

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för behandling av patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig och behandling med JAK-hämmare inte är lämplig.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Omvoch 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg mirikizumab i 15 ml lösning (20 mg/ml).

Efter spädning (se avsnitt 6.6) är den slutliga koncentrationen cirka 1,1 mg/ml till cirka 4,6 mg/ml för behandling av ulcerös kolit och cirka 3,6 mg/ml till cirka 9 mg/ml för behandling av Crohns sjukdom

Mirikizumab är en humaniserad monoklonal antikropp framställd genom rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska på 15 ml innehåller cirka 60 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Koncentratet är en klar och färglös till svagt gul lösning med ett pH-värde på cirka 5,5 och en osmolaritet på cirka 300 mOsm/L.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit

Omvoch är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit med otillräckligt behandlings svar, förlorat behandlings svar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller biologiska läkemedel.

Crohns sjukdom

OmvoH är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom med otillräckligt behandlings svar, förlorat behandlings svar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller biologiska läkemedel.

4.2 Dosering och administrerings sätt

Detta läkemedel är avsett att användas under vägledning och övervakning av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

OmvoH 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, ska endast användas för induktionsdosen.

Dosering

Ulcerös kolit

Rekommenderad doseringsregim för mirikizumab består av 2 delar.

Induktionsdos

Induktionsdosen är 300 mg som intravenös infusion under minst 30 minuter vecka 0, 4 och 8.

Underhållsdos

Underhållsdosen är 200 mg (dvs. två 100 mg förfyllda sprutor eller två 100 mg förfyllda injektionspennor) given som subkutan injektion var 4:e vecka efter avslutad induktionsdosering.

För dosering av den subkutana doseringsregimen, se avsnitt 4.2 i produktresumén för OmvoH 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och OmvoH 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Patienterna ska utvärderas efter 12 veckors induktionsdosering och ska vid adekvat behandlingssvar gå över till underhållsdosering. Patienter som inte har uppnått tillfredsställande terapeutisk nytta med induktionsdoseringen vecka 12 kan fortsätta med intravenös infusion av mirikizumab 300 mg vecka 12, 16 och 20 (förlängd induktionsbehandling). Om terapeutisk nytta uppnås med den ytterligare intravenösa behandlingen kan patienterna påbörja subkutan underhållsdosering av mirikizumab (200 mg) var 4:e vecka, med start vecka 24. Mirikizumab ska sättas ut hos patienter som inte visar tecken på terapeutisk nytta av förlängd induktionsbehandling vid vecka 24.

Patienter med avtagande behandlingssvar under underhållsbehandling kan få 300 mg mirikizumab som intravenös infusion var 4:e vecka, med sammanlagt 3 doser (återinduktion). Om klinisk nytta uppnås med denna ytterligare intravenösa behandling kan patienterna återuppta den subkutana doseringen av mirikizumab var 4:e vecka. Effekt och säkerhet för upprepad återinduktionsbehandling har inte utvärderats.

Crohns sjukdom

Rekommenderad doseringsregim för mirikizumab består av 2 delar.

Induktionsdos

Induktionsdosen är 900 mg (tre injektionsflaskor à 300 mg) som intravenös infusion under minst 90 minuter vid vecka 0, 4 och 8.

Underhållsdos

Underhållsdosen är 300 mg (dvs. en förfylld spruta eller förfylld penna med 100 mg och en förfylld spruta eller förfylld penna med 200 mg) given som subkutan injektion var 4:e vecka efter avslutad induktionsdosering.

Injektionerna kan ges i valfri ordning.

De förfyllda sprutorna och förfyllda pennorna à 200 mg är endast avsedda för behandling av Crohns sjukdom.

För dosering av den subkutana doseringsregimen, se avsnitt 4.2 i produktresumén för Omvoh injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och Omvoh injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Man bör överväga att sätta ut behandlingen till patienter som inte visat några tecken på terapeutisk nytta vid vecka 24.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2). Det finns begränsad information om behandling av personer ≥ 75 år.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Omvoh har inte studerats i dessa patientpopulationer. Dessa tillstånd förväntas generellt inte ha någon signifikant inverkan på farmakokinetiken för monoklonala antikroppar, och ingen dosjustering anses nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Omvoh för barn och ungdomar i åldern 2 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av Omvoh hos barn under 2 år för indikationen ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Administreringsätt

Omvoh 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, är endast avsett för intravenös användning. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Administrering av den spädda lösningen

- Infusionsaggregatet (infusionsslangen) ska anslutas till den förberedda infusionspåsen och slangen ska fyllas.
 - För ulcerös kolit ska infusionen ges under minst 30 minuter.
 - För Crohns sjukdom ska infusionen ges under minst 90 minuter.
- Efter avslutad infusion ska infusionsslangen spolras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion för att säkerställa att hela dosen administreras. Spolningen ska administreras med samma hastighet som används för administrering av Omvoh. Den tid som krävs för att spola Omvoh-lösningen från infusionsslangen räknas inte in i den kortaste infusionstiden på 30 minuter (ulcerös kolit) eller 90 minuter (Crohns sjukdom).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kliniskt betydelsefull, aktiv infektion (aktiv tuberkulos).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner

I kliniska studier har överkänslighetsreaktioner rapporterats. De flesta var lindriga eller måttliga. Allvarliga reaktioner var mindre vanliga (se avsnitt 4.8). Om en allvarlig överkänslighetsreaktion, inklusive anafylaxi, inträffar måste mirikizumab omedelbart sättas ut och lämplig behandling sättas in.

Infektioner

Mirikizumab kan öka risken för svår infektion (se avsnitt 4.8). Behandling med mirikizumab ska inte påbörjas hos patienter med en kliniskt betydelsefull aktiv infektion förrän infektionen har läkt ut eller behandlats adekvat (se avsnitt 4.3). Risker och fördelar med behandlingen ska övervägas innan mirikizumab sätts in hos patienter med kronisk infektion eller med återkommande infektion i anamnesen. Patienterna ska instrueras att söka läkare om tecken eller symtom på kliniskt betydelsefull akut eller kronisk infektion uppträder. Om en allvarlig infektion utvecklas ska utsättning av mirikizumab övervägas tills infektionen har läkt ut.

Utredning av tuberkulos innan behandling

Innan behandling sätts in ska patienterna undersökas för tuberkulosinfektion (TB-infektion). Patienter som får mirikizumab bör övervakas med avseende på tecken och symtom på aktiv TB under och efter behandling. Anti-TB-behandling ska övervägas innan mirikizumab sätts in till patienter med en tidigare historia av latent eller aktiv tuberkulos där en adekvat behandling inte kunnat bekräftas.

Förhöjda leverenzzymer

Fall av läkemedelsinducerad leverskada (inklusive ett fall som uppfyller Hys lags kriterier) inträffade hos patienter som fick mirikizumab i kliniska prövningar. Leverenzzymer och bilirubin ska utvärderas vid baslinjen och varje månad under induktion (samt under eventuell förlängd induktionsperiod). Därefter ska leverenzzymer och bilirubin kontrolleras (varje till var fjärde månad) i enlighet med sedvanlig praxis för patientbehandling och på klinisk indikation. Om förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) observeras och läkemedelsinducerad leverskada misstänks, måste mirikizumab sättas ut tills denna diagnos har uteslutits.

Immunisering

Innan behandling med mirikizumab inleds ska alla lämpliga vaccinationer övervägas i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer. Undvik att använda levande vacciner till patienter som behandlas med mirikizumab. Inga data finns tillgängliga om responsen på levande eller icke-levande vacciner.

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

Ulcerös kolit

Detta läkemedel innehåller 60 mg natrium per 300 mg-dos, motsvarande 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Vid beredning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, varierar mängden natrium som spädningsvätskan bidrar med från 177 mg (för en 50 ml-påse) till 885 mg (för en 250 ml-påse), motsvarande 9-44 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag. I detta ingår inte den mängd som läkemedlet bidrar med.

Crohns sjukdom

Detta läkemedel innehåller 180 mg natrium per 900 mg-dos, motsvarande 9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Vid beredning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, varierar mängden natrium som spädningsvätskan bidrar med från 195 mg (för en 100 ml-påse) till 726 mg (för en 250 ml-påse), motsvarande 10-36 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag. I detta ingår inte den mängd som läkemedlet bidrar med.

Polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,5 mg/ml polysorbat 80 i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 7,5 mg i induktionsdosen för behandling av ulcerös kolit och 22,5 mg i induktionsdosen för behandling av Crohns sjukdom. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

I studier av ulcerös kolit påverkade samtidig användning av kortikosteroider eller orala immunmodulatorer inte säkerheten för mirikizumab.

Populationsfarmakokinetiska dataanalyser visade att clearance av mirikizumab inte påverkades av samtidig administrering av 5-ASA (5-aminosalicylsyra), kortikosteroider eller orala immunmodulerare (azatioprin, merkaptopurin, tioguanin och metotrexat) hos patienter med ulcerös kolit.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 10 veckor efter behandling.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av mirikizumab hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Omvoh under graviditet.

Amning

Det är okänt om mirikizumab utsöndras i bröstmjolk. Man vet att humant IgG utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter förlossningen och kort därefter sjunker till låga koncentrationer. En risk för spädbarn som ammas kan därför inte uteslutas under denna korta period. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Omvoh efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av mirikizumab på människans fertilitet har inte undersökts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Omvoh har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är övre luftvägsinfektioner (9,8 %, oftast nasofaryngit), huvudvärk (3,2 %), hudutslag (1,3 %) och reaktioner vid injektionsstället (10,8 %, underhållsperiod).

Tabell över biverkningar

Biverkningar i kliniska studier (tabell 1) redovisas enligt MedDRA:s indelning av organsystem. Frekvenskategorin för varje biverkning bygger på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystemklass enligt MedDRA	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Övre luftvägsinfektioner ^a
	Mindre vanliga	Herpes zoster
Immunsystemet	Mindre vanliga	Infusionsrelaterade överkänslighetsreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag ^b
Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner på injektionsstället ^c
	Mindre vanliga	Reaktioner på infusionsstället ^d
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas
	Mindre vanliga	

		Förhöjt aspartatamino transferas
--	--	----------------------------------

^a *Inkluderar: akut sinuit, covid-19, nasofaryngit, obehag i orofarynx, orofaryngeal smärta, faryngit, rinit, sinuit, tonsillit, övre luftvägsinfektion och virusinfektion i övre luftvägarna.*

^b *Inkluderar: hudutslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag och kliande utslag.*

^c *Rapporterat vid underhållsbehandling med mirikizumab där mirikizumab administreras som subkutan injektion.*

^d *Rapporterat vid induktionsbehandling med mirikizumab där mirikizumab administreras som intravenös infusion.*

Beskrivning av valda biverkningar

Infusionsrelaterade överkänslighetsreaktioner (induktionsbehandling)

Infusionsrelaterade överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 0,4 % av de mirikizumabbehandlade patienterna. Alla infusionsrelaterade överkänslighetsreaktioner rapporterades som icke allvarliga.

Reaktioner på injektionsstället (underhållsbehandling)

Reaktioner på injektionsstället rapporterades hos 10,8 % av de mirikizumabbehandlade patienterna. De vanligaste reaktionerna var smärta på injektionsstället, reaktion på injektionsstället och erytem på injektionsstället. Dessa symtom rapporterades som icke-allvarliga, lindriga och övergående.

De resultat som beskrivs ovan erhöles med den ursprungliga formuleringen av Omvoh. I en dubbelblind, randomiserad, tvåarmad parallellstudie med engångsdosering, utförd på 60 friska

forskningspersoner, där man jämförde 200 mg mirikizumab (2 injektioner om 100 mg i förfylld spruta) av den ursprungliga formuleringen med den reviderade formuleringen, erhöles statistiskt signifikant lägre VAS-poäng för smärta med den reviderade (12,6) formuleringen än med den ursprungliga (26,1) 1 minut efter injektionen.

Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT)

Under de första 12 veckorna rapporterades förhöjt ALAT hos 0,6 % av de mirikizumabbehandlade patienterna. Förhöjt ASAT rapporterades hos 0,4 % av de mirikizumabbehandlade patienterna. Alla biverkningar rapporterades som lindriga till måttliga i svårighetsgrad och icke-allvarliga.

Under alla behandlingsperioder med mirikizumab i det kliniska utvecklingsprogrammet för ulcerös kolit och Crohns sjukdom (inklusive de placebokontrollerade och öppna induktions- och underhållsperioderna) har ALAT ökat till ≥ 3 x övre normalgränsen (ULN) (2,3 %), ≥ 5 x ULN (0,7 %) och ≥ 10 x ULN (0,2 %) och ASAT till ≥ 3 x ULN (2,2 %), ≥ 5 x ULN (0,8 %) och ≥ 10 x ULN (0,1 %) hos patienter som får mirikizumab (se avsnitt 4.4). Dessa förhöjningar har observerats med och utan samtidig förhöjning av totalt bilirubin.

Immunogenicitet

I studierna av ulcerös kolit hade upp till 23 % av patienterna som behandlades med mirikizumab utvecklat antikroppar mot läkemedlet efter 12 månaders behandling, de flesta med låg titer och med positivt svar på test av neutraliserande aktivitet. Högre antikroppstitrar hos cirka 2 % av försökspersonerna som

behandlades med mirikizumab var associerade med lägre mirikizumabkoncentrationer i serum och minskat kliniskt svar.

I studien av Crohns sjukdom hade 12,7 % av patienterna som behandlades med mirikizumab utvecklade antikroppar mot läkemedlet efter 12 månaders behandling, de flesta med låg titer och med positivt svar på test av neutraliserande aktivitet. Ingen kliniskt signifikant effekt av läkemedelsantikropparna på mirikizumabs farmakokinetik eller effekt observerades.

Man fann inget samband mellan antikroppar mot mirikizumab och överkänslighetsreaktioner eller injektionsrelaterade händelser, varken i studien av ulcerös kolit eller studien av Crohns sjukdom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Mirikizumabdoser på upp till 2400 mg intravenöst och upp till 500 mg subkutant har administrerats i kliniska prövningar utan dosbegränsande toxicitet. I händelse av överdosering måste patienten övervakas avseende tecken eller symtom på biverkning

ar och lämplig symtomatisk behandling måste påbörjas omedelbart.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC24

Verkningsmekanism

Mirikizumab är en humaniserad monoklonal IgG4-antikropp mot interleukin-23 (anti-IL-23) som selektivt binder till p19-subenheten av humant IL-23-cytokin och hämmar dess interaktion med IL-23-receptorn.

IL-23, ett regulatoriskt cytokin, påverkar differentieringen, expansionen och överlevnaden av subgrupper av T-celler (t.ex. Th17-celler och Tc17-celler) och medfödda subgrupper av immunceller, vilka utgör källor till effektorcytokiner, däribland IL-17A, IL-17F och IL-22 som driver inflammatoriska sjukdomar. Hos människa visades selektiv blockad av IL-23 normalisera produktionen av dessa cytokiner.

Farmakodynamisk effekt

Inflammatoriska biomarkörer mättes i fas 3-studierna av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Mirikizumab administrerat intravenöst var 4:e vecka under induktionsdosering minskade signifikant nivåerna av fekalt kalprotektin och C-reaktivt protein från baslinjen

till vecka 12. Mirikizumab som administrerades subkutant var 4:e vecka under underhållsdosering bibehöll dessutom de signifikant minskade nivåerna av fekalt kalprotektin och C-reaktivt protein i upp till 52 veckor.

Klinisk effekt och säkerhet

Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet för mirikizumab utvärderades hos vuxna patienter med medelsvår till svår aktiv ulcerös kolit i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier. Patienter som rekryterades till studien hade bekräftad diagnos på ulcerös kolit sedan minst 3 månader och måttlig till svår aktiv sjukdom, definierad som en modifierad Mayo-poäng på 4 till 9, inklusive en Mayo endoskopisk delpoäng \geq 2. Patienterna måste ha sviktat (definierat som uteblivet svar, otillräckligt svar eller intolerans) på kortikosteroider eller immunmodulatorer (6-merkaptopurin, azatioprin) eller minst ett biologiskt läkemedel (en TNF-antagonist och/eller vedolizumab) eller tofacitinib.

LUCENT-1 var en studie av intravenös induktion med behandling i upp till 12 veckor, följt av en 40 veckor lång subkutan randomiserad studie av underhållsbehandling (LUCENT-2), vilket motsvarar minst 52 veckors behandling. Genomsnittlig ålder var 42,5 år. 7,8 % av patienterna var \geq 65 år och 1,0 % av patienterna \geq 75 år. 59,8 % var män, 40,2 % var kvinnor. 53,2 % hade allvarligt aktiv sjukdom med modifierad Mayo-poäng 7 till 9.

Effektresultaten som presenterades för LUCENT-1 och LUCENT-2 baserades på central tolkning av endoskopier och histologi.

LUCENT-1

LUCENT-1 inkluderade 1 162 patienter i primär effekt-populationen. Patienterna randomiserades till en dos på 300 mg mirikizumab via intravenös infusion eller till placebo vecka 0, vecka 4 och vecka 8 i förhållandet 3:1. Primärt effektmått i induktionsstudien var andelen studiedeltagare i klinisk remission (modifierad Mayo-poäng (MMS) definierad som: Delpoäng för avföringsfrekvens (SF) = 0 eller 1 med en minskning på ≥ 1 poäng från baslinjen och delpoäng för rektal blödning (RB) = 0 och delpoäng för endoskopi (ES) = 0 eller 1 (exklusive skörhet)) vecka 12.

Patienter i dessa studier kan ha fått andra samtidiga behandlingar, inklusive aminosalicylater (74,3 %), immunmodulerande medel (24,1 % såsom azatioprin, 6-merkaptopurin eller metotrexat) och orala kortikosteroider (39,9 %; prednison i daglig dos upp till 20 mg eller motsvarande) i en stabil dos före och under induktionsperioden. Enligt protokollet trappades orala kortikosteroider ned efter induktion.

Av primär effekt-populationen var 57,1% behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och tofacitinib. 41,2% av patienterna hade sviktat på ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib. 36,3% av patienterna hade sviktat på minst 1 tidigare TNF-behandling, 18,8 % hade sviktat på vedolizumab och 3,4% av patienterna hade sviktat på tofacitinib. 20,1 % hade sviktat på fler än ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib. Ytterligare 1,7 % hade tidigare fått ett biologiskt läkemedel eller tofacitinib men utan behandlingssvikt.

I LUCENT-1 var en signifikant större andel av patienterna i klinisk remission i den mirikizumabbehandlade gruppen jämfört med placebo vecka 12 (tabell 2). Redan vecka 2 uppnådde mirikizumabbehandlade patienter en större minskning av RB-delpoäng och minskningar av SF-delpoäng.

Tabell 2: Sammanfattning av viktiga effektresultat i LUCENT-1 (vecka 12 om inte annat anges)

	Placebo n=294		Mirikizumab i.v. n=868		Behandlingsskillnad och 99,875 % KI
	n	%	n	%	
Klinisk remission* 1	39	13,3 %	210	24,2 %	11,1 % (3,2 %, 19,1 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	27/171	15,8 %	152/492	30,9 %	- - -
Patienter med behandling					

gssvikt ^b p å minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämm are ^d	10/118	8,5 %	55/361	15,2 %	- - -
Alternativ klinisk remission* 2	43	14,6 %	222	25,6 %	11,1 % (3,0 %, 19,3 %) ^c
Patienter som var behandlin gsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämm are ^a	31/171	18,1 %	160/492	32,5 %	- - -
Patienter med behandlin gssvikt ^b p å minst ett biologiskt läkemedel	10/118	8,5 %	59/361	16,3 %	- - -

eller en JAK-hämmare ^d					
Klinisk respons*³	124	42,2 %	551	63,5 %	21,4 % (10,8 %, 32,0 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	86/171	50,3 %	345/492	70,1 %	- - -
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	35/118	29,7 %	197/361	54,6 %	- - -
Endoskopisk förbättring*⁴	62	21,1 %	315	36,3 %	15,4 % (6,3 %, 24,5 %) ^c

Patienter som var behandlin gsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämm are ^a	48/171	28,1 %	226/492	45,9 %	---
Patienter med behandlin gssvikt ^b p å minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämm are ^d	12/118	10,2 %	85/361	23,5 %	---
Symtomati sk remissi on (vecka 4)*⁵	38	12,9 %	189	21,8 %	9,2 % (1,4 %, 16,9 %) ^c
Patienter som var behandlin gsnaiva avseende biologiska	26/171	15,2 %	120/492	24,4 %	---

läkemedel och JAK-hämmare ^a					
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	10/118	8,5 %	67/361	18,6 %	---
Symtomatisk remission*⁵	82	27,9 %	395	45,5 %	17,5 % (7,5 %, 27,6 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	57/171	33,3 %	248/492	50,4 %	---
Patienter med behandlin					

gssvikt ^b p å minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämm are ^d	22/118	18,6 %	139/361	38,5 %	- - -
Histoendo skopisk förbättring av slemhinna n*⁶	41	13,9 %	235	27,1 %	13,4 % (5,5 %, 21,4 %) ^c
Patienter som var behandlin gsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämm are ^a	32/171	18,7 %	176/492	35,8 %	- - -
Patienter med behandlin gssvikt ^b p å minst ett biologiskt läkemedel	8/118	6,8 %	56/361	15,5 %	- - -

eller en JAK-hämmare ^d					
	Placebo n=294		Mirikizumab i.v. n=868		Behandlingsskillnad och 99,875 % KI
	LS-medelvärde	Standardfel	LS-medelvärde	Standardfel	
Svårighetsgrad av tarmträngningar*⁷	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47, -0,44) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

eller en JAK-hämmare ^d					
--------------------------------------	--	--	--	--	--

Förkortningar: KI = konfidensintervall; i.v. = intravenöst; LS = minsta kvadrat (least square)

*¹ *Klinisk remission baseras på modifierad Mayo-poäng (MMS) och definieras som: Delpoäng för avföringsfrekvens (SF) 0 eller 1 med ≥ 1 poängs minskning från baslinjen, delpoäng för rektal blödning (RB) = 0 och endoskopisk delpoäng (ES) = 0 eller 1 (exklusive skörhet)*

*² *Alternativ klinisk remission baseras på modifierad Mayo-poäng (MMS) och definieras som: Delpoäng för avföringsfrekvens (SF) = 0 eller 1, delpoäng för rektal blödning (RB)=0 och endoskopisk delpoäng (ES) = 0 eller 1 (exklusive skörhet)*

*³ *Kliniskt svar baseras på MMS och definieras som: En minskning av MMS med ≥ 2 poäng och $\geq 30\%$ minskning från baslinjen samt en minskning med ≥ 1 poäng av RB-delpoängen från baslinjen eller en RB-delpoäng på 0 eller 1*

*⁴ *Endoskopisk förbättring definierad som: ES = 0 eller 1 (exklusive skörhet)*

*⁵ *Symtomatisk remission definierad som: SF = 0, eller SF = 1, med ≥ 1 poängs minskning från baslinjen, och RB = 0*

*⁶ *Histoendoskopisk förbättring av slemhinnan definierad som att uppnå både: 1. Histologisk förbättring, definierad med användning av Geboes poängsystem med neutrofilinfiltration i $< 5\%$ av kryptorna, ingen destruktion av kryptor, inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad. 2. Endoskopisk förbättring, definierat som ES = 0 eller 1 (exklusive skörhet).*

*⁷ *Förändring från baslinjen av poängen på skalan Urgency
Numeric Rating*

- a. *Ytterligare 5 patienter på placebo och 15 patienter på mirikizumab hade tidigare exponerats för ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare men utan behandlingssvikt.*
- b. *Avtagande svar, otillräckligt svar eller intolerans.*
- c. *$p < 0,001$*
- d. *Resultaten för mirikizumab i den undergrupp av patienter som sviktade på fler än ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare överensstämde med resultaten i den totala populationen.*

LUCENT-2

LUCENT-2 utvärderade 544 patienter av de 551 patienter som uppnådde kliniskt svar med mirikizumab i LUCENT-1 vecka 12 (se tabell 2). Patienterna randomiserades på nytt i förhållandet 2:1 till att få en subkutan underhållsregim med 200 mg mirikizumab eller placebo var 4:e vecka i 40 veckor (vilket är 52 veckor från insättning av induktionsdosen). Primärt effektmått i underhållsstudien var andelen studiedeltagare i klinisk remission ((samma definition som i LUCENT-1) vecka 40.

Kortikosteroidnedtrappning krävdes för rekrytering till LUCENT-2 för patienter som fick kortikosteroider under LUCENT-1. Vecka 40 var en signifikant större andel av patienterna i klinisk remission i mirikizumabgruppen jämfört med i placebogruppern (se tabell 3).

Tabell 3: Sammanfattning av viktiga effektmått i LUCENT-2 (vecka 40; 52 veckor från start av induktionsdosen)

--	--	--	--

	Placebo n=179		Mirikizumab s.c. n=365		Behandlingsskillnad och 95% KI
	n	%	n	%	
Klinisk remission* 1	45	25,1 %	182	49,9 %	23,2 % (15,2 %, 31,2 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	35/114	30,7 %	118/229	51,5 %	- - -
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	10/64	15,6 %	59/128	46,1 %	- - -
Alternativ klinisk					24,1 %

remission* 2	47	26,3 %	189	51,8 %	(16,0 %, 32,2 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	37/114	32,5 %	124/229	54,1 %	- - -
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	10/64	15,6 %	60/128	46,9 %	- - -
Bibehållen klinisk remission till och med vecka 40* 3	24/65	36,9 %	91/143	63,6 %	24,8 % (10,4 %, 39,2 %) ^c
Patienter som var					

behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	22/47	46,8 %	65/104	62,5 %	---
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	2/18	11,1 %	24/36	66,7 %	---
Kortikosteroidfri remission*₄	39	21,8 %	164	44,9 %	21,3 % (13,5 %, 29,1 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel	30/114	26,3 %	107/229	46,7 %	---

och JAK-hämmare ^a					
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	9/64	14,1 %	52/128	40,6 %	---
Endoskopisk förbättring *5	52	29,1 %	214	58,6 %	28,5 % (20,2 %, 36,8 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	39/114	34,2 %	143/229	62,4 %	---
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett					

biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	13/64	20,3 %	65/128	50,8 %	---
Histoendoskopisk slemhinne remission* 6	39	21,8 %	158	43,3 %	19,9 % (12,1 %, 27,6 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	30/114	26,3 %	108/229	47,2 %	---
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	9/64	14,1 %	46/128	35,9 %	---

Remission avseende tarmträngningar*7	43/172	25,0 %	144/336	42,9 %	18,1 % (9,8 %, 26,4 %) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	31/108	28,7 %	96/206	46,6 %	---
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	12/63	19,0 %	43/122	35,2 %	---
	Placebo n=179		Mirikizumab s.c. n=365		Behandlingsskillnad och 95 %KI
	LS-medelv ärde	Standardf el	LS-medelv ärde	Standardf el	

Svårighetsgrad av tarmträngningar^{*8}	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51, -0,61) ^c
Patienter som var behandlingsnaiva avseende biologiska läkemedel och JAK-hämmare ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	- - -
Patienter med behandlingssvikt ^b på minst ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	- - -

Förkortningar: KI = konfidensintervall; s.c. = subkutant;
LS = minsta kvadrat (least square)

* 1, 2 Se fotnoter i tabell 2

* 3 Andelen patienter i klinisk remission vecka 40 bland patienter i klinisk remission vecka 12, med klinisk remission definierad som:

Delpoäng för avföringsfrekvens (SF) = 0 eller SF = 1 med ≥ 1 poängs minskning från induktionsbaslinjen, delpoäng för rektal blödning (RB) = 0 och endoskopisk delpoäng (ES) = 0 eller 1 (exklusive skörhet)

*⁴ Kortikosteroidfri remission utan kirurgi, definierat som: Klinisk remission vecka 40, symtomatisk remission vecka 28 och ingen kortikosteroidanvändning ≥ 12 veckor före vecka 40

*⁵ Endoskopisk förbättring definierad som: ES = 0 eller 1 (exklusive skörhet)

*⁶ Histoendoskopisk slemhinneremission, definierat som att ha uppnått både: 1. Histologisk remission, definierat som Geboes-delpoäng 0 för grader: 2b (neutrofiler i lamina propria), 3 (neutrofiler i epitel), 4 (destruktion av kryptor), 5 (erosion eller ulceration) och 2. Mayo-endoskopipoäng 0 eller 1 (exklusive skörhet)

*⁷ Numeric Rating-skalan (NRS) 0 eller 1 hos patienter med tränings - NRS ≥ 3 vid baslinjen i LUCENT-1

*⁸ Förändring från baslinjen av poängen på Urgency NRS

- a. *Ytterligare 1 patient på placebo och 8 patienter på mirikizumab hade tidigare exponerats för ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare men utan behandlingssvikt.*
- b. *Avtagande svar, otillräckligt svar eller intolerans.*
- c. *$p < 0,001$*
- d. *Resultaten för mirikizumab i den undergrupp av patienter som sviktade på fler än ett biologiskt läkemedel eller en JAK-hämmare överensstämde med resultaten i den totala populationen.*

Effekt- och säkerhetsprofilen för mirikizumab var konsekvent i alla undergrupper, dvs. ålder, kön, kroppsvikt, sjukdomens svårighetsgrad vid baslinjen och region. Effektstorleken kan variera.

Vecka 40 hade en större andel av patienterna i mirikizumabgruppen som svarade på behandlingen och som återrandomiserades till mirikizumab kliniskt svar (definierat som en minskning av MMS med ≥ 2 poäng, en minskning med ≥ 30 % från baslinjen och en minskning med ≥ 1 poäng i RB-delpoängen från baslinjen eller en RB-delpoäng på 0 eller 1) (80 %) jämfört med dem i mirikizumabgruppen som svarade på behandlingen och som återrandomiserades till placebo (49 %).

Patienter med behandlingssvar vecka24 på förlängd induktion med mirikizumab (LUCENT-2)

Av de mirikizumabpatienter som inte svarat på behandlingen vecka 12 i LUCENT-1 och som fick ytterligare 3 öppna doser på 300 mg mirikizumab intravenöst var 4:e vecka uppnådde 53,7 % kliniskt svar vecka 12 i LUCENT-2 och 52,9 % av mirikizumabpatienterna fortsatte med underhållsbehandling med 200 mg mirikizumab var 4:e vecka subkutant. Bland dessa patienter uppnådde 72,2 % kliniskt svar och 36,1 % uppnådde klinisk remission vecka 40.

Återkomst av effekt efter avtagande svar på underhållsbehandling med mirikizumab (LUCENT-2)

19 patienter som upplevde ett första avtagande svar (5,2 %) mellan vecka 12 och 28 i LUCENT-2 fick öppen akutdosering av

300 mg mirikizumab var 4:e vecka i.v. med 3 doser. 12 av dessa patienter (63,2 %) uppnådde symtomatiskt svar och 7 patienter (36,8 %) uppnådde symtomatisk remission efter 12 veckor.

Endoskopisk normalisering vecka 40

Normalisering av slemhinnans utseende vid endoskopi definierades som en Mayo-delpoäng på 0. Vecka 40 i LUCENT-2 uppnåddes endoskopisk normalisering hos 81/365 (22,2 %) av patienterna som fick mirikizumab och hos 24/179 (13,4 %) av patienterna i placebogruppern.

Histologiska resultat

Vecka 12 uppnådde en större andel patienter i mirikizumabgruppen histologisk förbättring (39,2 %) jämfört med patienterna i placebogruppern (20,7 %). Vecka 40 observerades histologisk remission hos fler patienter i mirikizumabgruppen (48,5 %) än i placebogruppern (24,6 %).

Stabilt underhåll av symtomatisk remission

Stabilt bibehållande av symtomatisk remission definierades som andelen patienter med symtomatisk remission vid minst 7 av 9 besök från vecka 4 till vecka 36 och andelen patienter med symtomatisk remission vecka 40 bland patienter i symtomatisk remission och med kliniskt svar vecka 12 i LUCENT-1. Vecka 40 i LUCENT-2 var andelen patienter som uppnådde stabil symtomatisk remission större bland patienter som behandlades med mirikizumab (69,7 %) än bland patienter som fick placebo (38,4 %).

Hälsorelaterad livskvalitet

Vecka 12 i LUCENT-1 uppvisade patienter som fick mirikizumab signifikant större kliniskt relevanta förbättringar av totalpoängen i

IBDQ-frågeformuläret (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ($p \leq 0,001$) jämfört med placebo. Behandlings svar enligt IBDQ definierades som minst 16 poängs förbättring av IBDQ-poängen från baslinjen och remission enligt IBDQ definierades som minst 170 poäng. Vecka 12 i LUCENT-1 uppnådde 57,5 % av de mirikizumabbehandlade patienterna remission enligt IBDQ jämfört med 39,8 % i placebogruppern ($p < 0,001$) och 72,7 % av de mirikizumabbehandlade patienterna uppnådde behandlingssvar enligt IBDQ jämfört med 55,8 % i placebogruppern. I LUCENT-2 vecka 40 uppnådde 72,3 % av de mirikizumabbehandlade patienterna bibehållen remission enligt IBDQ jämfört med 43,0 % av de placebobehandlade patienterna och 79,2 % av de mirikizumabbehandlade patienterna uppnådde behandlingssvar enligt IBDQ jämfört med 49,2 % av de placebobehandlade patienterna.

Patientrapporterade resultat

Minskningar av svårighetsgraden av tarmträngningar observerades redan vecka 2 hos patienter som behandlades med mirikizumab i LUCENT-1. Patienter som fick mirikizumab uppnådde signifikant remission av tarmträngningar jämfört med patienter i placebogruppern vecka 12 i LUCENT-1 (22,1 % jämfört med 12,3 %) och vecka 40 i LUCENT-2 (42,9 % jämfört med 25 %). Patienter som fick mirikizumab uppvisade signifikanta förbättringar av trötthet redan vecka 2 i LUCENT-1 och förbättringarna kvarstod vecka 40 i LUCENT-2. Redan vecka 4 förelåg dessutom en signifikant minskning av buksmärta.

Sjukhusinläggningar och operationer relaterade till ulcerös kolit

Fram till vecka 12 i LUCENT-1 var andelen patienter med sjukhusinläggningar relaterade till ulcerös kolit 0,3 % (3/868) i

mirikizumabgruppen och 3,4 % (10/294) i placebogruppern. Operationer relaterade till ulcerös kolit rapporterades hos 0,3 % (3/868) av patienterna som fick mirikizumab och hos 0,7 % (2/294) av patienterna som fick placebo. Inga sjukhusinläggningar eller operationer relaterade till ulcerös kolit förekom i mirikizumabarmen i LUCENT-2.

Crohns sjukdom

Effekt och säkerhet för mirikizumab utvärderades hos vuxna patienter med medelsvår till svår aktiv Crohns sjukdom i en randomiserad, dubbelblind klinisk studie med placebo och aktiv kontroll och med "treat through"-design, VIVID-1. Patienterna hade otillräckligt svar, förlust av svar eller var intoleranta mot kortikosteroider, immunmodulatorer (t.ex. azatioprin, 6-merkaptopurin) eller biologiskt läkemedel (t.ex. TNF α -antagonist eller integrinreceptorantagonist). Studien omfattade en 12 veckors induktionsperiod med intravenösa infusioner av mirikizumab, följt av en 40 veckor lång underhållsperiod med subkutana injektioner. Denna studie inkluderade även en jämförelsearm med ustekinumab under induktions- och underhållsperioden.

VIVID-1

I VIVID-1 utvärderades effekten hos 1 065 patienter som randomiserats 6:3:2 till att få antingen mirikizumab 900 mg som intravenös infusion (i.v.) vecka 0, vecka 4 och vecka 8, följt av en underhållsdos om 300 mg som subkutan injektion (s.c.) vecka 12 och därefter var 4:e vecka i 40 veckor, ustekinumab cirka 6 mg/kg intravenöst vid vecka 0 följt av 90 mg subkutant var 8:e vecka med start vecka 8, eller placebo. Patienter som randomiserats till placebo vid baslinjen och enligt patientrapporterat utfall (Patient

Reported Outcome, PRO) uppnått klinisk respons vecka 12 (definierat som minst 30 % lägre avföringsfrekvens (SF) och/eller buksmärta (AP) och inga poäng som översteg baslinjen) stod kvar på placebo. Patienter som randomiserats till placebo vid baslinjen men inte uppnått klinisk respons enligt PRO vecka 12 fick mirikizumab 900 mg som intravenös infusion vecka 12, 16 och 20, följt av en underhållsdos på 300mg subkutant var 4:e vecka, vid vecka 24 till vecka 48.

Sjukdomsaktivitet vid baslinjen bedömdes genom 1) oviktat dagligt genomsnitt för avföringsfrekvens (SF), 2) oviktat dagligt genomsnitt för buksmärta (AP) (från 0 till 3) och 3) poäng på Simple Endoscopic Score for Crohns disease (SES-CD) (från 0 till 56).

Medelsvår till svår aktiv Crohns sjukdom definierades som $SF \geq 4$ och/eller $AP \geq 2$ och $SES-CD \geq 7$ (central tolkning/avläsning) för patienter med sjukdom i ileum-kolon och enbart kolon eller ≥ 4 för patienter med sjukdom enbart i ileum. Vid baslinjen hade patienterna ett medianvärde för SF på 6, AP på 2 och SES-CD på 12.

Patienternas genomsnittsålder var 36 år (18-76 år), 45 % var kvinnor och 72 % var vita, 25 % var asiater, 2 % svarta och 1 % tillhörde annan etnisk grupp. Patienterna fick använda stabila doser av kortikosteroider, immunmodulatorer (t.ex. 6-merkaptopurin, azatioprin eller metotrexat) och/eller aminosalicylater. Vid baslinjen fick cirka 31 % av patienterna orala kortikosteroider, 27 % fick immunmodulatorer och 44 % fick aminosalicylater.

Vid baslinjen hade 49 % förlust av behandlingssvar, otillräckligt svar eller var intoleranta mot ett eller flera biologiska läkemedel (tidigare biologisk svikt); 46 % av patienterna hade sviktat på TNF α -hämmare och 11 % på vedolizumab.

Co-primära effektmått i studie VIVID-1 var 1) klinisk respons enligt PRO vecka 12 och endoskopisk respons vecka 52 jämfört med placebo, och 2) klinisk respons enligt PRO vecka 12 och klinisk remission enligt Crohns Disease Activity Index (CDAI) vecka 52. Resultaten för de co-primära effektmåtten och de viktigaste sekundära effektmåtten vecka 52 jämfört med placebo finns i tabell 4.

De viktigaste sekundära effektmåtten vecka 12 jämfört med placebo finns i tabell 5.

Tabell 4. Andel patienter med Crohns sjukdom som uppnått effektmåtten i VIVID-1 vid vecka 52

	Placebo n=199		Mirikizumab 300 mg s.c. injektion ^a n=579		Behandlingsskillnad mot placebo ^b (99,5 % KI)
	n	%	n	%	
Co-primära effektmått					
Klinisk respons enligt PRO^c vecka 12 och endosk	18/199	9 %	220/579	38 %	29 % ^e (21 %, 37 %)

opisk respon s^d vec ka 52					
Utan tidigare biologi sk svikt	12/102	12 %	117/298	39 %	
Tidigare e biologi sk svikt ^f	6/97	6 %	103/281	37 %	
Klinisk respon s enligt PRO^c v ecka 1 2 och klinisk remissi on enli gt CDAI^g vecka 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %, 36 %)
	27/102	27 %	141/298	47 %	

Utan tidigare biologisk svikt					
Tidigare biologisk svikt ^f	12/97	12 %	122/281	43 %	
Ytterligare effektmått					
Endoskopisk respons^d vecka 52	18/199 ^h	9 %	280/579	48 %	39 % ^e (31 %, 47 %)
Utan tidigare biologisk svikt	12/102 ^h	12 %	154/298	52 %	
Tidigare biologisk svikt ^f	6/97 ^h	6 %	126/281	45 %	
Klinisk remission	39/199 ^h	20 %	313/579	54 %	35 % ^e (25 %, 44 %)

on enligt CDAI ^h vecka 52					
Utan tidigare biologisk svikt	27/102 ^h	27 %	169/298	57 %	
Tidigare biologisk svikt ^f	12/97 ^h	12 %	144/281	51 %	
Klinisk respon s enligt PRO ^c vecka 1 2 och klinisk remissi on enligt PRO ⁱ vecka 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %, 36 %)
	8/199	4 %		24 %	

Klinisk respon s enligt PRO^c v ecka 1 2 och klinisk remissi on enli gt PRO i vecka 52			136/57 9		19 %^e (13 %, 26 %)
Klinisk respon s enligt PRO^c v ecka 1 2 och kortiko steroid fri klinisk remissi on enli gt CDAI^g, k veck a 52	37/199	19 %	253/57 9	44 %	25 %^e (15 %, 35 %)

--	--	--	--	--	--	--	--	--

Förkortningar: AP = buksmärta (abdominal pain); CDAI = Crohn's Disease Activity Index; KI = konfidensintervall; PRO = 2 av de patientrapporterade punkterna i CDAI (SF och AP); SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF = avföringsfrekvens (stool frequency).

a Efter mirikizumab 900 mg som i.v. infusion vecka 0, vecka 4 och vecka 8 fick patienterna mirikizumab 300 mg som s.c. injektion vecka 12 och därefter var 4:e vecka i upp till 40 veckor.

b Justerad behandlingsskillnad för binära effektmått baserades på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justerad för kovariat vid baslinjen.

c Klinisk respons enligt PRO definieras som minst 30 % lägre avföringsfrekvens och/eller buksmärta och inga poäng sämre än vid baslinjen.

d Endoskopisk respons definieras som ≥ 50 % minskning av totalpoäng för SES-CD från baslinjen, baserat på central tolkning/avläsning.

e $p < 0,000001$

f Tidigare biologisk svikt inkluderar förlust av svar, otillräckligt svar, eller intolerans mot ett eller flera biologiska läkemedel (t.ex. TNF α -antagonister eller integrinreceptorantagonister).

g Klinisk remission enligt CDAI definieras som total CDAI-poäng på < 150 .

h Urvalsstorlek för placebo inkluderar samtliga patienter som vid baslinjen randomiserades till placebo. Placebopatienter som inte uppnått klinisk respons enligt PRO vid vecka 12 ansågs som icke-responders vid vecka 52.

i Klinisk remission enligt PRO definieras som SF ≤ 3 och inte sämre än vid baslinjen (typ 6 eller 7 enligt Bristol-skalan) och AP ≤ 1 och inte sämre än vid baslinjen.

j Endoskopisk remission definieras som total SES-CD-poäng på ≤ 4 och en minskning med minst 2 poäng jämfört med vid baslinjen och ingen delpoäng på > 1 för någon enskild variabel, baserat på central tolkning/avläsning.

k Kortikosteroidfri definieras som patienter som inte använt kortikosteroider från och med vecka 40 till och med vecka 52.

Remission avseende tarmträngningar

Remission avseende tarmträngningar skattades under VIVID-1 med hjälp av en numerisk skala (NRS) för tarmträngningar, från 0 till 10. I jämförelse med placebo uppnådde en större andel av patienterna som vid baslinjen hade ett veckogenomsnitt för trängningar på ≥ 3 enligt NRS och behandlades med mirikizumab klinisk respons enligt PRO vecka 12 och ett veckogenomsnitt för trängningar enligt NRS på ≤ 2 vecka 52 (33 % jämfört med 11 %).

Tabell 5. Andel patienter med Crohns sjukdom som uppnått effektmått i VIVID-1 vid vecka 12

Effektmått	Placebo n=199		Mirikizumab 900 mg i.v. infusion ^a n=579		Behandlings-skillnad mot placebo ^b (99,5 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisk respons enligt PRO ^c	103/199	52 %	409/579	71 %	19 % ^e (8 %, 30 %)
	50/199	25 %	218/579	38 %	12 % ^h (2 %, 23 %)

Klinisk remission enligt CDAI ^g					
Endoskopisk respons	25/199	13 %	188/579	32 %	20 % ^e (11 %, 28 %)
Endoskopisk remission ^j	14/199	7 %	102/579	18 %	11 % ^h (4 %, 17 %)
Förändring från baslinjen i FACIT-fatigue ^h	LS-medelvärde	SE	LS-medelvärde	SE	
	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^f (1,2; 5,2)

Förkortningar: FACIT-fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - fatigue; LS-medelvärde = minsta kvadratmedelvärde; SE = standardfel; övriga, se tabell 4 ovan.

a Vecka 0, 4, 8

b Se tabell 4. Se även fotnot k.

c, d, e, g, j se tabell 4

f p-värde < 0,005

h Gällande förändring från baslinjen av FACIT-fatigue baseras LS-medelvärdena och behandlingsskillnaden på ANCOVA-modell justerad för FACIT-fatigue och andra covariat.

FACIT-fatigue-värdena vid baslinjen var likartade i behandlingsgrupperna och varierade från 32,3 till 31,5.

Förbättring av klinisk remission enligt CDAI observerades redan vecka 4 hos en större andel av patienterna som fick mirikizumab jämfört med hos dem som fick placebo.

Minskad buksmärta observerades redan vecka 4 och lägre avföringsfrekvens redan vecka 6 hos patienterna som fick mirikizumab jämfört med hos dem som fick placebo.

Effekt- och säkerhetsprofilen för mirikizumab var konsekvent i alla undergrupper, dvs. ålder kön, kroppsvikt, sjukdomsaktivitet och svårighetsgrad vid baslinjen samt region. Effektstorleken kan variera.

Aktiv jämförelsearm

Vecka 52 uppvisade mirikizumab non-inferiority (förspecificerad marginal på -10 %) mot ustekinumab för klinisk remission enligt CDAI (mirikizumab 54 %; ustekinumab 48 %). Superiority jämfört med ustekinumab avseende endoskopisk respons vecka 52 uppnåddes inte (mirikizumab 48 %, ustekinumab 46 %).

Histologiskt resultat

För samtliga fem termsegment uppnådde 44 % av patienterna som fick mirikizumab det sammansatta effektmåttet klinisk respons enligt PRO vecka 12 och histologisk respons vecka 52, jämfört med 16 % av patienterna som fick placebo. Histologisk respons vecka 52 uppnåddes hos 58 % av patienterna jämfört med hos 49 % av dem som stod på ustekinumab.

Hälsorelaterad livskvalitet

Vecka 12 var förändringen av poäng på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) 36,9 för mirikizumab och 17,4 för placebo. IBDQ-respons och remission uppnåddes hos 69 % respektive 52 % av patienterna som fick mirikizumab och hos 45 % respektive 28 % av patienterna som fick placebo. Förbättringarna kvarstod vecka 52.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Omvoh för en eller flera undergrupper av den pediatriiska populationen avseende behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ingen synbar ackumulering av mirikizumab i serum över tid observerades vid subkutan administrering var 4:e vecka.

Exponering

Ulcerös kolit

Medelvärdet (variationskoefficient i %) för C_{max} och area under kurvan (AUC) efter induktionsdosering (300 mg var 4:e vecka administrerat som intravenös infusion) hos patienter med ulcerös kolit var 99,7 g/ml (22,7 %) respektive 538 g*dag/ml (34,4 %). Medelvärdet (CV %) för C_{max} och AUC efter underhållsdosering (200 mg var 4:e vecka som subkutan injektion) var 10,1 g/ml (52,1 %) respektive 160 g*dag/ml (57,6 %).

Crohns sjukdom

Medelvärdet (variationskoefficient i %) för C_{max} och area under kurvan (AUC) efter induktionsdosering (900 mg var 4:e vecka administrerat som intravenös infusion) hos patienter med Crohns sjukdom var 332 g/ml (20,6 %) respektive 1 820 g*dag/ml (38,1 %). Medelvärdet (CV %) för C_{max} och AUC efter underhållsdosering (300 mg var 4:e vecka som subkutan injektion) var 13,6 g/ml (48,1 %) respektive 220 g*dag/ml (55,9 %).

Absorption

Efter subkutan dosering av mirikizumab för ulcerös kolit var medianvärdet (intervall) för T_{max} 5 (3,08-6,75) dagar efter dosering och geometriskt medelvärde (CV%) för absolut biotillgänglighet var 44 % (34 %).

Efter subkutan dosering av mirikizumab för Crohns sjukdom var medianvärdet (intervall) för T_{max} 5 (3-6,83) dagar efter dosering och geometriskt medelvärde (CV%) för absolut biotillgänglighet var 36,3 % (31 %).

Injektionsstället hade ingen signifikant inverkan på absorptionen av mirikizumab.

Distribution

Geometriskt medelvärdet för den totala distributionsvolymen var 4,83 l (21 %) hos patienter med ulcerös kolit och 4,40 l (14 %) hos patienter med Crohns sjukdom.

Metabolism

Mirikizumab är en humaniserad monoklonal IgG4-antikropp som förväntas brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabola processer, på samma sätt som endogena immunglobuliner.

Eliminering

I den populationsfarmakokinetiska analysen var geometriskt medelvärde (CV %) för clearance 0,0229 l/tim (34 %) och geometriskt medelvärde för halveringstiden cirka 9,3 dagar (40 %) hos patienter med ulcerös kolit. Geometriskt medelvärde (CV %) för clearance var 0,0202 l/tim (38 %) och geometriskt medelvärde (CV %) för halveringstiden cirka 9,3 dagar (26 %) hos patienter med Crohns sjukdom. Clearance är inte dosberoende.

Dosproportionalitet

Mirikizumab uppvisade linjär farmakokinetik med dosproportionell ökning av exponeringen över ett dosintervall på 5 till 2 400 mg som intravenös infusion eller över ett dosintervall på 120 till 400 mg som subkutan injektion hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom eller hos frivilliga.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att ålder, kön, vikt eller ras/ethnicitet inte hade någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för mirikizumab (se även avsnitt 4.8 "Immunogenicitet"). Bland de 1 362 studiedeltagarna med ulcerös kolit som exponerades för mirikizumab i fas 2- och fas 3-studier var 99 (7,3 %) patienter 65 år eller äldre och 11 (0,8 %) patienter 75 år eller äldre.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga specifika kliniska farmakologistudier för att undersöka inverkan av nedsatt njur- eller leverfunktion på farmakokinetiken för mirikizumab har utförts.

Hos patienter med ulcerös kolit visade populationsfarmakokinetisk analys att kreatininclearance (intervall 36,2 till 291 ml/min) eller totalt bilirubin (intervall 1,5 till 29 µmol/l) inte påverkade farmakokinetiken för mirikizumab.

Hos patienter med Crohns sjukdom visade populationsfarmakokinetisk analys att kreatininclearance (intervall 26,5 till 269 ml/min) eller totalt bilirubin (intervall 1,5 till 36 µmol/l) inte påverkade farmakokinetiken för mirikizumab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenes/mutagenes

Inga icke-kliniska studier har utförts för att undersöka mirikizumabs karcinogena eller mutagena potential.

Nedsatt fertilitet

Inga effekter på reproduktionsorgans vikt eller histopatologi observerades hos könsmogna cynomolgusapor som fick mirikizumab en gång i veckan i 26 veckor, med dosen 100 mg/kg (minst 20 gånger underhållsdosen för människa).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat (dihydrat) (E331)

Vattenfri citronsyra (E330)

Natriumklorid
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Omvoch ska inte administreras samtidigt via samma intravenösa slang som andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för utspädd infusionslösning beredd med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) i 96 timmar vid 2 °C–8 °C varav högst 10 timmar får vara vid över icke-kylskåpstemperatur som inte får överstiga 25 °C från tidpunkten för punktion av injektionsflaskan.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för utspädd infusionslösning beredd med 5 % glukos i 48 timmar vid 2 °C–8 °C varav högst 5 timmar får vara vid icke-kylskåpstemperatur som inte får överstiga 25 °C från tidpunkten för punktion av injektionsflaskan.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, om inte

spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Den utspädda lösningen ska skyddas från direkt värme och ljus. Den utspädda lösningen får inte frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml koncentrat i en injektionsflaska av klart typ I-glas med klorbutylgummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock av polypropen.

Förpackning om 1 injektionsflaska och 3 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte Omvoh som har varit fryst.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Spädning före intravenös infusion

Spädning före intravenös infusion

1. Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.
2. Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik för att garantera att den färdigberedda lösningen är steril.
3. Inspektera innehållet i injektionsflaskan. Koncentratet ska vara klart, färglöst till svagt gult och fritt från synliga partiklar. I annat fall ska det kasseras.
4. Gör i ordning infusionspåsen för behandling av antingen ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, se beskrivning nedan. Observera att anvisningar och volymer skiljer sig åt för de båda indikationerna.

Ulcerös kolit: En injektionsflaska à 15 ml (300 mg)

Dra upp 15 ml ur injektionsflaskan med mirikizumab (300 mg) med en kanyl av lämplig storlek (18 till 21 G rekommenderas) och överför till infusionspåsen. Vid administration för behandling av ulcerös kolit ska koncentratet endast spädas i infusionspåsar (påstorlek 50 -250 ml) som innehåller antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Den slutliga koncentrationen efter spädning är cirka 1,1 mg/ml till cirka 4,6 mg/ml.

Crohns sjukdom: Tre injektionsflaskor à 15 ml, total volym = 45 ml (900 mg)

Dra först upp och kassera 45 ml av spädningsvätskan ur infusionspåsen. Dra sedan upp 15 ml från var och en av de tre injektionsflaskorna med mirikizumab (900 mg) med en kanyl av lämplig storlek (18 till 21 G rekommenderas) och överför till

infusionspåsen. Vid administration för behandling av Crohns sjukdom ska koncentrationen endast spädas i infusionspåsar (påstorlek 100-250 ml) som innehåller antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Den slutliga koncentrationen efter spädning är cirka 3,6 mg/ml till cirka 9 mg/ml.

5. Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ner för att blanda. Skaka inte påsen med beredd lösning.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 26 maj 2023

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12 februari 2025