune érosion, ulcération ou aucun tissu de granulation. 2. Amélioration endoscopique, définie par SE = 0 ou 1 (sans friabilité).

*7 Variation par rapport à l'inclusion du score de l'échelle d'évaluation numérique de l'urgence (Urgency Numeric Rating Scale (NRS)).

a) 5 patients supplémentaires sous placebo et 15 patients supplémentaires sous mirikizumab avaient déjà été exposés à un traitement biologique ou à un inhibiteur de JAK, mais n'avaient pas présenté d'échec.

b) Perte de réponse, réponse insuffisante ou intolérance.

c) $p < 0,001$

d) Les résultats du mirikizumab dans le sous-groupe de patients ayant présenté un échec à plus d'un traitement biologique ou inhibiteur de JAK étaient cohérents avec les résultats de la population globale.

LUCENT-2

LUCENT-2 a évalué 544 patients sur les 551 patients ayant obtenu une réponse clinique avec le mirikizumab dans LUCENT-1 à la semaine 12 (voir Tableau 2). Les patients ont été re-randomisés selon un ratio d'allocation de traitement de 2:1 pour recevoir un traitement d'entretien sous-cutané de 200 mg de mirikizumab ou un placebo toutes les 4 semaines pendant 40 semaines (soit 52 semaines à compter du début du traitement d'induction). Le critère d'évaluation principal de l'étude d'entretien était la proportion de patients en rémission clinique (même définition que dans LUCENT-1) à la semaine 40. Une réduction progressive des corticoïdes était nécessaire à l'entrée dans LUCENT-2 pour les patients qui recevaient des corticoïdes pendant LUCENT-1. Une proportion significativement plus élevée de patients était en rémission clinique dans le groupe traité par mirikizumab par rapport au groupe placebo à la semaine 40 (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résumé des principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans LUCENT-2 (semaine 40 ; 52 semaines à compter du début du traitement d'induction)

	Placebo n = 179		Mirikizumab SC n = 365		Différence entre les traitements et IC à 95 %
	n	%	n	%	

Rémission clinique*1	45	25,1 %	182	49,9 %	23,2 % (15,2 % ; 31,2 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK a	35/114	30,7 %	118/229	51,5 %	---
Patients en échec b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK d	10/64	15,6 %	59/128	46,1 %	---
Rémission clinique alternative*2	47	26,3 %	189	51,8 %	24,1 % (16,0 % ; 32,2 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK a	37/114	32,5 %	124/229	54,1 %	---
Patients en échec b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK d	10/64	15,6 %	60/128	46,9 %	---
Maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 40*3	24/65	36,9 %	91/143	63,6 %	24,8 % (10,4 % ; 39,2 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK a	22/47	46,8 %	65/104	62,5 %	---
Patients en échec b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK d	2/18	11,1 %	24/36	66,7 %	---
Rémission clinique sans corticoïdes *4	39	21,8 %	164	44,9 %	21,3 % (13,5 % ; 29,1 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK a	30/114	26,3 %	107/229	46,7 %	---
Patients en échec b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK d	9/64	14,1 %	52/128	40,6 %	---
Amélioration endoscopique*5	52	29,1 %	214	58,6 %	28,5 % (20,2 % ; 36,8 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK a	39/114	34,2 %	143/229	62,4 %	---
Patients en échec b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK d	13/64	20,3 %	65/128	50,8 %	---
Rémission histo-endoscopique de la muqueuse*6	39	21,8 %	158	43,3 %	19,9 % (12,1 % ; 27,6 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK a	30/114	26,3 %	108/229	47,2 %	---
Patients en échec b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK d	9/64	14,1 %	46/128	35,9 %	---
Rémission des besoins impérieux*7	43/172	25,0 %	144/336	42,9 %	18,1 % (9,8 % ; 26,4 %)c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK a	31/108	28,7 %	96/206	46,6 %	---
Patients en échec b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK d	12/63	19,0 %	43/122	35,2 %	---
	Placebo n = 179		Mirikizumab SC n = 365		Différence entre les traitements et IC à 95 %
	Moyenne des MC	Erreur standard	Moyenne des MC	Erreur standard	

Sévérité des besoins impérieux*8	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51 ; -0,61) ^c
Patients naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Patients en échec ^b à au moins un traitement biologique ou inhibiteur de JAK ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Abbréviations : IC = intervalle de confiance ; SC = sous-cutané ; MC = moindres carrés

*1, 2 Voir les notes en bas du tableau 2

*3 Proportion de patients en rémission clinique à la semaine 40 parmi les patients en rémission clinique à la semaine 12, avec une rémission clinique définie par : sous-score de fréquence des selles (FS) = 0 ou FS = 1 avec une diminution \geq 1 point depuis l'induction à l'inclusion, et sous-score de saignement rectal (SR) = 0, et sous-score endoscopique (SE) = 0 ou 1 (sans friabilité)

*4 Rémission sans corticoïdes et chirurgie, définie par : rémission clinique à la semaine 40 et rémission symptomatique à la semaine 28, et aucune utilisation de corticoïdes pendant au moins 12 semaines avant la semaine 40

*5 Amélioration endoscopique définie par : SE = 0 ou 1 (sans friabilité)

*6 Rémission histo-endoscopique de la muqueuse, définie par la réalisation des deux points suivants : 1. Rémission histologique, définie comme des sous-scores de Geboes de 0 pour les grades : 2b (neutrophiles dans la lamina propria), 3 (neutrophiles dans l'épithélium), 4 (destruction des cryptes), et 5 (érosion ou ulcération) et 2. Score endoscopique Mayo de 0 ou 1 (sans friabilité)

*7 Score de 0 ou 1 chez les patients avec un score de l'échelle d'évaluation numérique de l'urgence (Urgency NRS) \geq 3 à l'inclusion dans LUCENT-1

*8 Variation par rapport à l'inclusion du score de l'échelle d'évaluation numérique de l'urgence (Urgency NRS)

a) Un patient supplémentaire sous placebo et 8 patients supplémentaires sous mirikizumab avaient déjà été exposés à un traitement biologique ou à un inhibiteur de JAK, mais n'avaient pas présenté d'échec.

b) Perte de réponse, réponse insuffisante ou intolérance.

c) $p < 0,001$

d) Les résultats du mirikizumab dans le sous-groupe de patients ayant présenté un échec à plus d'un traitement biologique ou inhibiteur de JAK étaient cohérents avec les résultats de la population globale.

L'efficacité et le profil de sécurité du mirikizumab étaient cohérents dans tous les sous-groupes, c'est-à-dire l'âge, le sexe, le poids corporel, la sévérité de l'activité de la maladie à l'inclusion et la région. La taille d'effet pouvait varier.

À la semaine 40, une plus grande proportion de patients présentaient une réponse clinique (définie comme une diminution du MMS \geq 2 points et une diminution \geq 30 % par rapport à l'inclusion, et une diminution \geq 1 point du sous-score SR par rapport à l'inclusion ou un score SR de 0 ou 1) dans le groupe répondeur au mirikizumab re-randomisé avec mirikizumab (80 %) par rapport au groupe répondeur au mirikizumab re-randomisé avec placebo (49 %).

Répondeurs au traitement d'induction prolongée par mirikizumab à la semaine 24 (LUCENT-2)

Pour les patients sous mirikizumab qui n'avaient pas de réponse clinique à la semaine 12 de LUCENT-1 et qui ont reçu en ouvert 3 doses supplémentaires de 300 mg de mirikizumab IV toutes les 4 semaines, 53,7 % ont obtenu une réponse clinique à la semaine 12 de LUCENT-2 et 52,9 % des patients sous mirikizumab ont poursuivi le traitement d'entretien recevant 200 mg de mirikizumab SC toutes les 4 semaines. Parmi ces patients, 72,2 % ont obtenu une réponse clinique et 36,1 % ont obtenu une rémission clinique à la semaine 40.

Récupération de l'efficacité après perte de réponse au traitement d'entretien par mirikizumab (LUCENT-2)

19 patients qui ont présenté une première perte de réponse (5,2 %) entre les semaines 12 et 28 de LUCENT-2 ont reçu trois doses de réinduction de mirikizumab en ouvert, avec 300 mg de mirikizumab IV toutes les 4 semaines. Après 12 semaines, 12 patients (63,2 %) ont obtenu une réponse symptomatique et 7 patients (36,8 %) ont obtenu une rémission symptomatique.

Normalisation endoscopique à la semaine 40

La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse a été définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0. À la semaine 40 de LUCENT-2, la normalisation endoscopique a été atteinte chez 81/365 (22,2 %) des patients traités par mirikizumab et chez 24/179 (13,4 %) des patients du groupe placebo.

Résultats histologiques

À la semaine 12, une proportion plus élevée de patients du groupe mirikizumab a obtenu une amélioration histologique (39,2 %) par rapport aux patients du groupe placebo (20,7 %). À la semaine 40, une rémission histologique a été observée chez plus de patients dans le groupe mirikizumab (48,5 %) que dans le groupe placebo (24,6 %).

Maintien stable de la rémission symptomatique

Le maintien stable de la rémission symptomatique a été défini comme la proportion de patients en rémission symptomatique pendant au moins 7 visites sur 9 de la semaine 4 à la semaine 36 et en rémission symptomatique à la semaine 40 parmi les patients en rémission symptomatique et en réponse clinique à la semaine 12 de LUCENT-1. À la semaine 40 de LUCENT-2, la proportion de patients atteignant un maintien stable de la rémission symptomatique était plus élevée chez les patients traités par mirikizumab (69,7 %) par rapport au placebo (38,4 %).

Qualité de vie liée à la santé

À la semaine 12 de LUCENT-1, les patients recevant du mirikizumab ont présenté des améliorations significativement plus importantes sur le plan clinique du score total de l'*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) ($p \leq 0,001$) par rapport au placebo. La réponse IBDQ a été définie comme une amélioration d'au moins 16 points par rapport au score IBDQ à l'inclusion, et la rémission IBDQ a été définie comme un score d'au moins 170. À la semaine 12 de LUCENT-1, 57,5 % des patients traités par mirikizumab ont obtenu une rémission IBDQ contre 39,8 % avec le placebo ($p < 0,001$) et 72,7 % des patients traités par mirikizumab ont obtenu une réponse IBDQ contre 55,8 % avec le placebo. Dans LUCENT-2 à la semaine 40, 72,3 % des patients traités par mirikizumab ont obtenu un maintien de la rémission IBDQ contre 43,0 % des patients sous placebo et 79,2 % des patients traités par mirikizumab ont obtenu une réponse IBDQ contre 49,2 % des patients sous placebo.

Résultats rapportés par les patients

Une diminution de la sévérité des besoins impérieux a été observée dès la semaine 2 chez les patients traités par mirikizumab dans LUCENT-1. Les

patients recevant du mirikizumab ont obtenu une rémission des besoins impérieux significative par rapport aux patients du groupe placebo à la semaine 12 dans LUCENT-1 (22,1 % vs 12,3 %), et à la semaine 40 dans LUCENT-2 (42,9 % vs 25 %). Les patients recevant du mirikizumab ont montré une amélioration significative de la fatigue dès la semaine 2 de LUCENT-1 qui a été maintenue à la semaine 40 de LUCENT-2. Dès la semaine 4, il y avait également une réduction significativement plus importante des douleurs abdominales.

Hospitalisations et chirurgies liées à la rectocolite hémorragique (RCH)

Au cours des 12 semaines de LUCENT-1, la proportion de patients hospitalisés pour RCH était de 0,3 % (3/868) dans le groupe mirikizumab et de 3,4 % (10/294) dans le groupe placebo. Des interventions chirurgicales liées à la RCH ont été rapportées chez 0,3 % (3/868) des patients recevant du mirikizumab et 0,7 % (2/294) des patients du groupe placebo. Il n'y a eu aucune hospitalisation et aucune chirurgie liée à la RCH dans LUCENT-2 dans le bras mirikizumab.

Maladie de Crohn

L'efficacité et la sécurité du mirikizumab ont été évaluées dans l'étude clinique VIVID-1 randomisée, en double aveugle, en traitement continu, contrôlée versus placebo et comparateur actif, menée chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère qui présentaient une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux corticoïdes, aux immunomodulateurs (ex. azathioprine, 6-mercaptopurine) ou à un traitement biologique (ex. antagoniste du TNF α ou antagoniste des récepteurs de l'intégrine). Cette étude comprenait une période d'induction de 12 semaines par perfusion intraveineuse suivie d'une période d'entretien de 40 semaines par injection sous-cutanée. Cette étude comprenait également un bras comparateur ustekinumab pendant les périodes d'induction et d'entretien.

VIVID-1

Dans l'étude VIVID-1, l'efficacité a été évaluée chez 1065 patients qui ont été randomisés avec un ratio d'attribution de traitement de 6:3:2 pour recevoir 900 mg de mirikizumab par perfusion intraveineuse (IV) aux semaines 0, 4 et 8, suivi d'une dose d'entretien de 300 mg par injection sous-cutanée (SC) à la semaine 12, puis toutes les 4 semaines pendant 40 semaines, de l'ustekinumab à environ 6 mg/kg par administration IV à la semaine 0 suivi d'une administration SC de 90 mg toutes les 8 semaines à partir de la semaine 8, ou un placebo. Les patients randomisés pour recevoir un placebo au début de l'étude et qui ont obtenu une réponse clinique selon les résultats rapportés par les patients (PRO) à la semaine 12 (définie comme une diminution d'au moins 30 % de la fréquence des selles (FS) et/ou des douleurs abdominales (DA) sans aggravation d'aucun score par rapport à l'inclusion) sont restés sous placebo. Les patients randomisés pour recevoir un placebo au début de l'étude et qui n'ont pas obtenu de réponse clinique selon les PRO à la semaine 12 ont reçu 900 mg de mirikizumab par perfusion IV aux semaines 12, 16 et 20, suivi d'une dose d'entretien de 300 mg toutes les 4 semaines en SC de la semaine 24 à la semaine 48.

L'activité de la maladie à l'inclusion a été évaluée par (1) la moyenne quotidienne non pondérée de la FS, (2) la moyenne quotidienne non pondérée des DA (allant de 0 à 3) et (3) le score endoscopique simplifié pour la maladie de Crohn (SES-CD) (allant de 0 à 56).

La maladie de Crohn active modérée à sévère a été définie par les scores de FS ≥ 4 et/ou de DA ≥ 2 et un SES-CD ≥ 7 (lecture centralisée) pour les patients atteints d'une maladie iléo-colique et colique isolée, ou ≥ 4 pour les patients atteints de maladie iléale isolée. A l'inclusion, les patients avaient un score médian de FS de 6, un score médian des DA de 2 et un SES-CD médian de 12.

L'âge moyen des patients était de 36 ans (intervalle de 18 à 76 ans) ; 45 % étaient des femmes ; 72 % étaient identifiés comme caucasiens, 25 % comme asiatiques, 2 % comme noirs et 1 % comme d'un autre groupe ethnique. Les patients ont été autorisés à utiliser des doses stables de corticoïdes, d'immunomodulateurs (ex. 6-mercaptopurine, azathioprine ou méthotrexate) et/ou d'aminosalicylés. A l'inclusion, 31 % des patients recevaient des corticoïdes oraux, 27 % des immunomodulateurs et 44 % des aminosalicylés.

A l'inclusion, 49 % présentaient une perte de réponse, une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs traitements biologiques (en échec de biothérapie) ; 46 % des patients avaient présenté un échec aux inhibiteurs du TNF α et 11 % avaient présenté un échec au traitement par vedolizumab.

Les co-critères d'évaluation principaux de VIVID-1 étaient (1) la réponse clinique selon les PRO à la semaine 12 et la réponse endoscopique à la semaine 52 par rapport au placebo et (2) la réponse clinique selon les PRO à la semaine 12 et la rémission clinique selon l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) à la semaine 52. Le tableau 4 présente les résultats pour les co-critères d'évaluation principaux et les critères d'évaluation secondaires majeurs à la semaine 52 par rapport au placebo.

Les critères d'évaluation secondaires majeurs à la semaine 12 par rapport au placebo sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 4. Proportion de patients présentant une maladie de Crohn et ayant atteint les critères d'efficacité à la semaine 52 dans l'étude VIVID-1

	Placebo n=199		Mirikizumab 300 mg injection SC ^a n=579		Différence entre les traitements versus placebo ^b (IC à 99,5 %)
	n	%	n	%	
Co-critères d'évaluation principaux					
Réponse clinique selon les PRO^c à la semaine 12 et réponse endoscopique^d à la semaine 52	18/199	9 %	220/579	38 %	29% ^e (21 % ; 37 %)
Sans échec de biothérapie	12/102	12 %	117/298	39 %	
En échec de biothérapie ^f	6/97	6 %	103/281	37 %	
Réponse clinique selon les PRO^c à la semaine 12 et rémission clinique selon le CDAI^g à la semaine 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 % ; 36 %)
Sans échec de biothérapie	27/102	27 %	141/298	47 %	
En échec de biothérapie ^f	12/97	12 %	122/281	43 %	
Critères d'évaluation secondaires					
Réponse endoscopique^d à la semaine 52	18/199 ^h	9 %	280/579	48 %	39 % ^e (31 % ; 47 %)
Sans échec de biothérapie	12/102 ^h	12 %	154/298	52 %	
En échec de biothérapie ^f	6/97 ^h	6 %	126/281	45 %	
Rémission clinique selon le CDAI^h à la semaine 52	39/199 ^h	20 %	313/579	54 %	35 % ^e (25 % ; 44 %)
Sans échec de biothérapie	27/102 ^h	27 %	169/298	57 %	
En échec de biothérapie ^f	12/97 ^h	12 %	144/281	51 %	
Réponse clinique selon les PRO^c à la semaine 12 et rémission clinique selon les PROⁱ à la semaine 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 % ; 36 %)
Réponse clinique selon les PRO^c à la semaine 12 et rémission endoscopique^j à la semaine 52	8/199	4 %	136/579	24 %	19 % ^e (13 % ; 26 %)
Réponse clinique selon les PRO^c à la semaine 12 et rémission clinique sans corticoïde selon le CDAI^{g, k} à la semaine 52	37/199	19 %	253/579	44 %	25 % ^e (15 % ; 35 %)

Abréviations : DA = douleur abdominale ; CDAI = Crohn's Disease Activity Index (indice d'activité de la maladie de Crohn) ; IC = Intervalle de confiance ; PRO = 2 des résultats rapportés par les patients dans le CDAI (FS et DA) ; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (score endoscopique simplifié pour la maladie de Crohn) ; FS = fréquence des selles.

a Après administration de 900 mg de mirikizumab en perfusion IV aux semaines 0, 4 et 8, les patients ont reçu 300 mg de mirikizumab en injection SC à la semaine 12 et toutes les 4 semaines par la suite pendant 40 semaines supplémentaires maximum.

b Pour les paramètres binaires, la différence de traitement ajustée était basée sur la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustée pour les covariables à l'inclusion.

c La réponse clinique selon les PRO est définie comme une diminution d'au moins 30 % de la FS et/ou des DA sans aggravation d'aucun score par rapport à l'inclusion.

d La réponse endoscopique est définie comme une diminution de ≥ 50 % par rapport au score total SES-CD à l'inclusion, sur la base d'une lecture centralisée.

e $p < 0,000001$.

f L'échec de biothérapie comprend la perte de réponse, la réponse insuffisante ou l'intolérance à un ou plusieurs traitements biologiques (ex. antagoniste du TNF α ou antagoniste des récepteurs de l'intégrine).

g La rémission clinique selon le CDAI est définie par un score total CDAI < 150 .

h La taille de l'échantillon du placebo comprend tous les patients randomisés ayant reçu le placebo à l'inclusion. Les patients sous placebo qui n'ont pas obtenu de réponse clinique selon les PRO à la semaine 12 ont été considérés comme non-répondeurs à la semaine 52.

i La rémission clinique selon les PRO est définie par un score de FS ≤ 3 (selon la catégorie 6 ou 7 de l'échelle de selles de Bristol) et de DA ≤ 1 sans aggravation d'aucun score par rapport à l'inclusion.

j La rémission endoscopique est définie comme le score total SES-CD ≤ 4 et une diminution d'au moins 2 points depuis l'inclusion, et aucun sous-score > 1 dans aucune variable individuelle, sur la base de la lecture centralisée.

k Les patients sans corticoïdes sont définis comme les patients qui étaient sans corticoïdes de la semaine 40 à la semaine 52.

Rémission des besoins impérieux

La rémission des besoins impérieux a été évaluée pendant l'étude VIVID-1 à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique de l'urgence (NRS) de 0 à

10. Par rapport au groupe placebo, une plus grande proportion de patients traités par mirikizumab ayant à l'inclusion un score moyen hebdomadaire NRS ≥ 3 ont obtenu une réponse clinique selon les PRO à la semaine 12 et un score moyen hebdomadaire d'urgence NRS ≤ 2 à la semaine 52 (33 % contre 11 %).

Tableau 5. Proportion de patients présentant une maladie de Crohn et ayant atteint les critères d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude VIVID-1

Critères d'évaluation	Placebo n=199		Mirikizumab 900 mg Perfusion IV ^a n=579		Différence entre les traitements versus placebo ^b (IC à 99,5 %)
	n	%	n	%	
Réponse clinique selon les PRO ^c	103/199	52 %	409/579	71 %	19 % ^e (8 % ; 30 %)
Rémission clinique selon le CDAI ^g	50/199	25 %	218/579	38 %	12 % ^f (2 % ; 23 %)
Réponse endoscopique ^d	25/199	13 %	188/579	32 %	20 % ^e (11 % ; 28 %)
Rémission endoscopique ^e	14/199	7 %	102/579	18 %	11 % ^f (4 % ; 17 %)
Variation du score FACIT-fatigue par rapport à l'inclusion ^h	Moyenne des MC	ES	Moyenne des MC	ES	
	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^f (1,2 ; 5,2)

Abréviations : FACIT-fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue ; Moyenne des MC = Moyenne des moindres carrés ; ES = Erreur Standard ; autres se référer au tableau 4 ci-dessus.

a semaines 0, 4, 8

b se référer au tableau 4. Se référer également à la note h ci-dessous.

c, d, e, g, j se référer au tableau 4

f valeur de $p < 0,005$

h Pour la variation du score FACIT-fatigue par rapport à l'inclusion, la moyenne des MC et la différence entre les traitements étaient basées sur le modèle ANCOVA ajusté pour le score FACIT-fatigue à l'inclusion et d'autres covariables. A l'inclusion, les valeurs moyennes du score FACIT-fatigue étaient similaires entre les groupes de traitement et variaient de 32,3 à 31,5.

Des améliorations de la rémission clinique selon le CDAI ont été observées dès la semaine 4 chez une plus grande proportion de patients traités par mirikizumab par rapport au groupe placebo.

Une diminution des douleurs abdominales a été observée dès la semaine 4 et une diminution de la fréquence des selles dès la semaine 6 chez les patients traités par mirikizumab par rapport au groupe placebo.

L'efficacité et le profil de sécurité du mirikizumab étaient cohérents dans tous les sous-groupes, c'est-à-dire selon l'âge, le sexe, le poids corporel, la sévérité de l'activité de la maladie à l'inclusion et la région. La taille d'effet pouvait varier.

Bras comparateur actif

À la semaine 52, le mirikizumab a démontré une non-infériorité (marge pré-spécifiée de -10 %) sur la rémission clinique selon le CDAI par rapport au groupe ustekinumab (54 % avec mirikizumab ; 48 % avec ustekinumab). La supériorité sur ustekinumab pour la réponse endoscopique à la semaine 52 n'a pas été atteinte (48 % avec mirikizumab, 46 % avec ustekinumab).

Résultats histologiques

Sur l'ensemble des cinq segments intestinaux, 44 % des patients sous mirikizumab ont atteint le critère d'évaluation composite de la réponse clinique évaluée selon les PRO à la semaine 12 et de la réponse histologique à la semaine 52, contre 16 % des patients sous placebo. La réponse histologique à la semaine 52 a été obtenue chez 58 % des patients contre 49 % avec l'ustekinumab.

Qualité de vie liée à la santé

À la semaine 12, la variation du score du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) était de 36,9 pour le mirikizumab et de 17,4 pour le placebo. La réponse et la rémission selon l'IBDQ ont été atteintes respectivement chez 69 % et 52 % des patients traités par mirikizumab, contre respectivement 45 % et 28 % chez les patients du groupe placebo. Ces améliorations se sont maintenues à la semaine 52.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Omvoh dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'y a pas eu d'accumulation apparente de la concentration sérique de mirikizumab au fil du temps lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Exposition

Rectocolite hémorragique

La moyenne (coefficient de variation en %) de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) après la dose d'induction (300 mg toutes les 4 semaines administrée par perfusion intraveineuse) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique était respectivement de 99,7 µg/mL (22,7 %) et de 538 µg*jour/mL (34,4 %). La C_{max} (CV %) et l'ASC moyennes après le traitement d'entretien (200 mg toutes les 4 semaines par injection sous-cutanée) étaient respectivement de 10,1 µg/mL (52,1 %) et de 160 µg*jour/mL (57,6 %).

Maladie de Crohn

La moyenne (coefficient de variation en %) de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) après la dose d'induction (900 mg toutes les 4 semaines administrée par perfusion intraveineuse) chez les patients atteints de la maladie de Crohn était respectivement de 332 µg/mL (20,6 %) et de 1820 µg*jour/mL (38,1 %). La C_{max} (CV %) et l'ASC moyennes après le traitement d'entretien (300 mg toutes les 4 semaines par injection sous-cutanée) étaient respectivement de 13,6 µg/mL (48,1 %) et de 220 µg*jour/mL (55,9 %).

Absorption

Après administration sous-cutanée de mirikizumab dans la rectocolite hémorragique, le T_{max} médian (intervalle) était de 5 (3,08 à 6,75) jours après l'administration et la moyenne géométrique de la biodisponibilité absolue (CV%) était de 44 % (34 %).

Après administration sous-cutanée de mirikizumab dans le traitement de la maladie de Crohn, le T_{max} médian (intervalle) était de 5 (3 à 6,83) jours après l'administration et la moyenne géométrique de la biodisponibilité absolue (CV%) était de 36,3 % (31 %).

L'emplacement du site d'injection n'a pas eu d'influence significative sur l'absorption du mirikizumab.

Distribution

La moyenne géométrique du volume total de distribution était de 4,83 L (21 %) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et de 4,40 L (14 %) chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Biotransformation

Le mirikizumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé et devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés via des voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Élimination

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique (CV %) de la clairance était de 0,0229 L/h (34 %) et la moyenne géométrique de la demi-vie est d'environ 9,3 jours (40%) chez les patients présentant une rectocolite hémorragique. La moyenne géométrique (CV%) de la clairance était de 0,0202 L/h (38 %) et la moyenne géométrique (CV%) de la demi-vie est aussi d'environ 9,3 jours (26 %) chez les patients présentant une maladie de Crohn. La clairance est indépendante de la dose.

Proportionnalité des doses

Le mirikizumab a présenté une pharmacocinétique linéaire avec une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition sur un intervalle de doses allant de 5 à 2 400 mg administrées en perfusion intraveineuse ou sur un intervalle de doses allant de 120 à 400 mg administrées en injection sous-cutanée chez des patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn chez des volontaires sains.

Populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge, le sexe, le poids ou l'origine ethnique n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du mirikizumab (voir également rubrique 4.8, « Immunogénicité »). Parmi les 1 362 patients ayant une rectocolite hémorragique exposés au mirikizumab dans les études de phase II et de phase III, 99 (7,3 %) patients avaient 65 ans ou plus et 11 (0,8 %) patients avaient 75 ans ou plus.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude de pharmacologie clinique spécifique pour évaluer les effets de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du mirikizumab n'a été menée.

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine (intervalle de 36,2 à 291 mL/min) ou la bilirubine totale (intervalle de 1,5 à 29 µmol/L) n'affectaient pas la pharmacocinétique du mirikizumab.

Chez les patients atteints d'une maladie de Crohn, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine (intervalle de 26,5 à 269 mL/min) ou la bilirubine totale (intervalle de 1,5 à 36 µmol/L) n'affectaient pas la pharmacocinétique du mirikizumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Carcinogenèse / mutagenèse

Aucune étude non clinique n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène du mirikizumab.

Altération de la fertilité

Aucun effet sur le poids des organes reproducteurs ni sur leur histopathologie n'a été observé chez des singes cynomolgus sexuellement matures ayant reçu du mirikizumab une fois par semaine pendant 26 semaines, à une dose de 100 mg/kg (au moins 20 fois la dose d'entretien chez l'humain).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Monochlorhydrate d'histidine
Chlorure de sodium
Mannitol (E 421)
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

OmvoH peut être conservé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C.
Si ces conditions sont dépassées, OmvoH doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements pour le traitement de la rectocolite hémorragique

Omvoh 100 mg solution injectable en seringue préremplie

1 mL de solution dans une seringue en verre transparent de type I.
La seringue est intégrée dans une seringue jetable à dose unique avec un piston en caoutchouc en bromobutyle.

Conditionnements :

- boîtes de 2 seringues préremplies.
- emballages multiples contenant 6 (3 boîtes de 2) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Omvoh 100 mg solution injectable en stylo prérempli

1 mL de solution dans une seringue en verre transparent de type I.
La seringue est intégrée dans un stylo jetable à dose unique avec un piston en caoutchouc en bromobutyle.

Conditionnements :

- boîtes de 2 stylos préremplis.
- emballages multiples contenant 4 (2 boîtes de 2) stylos préremplis.
- emballages multiples contenant 6 (3 boîtes de 2) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Omvoh 200 mg solution injectable en seringue préremplie

2 mL de solution dans une seringue en verre transparent de type I.
La seringue est intégrée dans une seringue jetable à dose unique avec un piston en caoutchouc en bromobutyle.

Conditionnements :

- boîtes de 1 seringue préremplie.
- emballages multiples contenant 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Omvoh 200 mg solution injectable en stylo prérempli

2 mL de solution dans une seringue en verre transparent de type I.
La seringue est intégrée dans un stylo jetable à dose unique avec un piston en caoutchouc en bromobutyle.

Conditionnements :

- boîtes de 1 stylo prérempli.
- emballages multiples contenant 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Conditionnements pour le traitement de la maladie de Crohn

Omvoh 100 mg solution injectable en seringue préremplie et Omvoh 200 mg solution injectable en seringue préremplie

1 mL et 2 mL de solution dans des seringues préremplies en verre transparent de type I.
Chaque seringue est intégrée dans une seringue jetable à dose unique avec un piston en caoutchouc en bromobutyle.

Conditionnements :

- boîtes de 2 seringues préremplies (1 seringue préremplie de 100 mg et 1 seringue préremplie de 200 mg)
- emballages multiples contenant 6 seringues préremplies (3 boîtes contenant chacune 1 seringue préremplie de 100 mg et 1 seringue préremplie de 200 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Omvoh 100 mg solution injectable en stylo prérempli et Omvoh 200 mg solution injectable en stylo prérempli

1 mL et 2 mL de solution dans des stylos préremplis en verre transparent de type I.

Chaque seringue est intégrée dans un stylo jetable à dose unique avec un piston en caoutchouc en bromobutyle.

Conditionnements :

- boîtes de 2 stylos préremplis (1 stylo prérempli de 100 mg et 1 stylo prérempli de 200 mg)
- emballages multiples contenant 6 stylos préremplis (3 boîtes contenant chacune 1 stylo prérempli de 100 mg et 1 stylo prérempli de 200 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique exclusivement. Omvoh ne doit pas être utilisé si des particules apparaissent ou si la solution est trouble et/ou nettement marron. Ne pas utiliser de l'Omvoh qui a été congelé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Omvoh 100 mg solution injectable en seringue préremplie

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

Omvoh 100 mg solution injectable en stylo prérempli

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

Omvoh 100 mg solution injectable en seringue préremplie et Omvoh 200 mg solution injectable en seringue préremplie

EU/1/23/1736/007
EU/1/23/1736/008

Omvoh 100 mg solution injectable en stylo prérempli et Omvoh 200 mg solution injectable en stylo prérempli

EU/1/23/1736/009
EU/1/23/1736/010

Omvoh 200 mg solution injectable en seringue préremplie

EU/1/23/1736/012
EU/1/23/1736/013

Omvoh 200 mg solution injectable en stylo prérempli

EU/1/23/1736/014
EU/1/23/1736/015

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mai 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 22 AOÛT 2025.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament sur prescription médicale restreinte.