

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OmvoH 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
OmvoH 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
OmvoH 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
OmvoH 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

OmvoH 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 100 mg mirikizumab in 1 ml oplossing.

OmvoH 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 100 mg mirikizumab in 1 ml oplossing.

OmvoH 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 200 mg mirikizumab in 2 ml oplossing.

OmvoH 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 200 mg mirikizumab in 2 ml oplossing.

Mirikizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) met behulp van recombinant-DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

De oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van ongeveer 5,5 en een osmolariteit van ongeveer 300 mOsm/liter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colitis ulcerosa

Omvoh is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageerden op, of intolerant waren voor conventionele therapie of een biologische behandeling.

Ziekte van Crohn

Omvoh is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageerden op, of intolerant waren voor conventionele therapie of een biologische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en toezicht van een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van colitis ulcerosa of ziekte van Crohn.

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie en Omvoh 200 mg oplossing voor injectie mogen alleen worden gebruikt voor de subcutane onderhoudsdoseringen.

Dosering

Colitis ulcerosa

Het aanbevolen doseringsschema voor mirikizumab bestaat uit 2 delen.

Inductiedosering

De inductiedosering is 300 mg via intraveneuze infusie gedurende ten minste 30 minuten op week 0, 4 en 8. (Zie de samenvatting van productkenmerken voor Omvoh 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie, rubriek 4.2.)

Onderhoudsdosering

De onderhoudsdosering is 200 mg via subcutane injectie na voltooiing van de inductiedosering elke 4 weken. Deze kan worden toegediend met twee voorgevulde spuitjes of voorgevulde pennen van elk 100 mg, of met één voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 200 mg.

Patiënten moeten worden beoordeeld na de 12 weken durende inductiedosering en, als er voldoende therapeutische respons is, moet worden overgegaan op onderhoudsdosering. Voor patiënten bij wie op week 12 van inductiedosering niet voldoende therapeutisch voordeel wordt bereikt, kan 300 mg mirikizumab via intraveneuze infusie worden voortgezet op week 12, 16 en 20 (verlengde inductiebehandeling). Indien therapeutisch voordeel wordt bereikt met de aanvullende intraveneuze behandeling, kunnen patiënten starten met een subcutane onderhoudsdosering van mirikizumab (200 mg) elke 4 weken, vanaf week 24. Behandeling met mirikizumab moet worden stopgezet bij patiënten die geen aantoonbaar therapeutisch voordeel laten zien na de verlengde inductiebehandeling in week 24.

Patiënten met verlies van therapeutische respons tijdens de onderhoudsbehandeling mogen elke 4 weken 300 mg mirikizumab via intraveneuze infusie krijgen voor een totaal van 3 doses (herinductie). Indien er met deze aanvullende intraveneuze behandeling klinisch voordeel wordt bereikt, mogen patiënten de subcutane dosering van mirikizumab elke 4 weken hervatten. De werkzaamheid en veiligheid van herhaalde herinductietherapie zijn niet geëvalueerd.

Gemiste dosis

In geval van een gemiste dosis, moeten patiënten geïnstrueerd worden deze zo snel mogelijk te injecteren. Daarna dient de dosering elke 4 weken te worden hervat.

Ziekte van Crohn

Het aanbevolen doseringsschema voor mirikizumab bestaat uit 2 delen.

Inductiedosering

De inductiedosering is 900 mg (3 injectieflacons van elk 300 mg) via i.v. infusie gedurende ten minste 90 minuten op week 0, 4 en 8. (Zie Samenvatting van de Productkenmerken voor Omvoh 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie, rubriek 4.2).

Onderhoudsdosering

De onderhoudsdosering is 300 mg (d.w.z. één voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 100 mg en één voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 200 mg) via subcutane injectie na voltooiing van de inductiedosering elke 4 weken.

De injecties kunnen in willekeurige volgorde worden toegediend.

Bij patiënten die in week 24 geen aantoonbaar therapeutisch voordeel laten zien, moet worden overwogen de behandeling te staken.

Gemiste dosis

In geval van een gemiste dosis, moeten patiënten geïnstrueerd worden deze zo snel mogelijk te injecteren. Daarna dient de dosering elke 4 weken te worden hervat.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2). Er is beperkt informatie beschikbaar over patiënten in de leeftijd ≥ 75 jaar.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Omvoh is niet onderzocht in deze patiëntenpopulaties. Van deze aandoeningen wordt over het algemeen verwacht dat ze geen significante invloed hebben op de farmacokinetiek van monoklonale antilichamen en dosisaanpassingen worden niet nodig geacht (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Omvoh bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van Omvoh bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie van colitis ulcerosa of ziekte van Crohn.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutane injectie.

Plaatsen voor injectie zijn onder meer de buik, de dij en de achterkant van de bovenarm. Na training over de subcutane injectietechniek kan een patiënt zelf mirikizumab injecteren. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om elke keer op een andere plaats te injecteren. Bijvoorbeeld, als de eerste injectie in de buik was, kan de tweede injectie - om een volledige dosis te verkrijgen - in een ander deel van de buik zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Klinisch belangrijke actieve infecties (actieve tuberculose).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoelighedsreacties

In klinische onderzoeken zijn overgevoelighedsreacties gemeld. De meeste waren licht of matig, ernstige reacties kwamen soms voor (zie rubriek 4.8). Als er een ernstige overgevoelighedsreactie, waaronder anafylaxie, optreedt, moet mirikizumab onmiddellijk worden stopgezet en moet er een passende behandeling worden gestart.

Infecties

Mirikizumab kan het risico op ernstige infectie verhogen (zie rubriek 4.8). De behandeling met mirikizumab mag niet worden gestart bij patiënten met een klinisch belangrijke actieve infectie totdat de infectie verdwenen is of voldoende behandeld (zie rubriek 4.3). De risico's en voordelen van de behandeling moeten worden afgewogen voordat gestart wordt met het gebruik van mirikizumab bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van terugkerende infectie. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als zich tekenen of symptomen van een klinisch belangrijke acute of chronische infectie voordoen. Als zich een ernstige infectie ontwikkelt, moet worden overwogen de behandeling met mirikizumab stop te zetten totdat de infectie verdwenen is.

Evaluatie voorafgaand aan de behandeling voor tuberculose

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten patiënten worden onderzocht op tuberculose (tbc). Patiënten die mirikizumab krijgen, moeten tijdens en na de behandeling worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van actieve tuberculose. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een afdoende behandeling niet kan worden bevestigd, moet een behandeling tegen tbc worden overwogen voordat wordt gestart met de behandeling.

Verhoogde leverenzymen

Gevallen van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade (waaronder één geval dat voldoet aan de criteria van de wet van Hy) deden zich voor bij patiënten die mirikizumab kregen in klinische onderzoeken. Leverenzymen en bilirubine moeten worden geëvalueerd bij baseline en maandelijks tijdens de inductie (waaronder verlengde inductieperiode, indien van toepassing). Daarna moeten de leverenzymen en bilirubine worden geëvalueerd (elke 1 – 4 maanden) volgens de professionele standaard voor behandeling van patiënten en zoals klinisch geïndiceerd. Als er verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) worden waargenomen en geneesmiddelgeïnduceerde leverschade wordt vermoed, moet mirikizumab worden stopgezet totdat deze diagnose is uitgesloten.

Vaccinaties

Vóórdat met de behandeling met mirikizumab wordt gestart, wordt het voltooiën van alle relevante vaccinaties aanbevolen, in overeenstemming met de laatste vaccinatierichtlijnen. Vermijd het gebruik van levende vaccins bij patiënten die worden behandeld met mirikizumab. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de reactie op levende of niet-levende vaccins.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Colitis ulcerosa

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 200 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Ziekte van Crohn

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 300 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 0,3 mg/ml polysorbaat 80 in elke pen of spuit, wat overeenkomt met 0,6 mg voor de onderhoudsdosering voor de behandeling van colitis ulcerosa en wat overeenkomt met 0,9 mg voor de onderhoudsdosering voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bij klinische onderzoeken had gelijktijdig gebruik van corticosteroiden of orale immunomodulatoren geen invloed op de veiligheid van mirikizumab. Analyses van populatiefarmacokinetische gegevens toonden aan dat de klaring van mirikizumab niet beïnvloed wordt door gelijktijdige toediening van 5-ASA's (5-aminosalicylzuur), corticosteroiden of orale immunomodulatoren (azathioprine, 6-mercaptopurine, thioguanine en methotrexaat).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 10 weken na de behandeling.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mirikizumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten betreffende reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Omvoh tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mirikizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humane IgG's is bekend dat ze gedurende de eerste dagen na de geboorte in de moedermelk worden uitgescheiden, waarna de concentraties snel afnemen tot lage concentraties. Als gevolg hiervan kan tijdens deze korte periode een risico bij een pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Omvoh moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van mirikizumab op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omvoh heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn bovensteluchtweginfecties (9,8%, meest gemeld nasofaryngitis), hoofdpijn (3,2%), rash (1,3%) en injectieplaatsreacties (10,8%, onderhoudsperiode).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen van klinische onderzoeken (tabel 1) staan vermeld volgens de systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. De frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Bovensteluchtweginfecties ^a
	Soms	Herpes zoster
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Infusiegerelateerde overgevoeligheidsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Artralgie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash ^b
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatsreacties ^c
	Soms	Infusieplaatsreacties ^d
Onderzoeken	Soms	Verhoogde alanineaminotransferase
	Soms	Verhoogde aspartaataminotransferase

a Omvat: acute sinusitis, COVID-19, nasofaryngitis, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn, faryngitis, rinitis, sinusitis, tonsillitis, bovensteluchtweginfecties en virale bovensteluchtweginfecties.

b Omvat: rash, maculaire rash, maculo-papulaire rash, papulaire rash en pruritische rash.

c Gerapporteerd tijdens de onderhoudstherapie met mirikizumab waarin mirikizumab als subcutane injectie werd toegediend.

d Gerapporteerd tijdens de inductietherapie met mirikizumab waarin mirikizumab als intraveneuze infusie werd toegediend.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties (inductietherapie)

Infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 0,4% van de met mirikizumab behandelde patiënten. Alle infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties werden gemeld als niet ernstig.

Injectieplaatsreacties (onderhoudstherapie)

Bij 10,8% van de met mirikizumab behandelde patiënten werden injectieplaatsreacties gemeld. De meest voorkomende reacties waren pijn op de injectieplaats, injectieplaatsreacties en erytheem op de injectieplaats. Deze symptomen werden gemeld als niet-ernstig, licht en van voorbijgaande aard.

De hierboven beschreven resultaten werden verkregen met de oorspronkelijke formulering van Omvoh. In een dubbelblinde, 2-armige, gerandomiseerde, enkelvoudige dosis, parallelle studie bij 60 gezonde proefpersonen, waarbij 200 mg mirikizumab (2 injecties van 100 mg in een voorgevulde spuit) van de oorspronkelijke formulering werd vergeleken met de herziene formulering, werden 1 minuut na injectie statistisch significant lagere VAS-pijnscores verkregen met de herziene (12,6) versus de oorspronkelijke formulering (26,1).

Verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT)

In de eerste 12 weken werd bij 0,6% van de met mirikizumab behandelde patiënten een verhoging van het ALAT-gehalte gemeld. Bij 0,4% van de met mirikizumab behandelde patiënten werd een verhoging van het ASAT-gehalte gemeld. Alle bijwerkingen werden gemeld als licht tot matig van intensiteit en niet ernstig.

In het klinische ontwikkelingsprogramma voor colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn (waaronder de placebogecontroleerde en open-label inductie- en onderhoudsperiodes) werden gedurende alle behandelingsperiodes met mirikizumab verhogingen waargenomen van het ALAT-gehalte tot $\geq 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN, *upper limit of normal*) (2,3%), $\geq 5 \times$ ULN (0,7%) en $\geq 10 \times$ ULN (0,2%) en van het ASAT-gehalte tot $\geq 3 \times$ ULN (2,2%), $\geq 5 \times$ ULN (0,8%) en $\geq 10 \times$ ULN (0,1%) bij patiënten die mirikizumab kregen (zie rubriek 4.4). Deze verhogingen zijn waargenomen met en zonder gelijktijdige verhogingen van totaalbilirubine.

Immunogeniciteit

In de onderzoeken naar colitis ulcerosa ontwikkelde tot 23% van de met mirikizumab behandelde patiënten na 12 maanden behandeling antilichamen tegen het geneesmiddel, waarbij de meeste patiënten een lage titer hadden en positief testten op neutraliserende activiteit. Hogere antilichaamtiters bij ongeveer 2% van de proefpersonen die met mirikizumab werden behandeld, werden in verband gebracht met lagere serumconcentraties van mirikizumab en verminderde klinische respons.

In het onderzoek naar de ziekte van Crohn ontwikkelde 12,7% van de met mirikizumab behandelde patiënten na 12 maanden behandeling antilichamen tegen het geneesmiddel, waarbij de meeste patiënten een lage titer hadden en positief testten op neutraliserende activiteit. Er was geen klinisch significant effect van antilichamen tegen het geneesmiddel op de farmacokinetiek of de werkzaamheid van mirikizumab vastgesteld.

Er werd geen verband gevonden tussen antilichamen tegen mirikizumab en overgevoeligheid of injectiegerelateerde voorvallen in de onderzoeken naar colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn doseringen van mirikizumab tot 2.400 mg intraveneus en tot 500 mg subcutaan toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een afdoende symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC24

Werkingsmechanisme

Mirikizumab is een gehumaniseerd IgG4 monokonaal, anti-interleukine-23 (anti-IL-23)-antilichaam dat selectief bindt aan de p19-subeenheid van humaan IL-23-cytokine en de interactie met de IL-23-receptor remt.

IL-23, een regulerend cytokine, beïnvloedt de differentiatie, expansie en overleving van subgroepen van T-cellen, (bijvoorbeeld Th17-cellen en Tc17-cellen) en subgroepen van aangeboren immuuncellen, die bronnen van effectorcytokinen vertegenwoordigen, waaronder IL-17A, IL-17F en IL-22, die ontstekingsziekten veroorzaken. Bij mensen bleek selectieve blokkade van IL-23 de productie van deze cytokinen te normaliseren.

Farmacodynamische effecten

Inflammatoire biomarkers zijn gemeten in de fase 3-onderzoeken naar colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Intraveneuze toediening van mirikizumab elke 4 weken tijdens de inductiedosering verlaagde de niveaus van fecaal calprotectine en C-reactief proteïne significant vanaf baseline tot week 12. Ook hield mirikizumab bij subcutane toediening elke 4 weken tijdens de onderhoudsdosering significant verlaagde niveaus aan van fecale calprotectine en C-reactief proteïne tot 52 weken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Colitis ulcerosa

De werkzaamheid en veiligheid van mirikizumab werden onderzocht bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter onderzoeken. Geïnccludeerde patiënten hadden een bevestigde diagnose van colitis ulcerosa gedurende ten minste 3 maanden en matig tot ernstig actieve ziekte, gedefinieerd als een gewijzigde Mayo-score van 4 tot 9, waaronder een endoscopische Mayo-subscore ≥ 2 . Patiënten moesten hebben gefaald (gedefinieerd als verlies van respons, onvoldoende respons of intolerantie) op corticosteroiden of immunomodulatoren (6-mercaptopurine, azathioprine) of ten minste één biologisch middel (een TNF α -antagonist en/of vedolizumab) of tofacitinib.

LUCENT-1 was een intraveneus inductieonderzoek met een behandeling van maximaal 12 weken, gevolgd door een subcutaan gerandomiseerd terugtrekkingsonderzoek naar behoud van effect van 40 weken (LUCENT-2), wat neerkomt op ten minste 52 weken behandeling. De gemiddelde leeftijd was 42,5 jaar. Van de patiënten was 7,8% ≥ 65 jaar en 1,0% van de patiënten was ≥ 75 jaar. Van de patiënten was 59,8% man, 40,2% vrouw en had 53,2% een ernstige actieve ziekte met een gemodificeerde Mayo-score van 7 tot 9.

Werkzaamheidsresultaten gepresenteerd voor LUCENT-1 en LUCENT-2 waren gebaseerd op centrale lezing van endoscopieën en histologie.

LUCENT-1

LUCENT-1 includeerde 1.162 patiënten in de primaire populatie voor analyse van de werkzaamheid. Patiënten werden gerandomiseerd om een dosering van 300 mg mirikizumab te krijgen via intraveneuze infusie of placebo, op week 0, week 4 en week 8 met een verhouding van 3:1 voor toewijzing van behandeling. Het primaire eindpunt voor het inductieonderzoek was het percentage proefpersonen in klinische remissie [gewijzigde Mayo-score (MMS) gedefinieerd als: defecatiefrequentie (SF) subscore = 0 of 1 met een afname van ≥ 1 punt t.o.v. baseline, rectaal bloedverlies (RB) subscore = 0, en endoscopische subscore (ES) = 0 of 1 (met uitzondering van *friability* [kwetsbaarheid mucosa bij aanraken]) op week 12.

De patiënten in deze onderzoeken hebben mogelijk gelijktijdig andere behandelingen gekregen waaronder aminosalicylaten (74,3%), immunomodulerende middelen (24,1% zoals azathioprine, 6-mercaptopurine of methotrexaat) en orale corticosteroiden (39,9%; prednison dagelijkse dosis tot 20 mg of equivalent) met een stabiele dosis voorafgaand aan en tijdens de inductieperiode. Orale corticosteroiden werden na inductie afgebouwd volgens protocol.

Van de primaire populatie voor analyse van de werkzaamheid was 57,1% biologisch-naïef en tofacitinib-naïef. Van de patiënten had 41,2% gefaald op een biologisch middel of tofacitinib, 36,3% gefaald op minimaal 1 eerdere anti-TNF-behandeling, 18,8% gefaald op vedolizumab en 3,4% gefaald op tofacitinib. Verder had 20,1% van de patiënten gefaald op meer dan één biologisch middel of tofacitinib. Nog eens 1,7% had eerder een biologisch middel of tofacitinib gekregen maar had daarop niet gefaald.

Een significant groter deel van de patiënten in de met mirikizumab behandelde groep was in klinische remissie dan bij de placebogroep op week 12

(tabel 2) in LUCENT-1. Vanaf week 2 bereikten patiënten behandeld met mirikizumab een grotere afname van de RB-scores en een afname van de SF-scores.

Tabel 2: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten in LUCENT-1 (week 12 tenzij anders aangegeven)

	Placebo n = 294		Mirikizumab i.v. n = 868		Behandelings- verschil en 99,875%-BI
	n	%	n	%	
Klinische remissie*1	39	13,3%	210	24,2%	11,1% (3,2%, 19,1%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	27/171	15,8%	152/492	30,9%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	10/118	8,5%	55/361	15,2%	---
Alternatieve klinische remissie*2	43	14,6%	222	25,6%	11,1% (3,0%, 19,3%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	31/171	18,1%	160/492	32,5%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	10/118	8,5%	59/361	16,3%	---
Klinische respons*3	124	42,2%	551	63,5%	21,4% (10,8%, 32,0%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	86/171	50,3%	345/492	70,1%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	35/118	29,7%	197/361	54,6%	---
Endoscopische verbetering*4	62	21,1%	315	36,3%	15,4% (6,3%, 24,5%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	48/171	28,1%	226/492	45,9%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	12/118	10,2%	85/361	23,5%	---
Symptomatische remissie (week 4)*5	38	12,9%	189	21,8%	9,2% (1,4%, 16,9%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	26/171	15,2%	120/492	24,4%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	10/118	8,5%	67/361	18,6%	---
Symptomatische remissie*5	82	27,9%	395	45,5%	17,5% (7,5%, 27,6%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	57/171	33,3%	248/492	50,4%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	22/118	18,6%	139/361	38,5%	---
Histo-endoscopische mucosale verbetering*6	41	13,9%	235	27,1%	13,4% (5,5%, 21,4%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	32/171	18,7%	176/492	35,8	---

Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	8/118	6,8%	56/361	15,5%	---
	Placebo n = 294		Mirikizumab i.v. n = 868		Behandelings- verschil en 99,875%-BI
	LS-gemid- delde	Stan- daard- fout	LS-gemid- delde	Stan- daard- fout	
Ernst van de fecale urgentie^{*7}	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47, -0,44) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; i.v. = intraveneus; LS = kleinste kwadraat

*1 *Klinische remissie is gebaseerd op de gemodificeerde Mayo-score (MMS) en wordt gedefinieerd als: defecatiefrequentie (SF) subscore = 0 of 1 met een afname van ≥ 1 punt t.o.v. baseline, rectaal bloedverlies (RB) subscore = 0, en endoscopische subscore (ES) = 0 of 1 (met uitzondering van friability)*

*2 *Alternatieve klinische remissie is gebaseerd op de gemodificeerde Mayo-score (MMS) en wordt gedefinieerd als: defecatiefrequentie (SF) subscore = 0 of 1, rectaal bloedverlies (RB) subscore = 0, en endoscopische subscore (ES) = 0 of 1 (met uitzondering van friability)*

*3 *Klinische respons op basis van de MMS en wordt gedefinieerd als: een afname in de MMS van ≥ 2 punten en afname van $\geq 30\%$ t.o.v. baseline, en een afname van ≥ 1 punt in de RB-subscore t.o.v. baseline of een RB-score van 0 of 1*

*4 *Endoscopische verbetering gedefinieerd als: ES = 0 of 1 (met uitzondering van friability)*

*5 *Symptomatische remissie gedefinieerd als: SF = 0, of SF = 1 met een afname van ≥ 1 punt t.o.v. baseline, en RB = 0*

*6 *Histo-endoscopische mucosale verbetering gedefinieerd als het bereiken van zowel: 1. Histologische verbetering, gedefinieerd met behulp van scoresysteem volgens Geboes met neutrofieleninfiltratie in $< 5\%$ van de crypten, geen vernietiging van de crypten en geen erosies, ulceraties, of granulatieweefsel;*

als

2. Endoscopische verbetering, gedefinieerd als ES = 0 of 1 (met uitzondering van friability).

*7 *Verandering vanaf baseline op de numerieke beoordelingsschaal voor fecale urgentie*

a) *Nog eens 5 patiënten op placebo en 15 patiënten op mirikizumab waren eerder blootgesteld aan een biologisch middel of JAK-remmer maar faalden daar niet op.*

b) *Verlies van respons, onvoldoende respons of intolerantie.*

c) *$p < 0,001$*

d) *Resultaten met mirikizumab in de subgroep van patiënten die gefaald hadden op meer dan één biologisch middel of JAK-remmer kwamen overeen met de resultaten in de totale populatie.*

LUCENT-2

In LUCENT-2 werden 544 patiënten van de 551 patiënten onderzocht die in LUCENT-1 op week 12 een klinische respons met mirikizumab hadden bereikt (zie tabel 2). De patiënten werden opnieuw gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor toewijzing van de behandeling om gedurende 40 weken een subcutaan onderhoudsschema van 200 mg mirikizumab of placebo te krijgen elke 4 weken (dat wil zeggen, 52 weken vanaf de start van de inductiedosering). Het primaire eindpunt voor het onderhoudsonderzoek was het percentage proefpersonen in klinische remissie (dezelfde definitie als in LUCENT-1) op week 40. Voor patiënten die tijdens LUCENT-1 corticosteroïden kregen, was afbouwen van de corticosteroïden vereist bij aanvang van LUCENT-2. In de groep behandeld met mirikizumab waren op week 40 significant meer patiënten in klinische remissie dan in de placebogroep (zie tabel 3).

Tabel 3: Samenvatting van de belangrijkste effectiviteitsmetingen in LUCENT-2 (week 40; 52 weken na de start van de inductiedosering)

	Placebo n = 179		Mirikizumab s.c. n = 365		Behandelings- verschil en 95%-BI
	n	%	n	%	
Klinische remissie^{*1}	45	25,1%	182	49,9%	23,2% (15,2%, 31,2%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	35/114	30,7%	118/229	51,5%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	10/64	15,6%	59/128	46,1%	---

Alternatieve klinische remissie*2	47	26,3%	189	51,8%	24,1% (16,0%, 32,2%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	37/114	32,5%	124/229	54,1%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	10/64	15,6%	60/128	46,9%	---
Onderhoud van klinische remissie in week 40*3	24/65	36,9%	91/143	63,6%	24,8% (10,4%, 39,2%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	22/47	46,8%	65/104	62,5%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	2/18	11,1%	24/36	66,7%	---
Corticosteroidvrije remissie*4	39	21,8%	164	44,9%	21,3% (13,5%, 29,1%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	30/114	26,3%	107/229	46,7%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	9/64	14,1%	52/128	40,6%	---
Endoscopische verbetering*5	52	29,1%	214	58,6%	28,5% (20,2%, 36,8%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	39/114	34,2%	143/229	62,4%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	13/64	20,3%	65/128	50,8%	---
Histo-endoscopische mucosale remissie*6	39	21,8%	158	43,3%	19,9% (12,1%, 27,6%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	30/114	26,3%	108/229	47,2%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	9/64	14,1%	46/128	35,9%	---
Fecale urgentie-remissie*7	43/172	25,0%	144/336	42,9%	18,1% (9,8%, 26,4%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	31/108	28,7%	96/206	46,6%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	12/63	19,0%	43/122	35,2%	---
		Placebo n = 179	Mirikizumab s.c. n = 365		Behandelings-verschil en 95%-BI
		LS-ge- mid-delde	Stan-daard- fout	LS-ge- middel-de	
Ernst van de fecale urgentie*8	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51, -0,61) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; s.c. = subcutaan; LS = kleinste kwadraat

*1, 2 Zie voetnoten in Tabel 2

*3 Het percentage patiënten dat in klinische remissie was op week 40 onder patiënten in klinische remissie op week 12, waarbij klinische remissie is gedefinieerd als: defecatiefrequentie (SF) subscore = 0 of SF = 1 met een afname van ≥ 1 punt vanaf inductiebaseline, rectaal bloedverlies (RB) subscore = 0, en endoscopische subscore (ES) = 0 of 1 (met uitzondering van friability)

*4 Corticosteroïdvrije remissie zonder chirurgie, gedefinieerd als: klinische remissie op week 40, symptomatische remissie op week 28, en geen gebruik van corticosteroïden gedurende ≥ 12 weken voorafgaand aan week 40

*5 Endoscopische verbetering gedefinieerd als: ES = 0 of 1 (met uitzondering van friability)

*6 Histo-endoscopische mucosale remissie gedefinieerd als het bereiken van zowel:

1. Histologische remissie, gedefinieerd als Geboes-scores van 0 voor gradaties: 2b (lamina propria neutrofielen), en 3 (neutrofielen in epitheel), en 4 (cryptvernietiging), en 5 (erosie of ulceratie);

als

2. Endoscopische Mayo-score 0 of 1 (met uitzondering van friability)

*7 Numerieke beoordelingsschaal (NRS, Numeric Rating Scale) 0 of 1 bij patiënten met fecale urgentie. NRS ≥ 3 bij baseline in LUCENT-1

*8 Verandering vanaf baseline op de numerieke beoordelingsschaal voor fecale urgentie

a) Nog eens 1 patiënt op placebo en 8 patiënten op mirikizumab waren eerder blootgesteld aan een biologisch geneesmiddel of JAK-remmer maar faalden daar niet op.

b) Verlies van respons, onvoldoende respons of intolerantie.

c) $p < 0,001$

d) Resultaten met mirikizumab in de subgroep van patiënten die gefaald hadden op meer dan één biologisch middel of JAK-remmer kwamen overeen met de resultaten in de totale populatie.

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van mirikizumab was consistent over de subgroepen, d.w.z. leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, ernst van ziekteactiviteit bij baseline en regio. De effectgrootte kan variëren.

Op week 40 had een groter deel van de patiënten klinische respons (gedefinieerd als een afname van de MMS van ≥ 2 punten en een afname van $\geq 30\%$ ten opzichte van baseline, en een afname van ≥ 1 punt in de RB-subscore ten opzichte van baseline of een RB-score van 0 of 1) in de mirikizumab-respondergroep die opnieuw naar mirikizumab werd gerandomiseerd (80%), in vergelijking met de mirikizumab-respondergroep die naar placebo werd gerandomiseerd (49%).

Week 24-responders op verlengde inductie met mirikizumab (LUCENT-2)

Van de patiënten behandeld met mirikizumab die op week 12 van LUCENT-1 onvoldoende respons lieten zien en open-label aanvullend 3 doseringen van 300 mg mirikizumab i.v. elke 4 weken kregen, bereikte 53,7% een klinische respons op week 12 van LUCENT-2 en 52,9% van deze patiënten bleef een onderhoudsdosering van 200 mg mirikizumab elke 4 weken s.c. ontvangen; van deze patiënten bereikte 72,2% een klinische respons en 36,1% bereikte klinische remissie op week 40.

Herstel van werkzaamheid na verlies van respons op onderhoudsbehandeling met mirikizumab (LUCENT-2)

Negentien patiënten die een eerste verlies van respons ondervonden (5,2%) tussen week 12 en 28 van LUCENT-2 kregen open-label reddingsdosering van mirikizumab met 300 mg mirikizumab elke 4 weken i.v. met 3 doseringen en 12 van deze patiënten (63,2%) bereikten symptomatische respons en 7 patiënten (36,8%) bereikten symptomatische remissie na 12 weken.

Endoscopische normalisatie op week 40

Normalisatie van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies werd gedefinieerd als een endoscopische Mayo-subscore van 0. Op week 40 van LUCENT-2 werd endoscopische normalisatie bereikt bij 81/365 (22,2%) van de patiënten die behandeld werden met mirikizumab en bij 24/179 (13,4%) van de patiënten in de placebogroep.

Histologische resultaten

Op week 12 had een groter deel van de patiënten in de mirikizumab-groep histologische verbetering bereikt (39,2%) ten opzichte van de patiënten in de placebogroep (20,7%). Op week 40 werd histologische remissie waargenomen bij meer patiënten in de mirikizumab-groep (48,5%) dan in de placebogroep (24,6%).

Stabiel onderhoud van symptomatische remissie

Stabiel onderhoud van symptomatische remissie werd gedefinieerd als het percentage patiënten in symptomatische remissie gedurende ten minste 7 van de 9 bezoeken vanaf week 4 tot week 36 en in symptomatische remissie op week 40 bij patiënten in symptomatische remissie en klinische respons op week 12 van LUCENT-1. Op week 40 van LUCENT-2 was het percentage patiënten dat een stabiel onderhoud van symptomatische remissie bereikte groter bij patiënten die met mirikizumab werden behandeld (69,7%) dan bij de placebogroep (38,4%).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Op week 12 van LUCENT-1 vertoonden patiënten die mirikizumab kregen significant grotere klinisch relevante verbeteringen op de totale score in de vragenlijst over inflammatoire darmziekten (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) ($p \leq 0,001$) in vergelijking met placebo. IBDQ-respons werd gedefinieerd als een verbetering van ten minste 16 punten ten opzichte van baseline in IBDQ-score en IBDQ-remissie werd gedefinieerd als een score van ten minste 170. Op week 12 van LUCENT-1 bereikte 57,5% van de met mirikizumab behandelde patiënten IBDQ-remissie versus 39,8% van de met placebo behandelde patiënten ($p < 0,001$) en 72,7% van de met mirikizumab behandelde patiënten bereikte IBDQ-respons versus 55,8% van de met placebo behandelde patiënten. In LUCENT-2 bereikte op week 40 72,3% van de met mirikizumab behandelde patiënten behoud van IBDQ-remissie versus 43,0% van de met placebo behandelde patiënten en 79,2% van de met mirikizumab behandelde patiënten bereikte IBDQ-respons versus 49,2% van de met placebo behandelde patiënten.

Resultaten gemeld door patiënten

Een afname van de ernst van de fecale urgentie werd al in week 2 waargenomen bij patiënten die met mirikizumab werden behandeld in LUCENT-1. Patiënten die mirikizumab kregen, bereikten in vergelijking met patiënten in de placebogroep op week 12 in LUCENT-1 (22,1% vs. 12,3%) en op week 40 in LUCENT-2 (42,9% vs. 25%) een significante remissie van de fecale urgentie. Patiënten die mirikizumab kregen, vertoonden al in week 2 van LUCENT-1 significante verbeteringen in vermoeidheid en deze verbeteringen hielden aan tot en met week 40 van LUCENT-2. Vanaf week 4 was er al een significant grotere vermindering van buikpijn.

Opname in het ziekenhuis en colitis ulcerosa-gerelateerde operaties

Tot en met week 12 van LUCENT-1 bedroeg het percentage patiënten met CU-gerelateerde ziekenhuisopnames 0,3% (3/868) in de mirikizumab-groep en 3,4% (10/294) in de placebogroep. CU-gerelateerde operaties werden gemeld bij 0,3% (3/868) van de patiënten die mirikizumab kregen en bij 0,7% (2/294) van de patiënten in de placebogroep. Er waren geen CU-gerelateerde ziekenhuisopnames en geen CU-gerelateerde operaties in LUCENT-2 in de mirikizumab-groep.

De werkzaamheid en veiligheid van mirikizumab werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, met placebo- en actief controlemiddel gecontroleerd klinische onderzoek VIVID-1 bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende reageerden op, verlies van respons of intolerantie hadden voor corticosteroiden, immunomodulatoren (bijv. azathioprine, 6-mercaptopurine) of een biologische behandeling (bijv. TNF α -antagonist of integrinereceptorantagonist). Dit onderzoek omvatte een inductieperiode van 12 weken met mirikizumab via intraveneuze infusie, gevolgd door een subcutane onderhoudsperiode van 40 weken. Dit onderzoek omvatte ook een ustekinumab-vergelijkingsarm in de inductie- en onderhoudsperiodes.

VIVID-1

In VIVID-1 werd de werkzaamheid onderzocht bij 1.065 patiënten die 6:3:2 werden gerandomiseerd. Patiënten kregen mirikizumab 900 mg via intraveneuze infusie (i.v.) op week 0, week 4 en week 8, gevolgd door een onderhoudsdosering van 300 mg via subcutane injectie (s.c.) op week 12 en vervolgens elke 4 weken (Q4W) gedurende 40 weken, of ongeveer 6 mg/kg ustekinumab via i.v.-toediening op week 0, gevolgd door 90 mg s.c.-toediening elke 8 weken (Q8W) vanaf week 8, of placebo. Patiënten die bij baseline werden gerandomiseerd naar placebo en die een klinische respons bereikten op basis van door de patiënt gerapporteerde uitkomst (*Patient-Reported Outcome*, PRO) op week 12 (gedefinieerd als een afname van ten minste 30% in ontlastingsfrequentie (*stool frequency*, SF) en/of buikpijn (*abdominal pain*, AP) met geen van beide scores slechter dan baseline) bleven op placebo. Patiënten die bij baseline werden gerandomiseerd naar placebo en die geen klinische respons door PRO bereikten op week 12 kregen mirikizumab 900 mg via i.v. infusie op week 12, week 16 en week 20, gevolgd door een onderhoudsdosering van 300 mg Q4W s.c. op week 24 tot en met week 48.

De ziekteactiviteit bij baseline werd beoordeeld aan de hand van (1) het ongewogen daggemiddelde van SF (2), het ongewogen daggemiddelde AP (variërend van 0 tot 3) en (3) de *Simple Endoscopic Score for Crohn's disease* (SES-CD) (variërend van 0 tot 56).

Matig tot ernstig actieve CD werd gedefinieerd door SF ≥ 4 en/of AP ≥ 2 en SES-CD ≥ 7 (centraal uitgelezen) voor patiënten met ileo-colonziekte en geïsoleerde colonziekte of ≥ 4 voor patiënten met geïsoleerde ileo-ziekte. Bij baseline hadden patiënten een mediane SF van 6, AP van 2 en SES-CD van 12.

Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 36 jaar (bereik 18 tot 76 jaar); 45% was vrouw; en 72% identificeerde zich als wit, 25% als Aziatisch, 2% als zwart en 1% als een andere raciale groep. Patiënten mochten stabiele doses corticosteroiden, immunomodulatoren (bijv. 6-mercaptopurine, azathioprine of methotrexaat) en/of aminosalicylaten gebruiken. Bij baseline kreeg 31% van de patiënten orale corticosteroiden, 27% immunomodulatoren en 44% aminosalicylaten.

Bij baseline had 49% van de patiënten een verlies van respons, onvoldoende respons of intolerantie voor een of meer biologische therapieën (eerder biologisch falen); 46% van de patiënten had behandeling met TNF α -remmers gefaald en 11% van de patiënten had de behandeling met vedolizumab gefaald.

De co-primaire eindpunten van VIVID-1 waren (1) klinische respons door PRO op week 12 en endoscopische respons op week 52 versus placebo en (2) klinische respons door PRO op week 12 en klinische remissie door de *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) op week 52; de resultaten voor de co-primaire eindpunten en de belangrijkste secundaire eindpunten op week 52 ten opzichte van placebo zijn weergegeven in tabel 4. De belangrijkste secundaire eindpunten op week 12 ten opzichte van placebo worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 4. Het percentage patiënten met de ziekte van Crohn dat voldoet aan de effectiviteitseindpunten in VIVID-1 op week 52

	Placebo n=199		Mirikizumab 300 mg s.c. injectie ^a n=579		Behandelings-verschil met placebo ^b (99,5%-BI)
	n	%	n	%	
Co-primaire eindpunten					
Klinische respons door PRO^c op week 12 en endoscopische respons^d op week 52	18/199	9%	220/579	38%	29% ^e (21%; 37%)
Zonder eerder biologisch falen	12/102	12%	117/298	39%	
Eerder biologisch falen ^f	6/97	6%	103/281	37%	
Klinische respons door PRO^c op week 12 en klinische remissie door CDAI^g op week 52	39/199	20%	263/579	45%	26% ^e (16%; 36%)
Zonder eerder biologisch falen	27/102	27%	141/298	47%	
Eerder biologisch falen ^f	12/97	12%	122/281	43%	
Secundaire eindpunten					
Endoscopische respons^d op week 52	18/199 ^h	9%	280/579	48%	39% ^e (31%; 47%)
Zonder eerder biologisch falen	12/102 ^h	12%	154/298	52%	
Eerder biologisch falen ^f	6/97 ^h	6%	126/281	45%	
Klinische remissie door CDAI^h op week 52	39/199 ^h	20%	313/579	54%	35% ^e (25%; 44%)
Zonder eerder biologisch falen	27/102 ^h	27%	169/298	57%	
Eerder biologisch falen ^f	12/97 ^h	12%	144/281	51%	
Klinische respons door PRO^c op week 12 en klinische remissie door PROⁱ op week 52	39/199	20%	263/579	45%	26% ^e (16%; 36%)
Klinische respons door PRO^c op week 12 en endoscopische remissieⁱ op week 52	8/199	4%	136/579	24%	19% ^e (13%; 26%)
Klinische respons door PRO^c op week 12 en corticosteroidvrije klinische remissie door CDAI^g, k op week 52	37/199	19%	253/579	44%	25% ^e (15%; 35%)

Afkortingen: AP (*abdominal pain*) = buikpijn; CDAI = *Crohn's Disease Activity Index*; BI = betrouwbaarheidsinterval; PRO (*Patient-Reported Outcome*) = 2 van de door de patiënt gerapporteerde items van de CDAI (SF en AP); SES-CD = *Simple Endoscopic Score for Crohn's disease*; SF (*stool frequency*) = ontlastingsfrequentie

a Nadat patiënten mirikizumab 900 mg als i.v. infusie op week 0, week 4 en week 8 hadden gekregen, kregen de patiënten mirikizumab 300 mg als s.c.-injectie op week 12 en daarna elke 4 weken gedurende maximaal 40 weken.

b Voor binaire eindpunten was het gecorrigeerde behandelingsverschil gebaseerd op de Cochran-Mantel-Haenszel-methode, gecorrigeerd voor baseline-covariabelen.

c Klinische respons door PRO wordt gedefinieerd als een afname van ten minste 30% in SF en/of AP en geen van beide scoort slechter dan de baseline.

d Endoscopische respons wordt gedefinieerd als een vermindering van $\geq 50\%$ ten opzichte van de baseline in de SES-CD-totaalscore, op basis van centrale meting.

e $p < 0,000001$

f Eerder biologisch falen omvat verlies van respons, onvoldoende respons of intolerantie voor een of meer biologische therapieën (bijv. TNF α -antagonist of integrinereceptorantagonist).

g Klinische remissie door CDAI wordt gedefinieerd als een CDAI-totaalscore < 150 .

h De steekproefomvang van placebo omvat alle patiënten die bij baseline zijn gerandomiseerd naar placebo. Placebopatiënten die op week 12 geen klinische respons door PRO bereikten, werden op week 52 als non-responders beschouwd.

i Klinische remissie door PRO wordt gedefinieerd als SF ≤ 3 en niet slechter dan de baseline (volgens de Bristol Stool Scale Categorie 6 of 7) en AP ≤ 1 en niet slechter dan de baseline.

j Endoscopische remissie wordt gedefinieerd als SES-CD Total Score ≤ 4 en ten minste een vermindering van 2 punten ten opzichte van de baseline en geen subscore > 1 in een individuele variabele, op basis van centrale meting.

k Vrij van corticosteroiden wordt gedefinieerd als patiënten die van week 40 tot week 52 vrij waren van corticosteroiden.

Remissie van fecale urgentie

Remissie van fecale urgentie werd beoordeeld tijdens VIVID-1 met een numerieke beoordelingschaal voor urgentie (*numeric rating scale*, NRS) van

0 tot 10. Een groter deel van de patiënten met een urgente NRS-weekgemiddelde score van ≥ 3 bij baseline die met mirikizumab werden behandeld, bereikte een klinische respons door PRO op week 12 en een urgente NRS-weekgemiddelde score van ≤ 2 op week 52 in vergelijking met placebo (33% versus 11%).

Tabel 5. Het percentage patiënten met de ziekte van Crohn dat voldoet aan de effectiviteitseindpunten in VIVID -1 op week 12

Eindpunt	Placebo n=199		Mirikizumab 900 mg i.v. infusie ^a n=579		Behandelings-verschil met placebo ^b (99,5%-BI)
	n	%	n	%	
Klinische respons door PRO ^c	103/199	52%	409/579	71%	19% ^e (8%; 30%)
Klinische remissie door CDAI ^g	50/199	25%	218/579	38%	12% ^f (2%; 23%)
Endoscopische respons ^d	25/199	13%	188/579	32%	20% ^e (11%; 28%)
Endoscopische remissie ⁱ	14/199	7%	102/579	18%	11% ^f (4%; 17%)
Verandering ten opzichte van baseline in FACIT- vermoeidheid ^h	LS gemiddelde	SE	LS gemiddelde	SE	
	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^f (1,2; 5,2)

Afkortingen: FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-vermoeidheid = Functionele beoordeling van therapie voor chronische ziekten – vermoeidheid ; LS Gemiddelde = Kleinste kwadratische gemiddelde; SE (standard error)= standaard fout; Overige zie bovenstaande tabel 4.

a Weken 0, 4, 8

b Zie tabel 4. Zie ook voetnoot h onderstaand.

c, d, e, g, j zie tabel 4

f p-waarde $< 0,005$

h Voor verandering ten opzichte van baseline in FACIT-vermoeidheid waren het LS-gemiddelde en het verschil in behandeling gebaseerd op het ANCOVA-model gecorrigeerd voor FACIT-vermoeidheid bij aanvang en andere covariabelen. Bij aanvang waren de gemiddelde FACIT-vermoeidheidswaarden vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen en varieerden ze van 32,3-31,5.

Verbeteringen in klinische remissie door CDAI werden al in week 4 waargenomen bij een groter deel van de patiënten die met mirikizumab werden behandeld in vergelijking met placebo.

Vermindering van buikpijn werd al in week 4 waargenomen en van de ontlastingsfrequentie al in week 6 bij patiënten die met mirikizumab werden behandeld in vergelijking met placebo.

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van mirikizumab was consistent in alle subgroepen, d.w.z. leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, ernst van de ziekteactiviteit bij baseline en regio. De grootte van het effect kan variëren.

Actieve vergelijkingsarm

Op week 52 vertoonde mirikizumab non-inferioriteit (vooraf gespecificeerde marge van -10%) ten opzichte van ustekinumab bij klinische remissie door CDAI (mirikizumab 54%; ustekinumab 48%). Superioriteit ten opzichte van ustekinumab in week 52 endoscopische respons werd niet bereikt (mirikizumab 48%, ustekinumab 46%).

Histologische uitkomst

Over alle vijf darmsegmenten bereikte 44% van de patiënten die mirikizumab kregen het samengestelde eindpunt van klinische respons door PRO op week 12 en histologische respons op week 52, vergeleken met 16% van de patiënten die placebo kregen. Histologische respons op week 52 werd bereikt door 58% van de patiënten, vergeleken met 49% patiënten die met ustekinumab werden behandeld.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Op week 12 was de verandering in de score van de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) 36,9 voor mirikizumab en 17,4 voor placebo; IBDQ-respons en remissie werden bereikt bij 69% en 52% van de met mirikizumab behandelde patiënten versus respectievelijk 45% en 28% bij placebopatiënten. Deze verbeteringen hielden aan tot op week 52.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Omvoh in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er was geen duidelijke toename van de serumconcentratie van mirikizumab in de loop van de tijd bij subcutane toediening elke 4 weken.

Blootstelling

Colitis ulcerosa

Gemiddelde (variatiecoëfficiënt in %) C_{max} en oppervlakte onder de curve (AUC) na inductiedosering (300 mg elke 4 weken toegediend via intraveneuze infusie) bij patiënten met colitis ulcerosa waren respectievelijk 99,7 µg/ml (22,7%) en 538 µg*dag/ml (34,4%). De gemiddelde (CV %) C_{max} en AUC na de onderhoudsdosering (200 mg elke 4 weken via subcutane injectie) waren respectievelijk 10,1 µg/ml (52,1%) en 160 µg*dag/ml (57,6%).

Ziekte van Crohn

Gemiddelde (variatiecoëfficiënt in %) C_{max} en oppervlakte onder de curve (AUC) na inductiedosering (900 mg elke 4 weken toegediend via intraveneuze infusie) bij patiënten met de ziekte van Crohn waren respectievelijk 332 µg/ml (20,6%) en 1820 µg*dag/ml (38,1%). De gemiddelde (CV %) C_{max} en AUC na de onderhoudsdosering (300 mg elke 4 weken via subcutane injectie) waren respectievelijk 13,6 µg/ml (48,1%) en 220 µg*dag/ml (55,9%).

Absorptie

Na subcutane toediening van mirikizumab voor colitis ulcerosa was de mediaan (bereik) T_{max} 5 (3,08 tot 6,75) dagen na toediening van de dosering en de geometrisch gemiddelde (CV%) absolute biologische beschikbaarheid 44% (34%).

Na subcutane dosering van mirikizumab voor de ziekte van Crohn was de mediaan (bereik) T_{max} 5 (3 tot 6,83) dagen na toediening van de dosering en de geometrisch gemiddelde (CV%) absolute biologische beschikbaarheid 36,3% (31%).

De locatie van de injectieplaats had geen significante invloed op de absorptie van mirikizumab.

Distributie

Het geometrisch gemiddelde totale distributievolume was 4,83 liter (21%) bij patiënten met colitis ulcerosa en 4,40 liter (14%) bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Biotransformatie

Mirikizumab is een gehumaniseerd IgG4 monokonaal antilichaam en zal naar verwachting worden afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren via katabole routes op dezelfde wijze als endogene IgG's.

Eliminatie

In de analyse van de populatiefarmacokinetiek was de geometrische gemiddelde (CV%) klaring 0,0229 l/uur (34%) en de geometrische gemiddelde halfwaardetijd is ongeveer 9,3 dagen (40%) bij patiënten met colitis ulcerosa. De geometrische gemiddelde (CV%) klaring 0,0202 l/uur (38%) en de geometrische gemiddelde (CV%) halfwaardetijd is ongeveer 9,3 dagen (26%) bij patiënten met de ziekte van Crohn. De klaring is onafhankelijk van de dosis.

Dosisproportionaliteit

Mirikizumab vertoonde een lineaire farmacokinetiek met een dosisproportionele toename in blootstelling over een dosisbereik van 5 tot 2.400 mg toegediend als intraveneuze infusie of over een dosisbereik van 120 tot 400 mg toegediend als subcutane injectie bij patiënten met colitis ulcerosa of met de ziekte van Crohn of bij gezonde vrijwilligers.

Speciale populaties

Uit de analyse van de populatiefarmacokinetiek bleek dat leeftijd, geslacht, gewicht, of ras/etnische achtergrond geen klinisch relevant effect hadden op de farmacokinetiek van mirikizumab (zie ook rubriek 4.8, "immunogeniciteit"). Van de 1.362 proefpersonen met colitis ulcerosa die werden blootgesteld aan mirikizumab in fase 2- en fase 3-onderzoeken, waren 99 (7,3%) patiënten 65 jaar of ouder en 11 (0,8%) patiënten waren 75 jaar of ouder.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Er zijn geen specifieke klinische farmacologische onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van verminderde nier- en leverfunctie op de farmacokinetiek van mirikizumab.

Bij patiënten met colitis ulcerosa bleek uit farmacokinetische populatieanalyse dat de creatinineklaring (bereik van 36,2 tot 291 ml/min) of totaalbilirubine (bereik van 1,5 tot 29 µmol/l) geen invloed had op de farmacokinetiek van mirikizumab.

Bij patiënten met ziekte van Crohn bleek uit farmacokinetische populatieanalyse dat de creatinineklaring (bereik van 26,5 tot 269 ml/min) of totaalbilirubine (bereik van 1,5 tot 36 µmol/l) geen invloed had op de farmacokinetiek van mirikizumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Carcinogenese/mutagenese

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd naar het carcinogeen of mutageen potentieel van mirikizumab.

Verminderde vruchtbaarheid

Er werden geen effecten waargenomen op het gewicht van de voortplantingsorganen of op de histopathologie bij geslachtsrijpe cynomolgusapen die gedurende 26 weken eenmaal per week mirikizumab kregen toegediend in een dosis van 100 mg/kg (ten minste 20 maal de onderhoudsdosering bij mensen).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinemonohydrochloride
Natriumchloride
Mannitol (E 421)
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Omvoh kan ongekoeld maximaal 2 weken worden bewaard bij een temperatuur van maximaal 30°C.
Als deze voorwaarden worden overschreden, moet Omvoh worden afgevoerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen voor de behandeling van colitis ulcerosa

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een heldere type I-glazen patroon.
De patroon is omgeven door een wegwerpbaar spuit met broombutylrubberen zuiger voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten:

- verpakking van 2 voorgevulde spuiten
- multiverpakkingen met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1 ml oplossing in een doorzichtige type-I glazen patroon.
De patroon is omgeven door een wegwerpbaar pen met broombutylrubberen zuiger voor eenmalig gebruik.
Verpakkingsgrootten:

- verpakking van 2 voorgevulde pennen
- multiverpakkingen met 4 (2 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen
- multiverpakkingen met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Omvoh 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2 ml oplossing in een doorzichtige type-I glazen patroon.
De patroon is omgeven door een wegwerpbaar spuit met broombutylrubberen zuiger voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten:

- verpakking van 1 voorgevulde spuit
- multiverpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Omvoh 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2 ml oplossing in een doorzichtige type-I glazen patroon.
De patroon is omgeven door een wegwerpbaar pen met broombutylrubberen zuiger voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten:

- verpakking van 1 voorgevulde pen
- multiverpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Verpakkingen voor de behandeling van de ziekte van Crohn:

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit en Omvoh 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Voorgevulde spuiten met 1 ml en 2 ml oplossing in een heldere type I-glazen spuit.
Elke spuit is omgeven door een wegwerpbaar spuit met broombutylrubberen zuiger voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten:

- verpakking van 2 voorgevulde spuiten (1 voorgevulde spuit van 100 mg en 1 voorgevulde spuit van 200 mg)
- multiverpakkingen met 6 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen met elk 1 voorgevulde spuit van 100 mg en 1 voorgevulde spuit van 200 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen en 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Voorgevulde pennen met 1 ml en 2 ml oplossing in een heldere type I-glazen spuit.
Elke spuit is omgeven door een wegwerpbaar pen met broombutylrubberen zuiger voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten:

- verpakking van 2 voorgevulde pennen (1 voorgevulde pen van 100 mg en 1 voorgevulde pen van 200 mg)
- multiverpakkingen met 6 voorgevulde pennen (3 verpakkingen met elk 1 voorgevulde pen van 100 mg en 1 voorgevulde pen van 200 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Omvoh mag niet worden gebruikt als deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing troebel en/of duidelijk bruin is. Omvoh mag niet worden gebruikt als het bevroren is geweest.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

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

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

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

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit en Omvoh 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

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

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen en Omvoh 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

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

Omvoh 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

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

Omvoh 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 22 AUGUSTUS 2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

AFLEVERINGSWIJZE Geneesmiddel op beperkt medisch voorschrift.