

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

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

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OmvoH 300 mg concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6), la concentrazione finale è da circa 1,2 mg/mL a circa 6 mg/mL.

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

### Eccipienti con effetti noti

Ciascun flaconcino da 15 mL contiene circa 60 mg di sodio.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

OmvoH 300 mg concentrato per soluzione per infusione deve essere usato solo per la dose di induzione.

#### Posologia

Il regime posologico raccomandato di mirikizumab prevede 2 parti.

#### *Dose di induzione*

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

### *Dose di mantenimento*

La dose di mantenimento è di 200 mg (cioè due siringhe preriempite o due penne preriempite) mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il completamento della dose di induzione.

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

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

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

### *Anziani*

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

### *Compromissione renale o epatica*

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

### *Popolazione pediatrica*

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

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

### Modo di somministrazione

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

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

### *Somministrazione della soluzione diluita*

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

### 4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive clinicamente rilevanti (tubercolosi attiva).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

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

#### Reazione di ipersensibilità

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

#### Infezioni

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

#### *Valutazione pre-trattamento della tubercolosi*

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

#### Innalzamento degli enzimi epatici

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

#### Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con mirikizumab, si deve prendere in considerazione il completamento di tutte le vaccinazioni dovute in accordo alle linee guida attuali sull'immunizzazione. Evitare l'uso di

vaccini vivi nei pazienti trattati con mirikizumab. Non sono disponibili dati sulla risposta ai vaccini vivi o non vivi.

### Sodio

Questo medicinale contiene 60 mg di sodio per 300 mg di dose, equivalente al 3 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Se preparato con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %), la quantità di sodio conferita dal diluente cloruro di sodio varierà da 177 mg (per una sacca da 50 mL) a 885 mg (per una sacca da 250 mL), equivalente al 9-44 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS. Questo è in aggiunta alla quantità fornita dal medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

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

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

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

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono infezioni del tratto respiratorio superiore (7,9 %, più frequentemente nasofaringite), cefalea (3,3 %), eruzione cutanea (1,1 %) e reazioni al sito di iniezione (8,7 %, periodo di mantenimento).

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

**Tabella 1: reazioni avverse**

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

<sup>a</sup>Include: sinusite acuta, rinofaringite, fastidio orofaringeo, dolore orofaringeo, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione virale del tratto respiratorio superiore.

<sup>b</sup>Include: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare ed eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa.

<sup>c</sup>Riportato nello studio di mantenimento con mirikizumab in cui il trattamento con mirikizumab è somministrato come iniezione sottocutanea.

<sup>d</sup>Riportato nello studio di induzione con mirikizumab in cui il trattamento con mirikizumab viene somministrato come infusione endovenosa.

##### Descrizione di reazioni avverse selezionate

###### *Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione (LUCENT-1, settimane 1-12)*

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

#### *Reazioni al sito di iniezione (LUCENT-2, settimane 12-52)*

Reazioni al sito di iniezione sono state riportate nell'8,7 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Le reazioni più frequenti sono state dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione ed eritema in sede di iniezione. Questi sintomi sono stati riportati come di natura non grave, lieve e transitoria.

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

Nelle prime 12 settimane (LUCENT-1), è stato riportato un aumento di ALT nello 0,4 % dei pazienti trattati con mirikizumab. L'aumento di AST è stato riportato dallo 0,5 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Tutte le reazioni avverse sono state riportate come di gravità da lieve a moderata e non gravi.

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

#### *Immunogenicità*

Dopo 12 mesi di trattamento, fino al 23 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano a basso titolo e risultati positivi all'attività neutralizzante. Titoli anticorpali più elevati in circa il 2 % dei soggetti trattati con mirikizumab sono stati associati a concentrazioni sieriche inferiori di mirikizumab e ad una ridotta risposta clinica. Non è stata trovata alcuna associazione tra anticorpi anti-mirikizumab e ipersensibilità o reazioni in sede di iniezione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

## Effetti farmacodinamici

I biomarcatori infiammatori sono stati misurati negli studi di fase 3 sulla colite ulcerosa. Mirikizumab somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane durante il trattamento di induzione ha ridotto significativamente i livelli di calprotectina fecale e proteina C reattiva dal basale alla settimana 12. Inoltre, mirikizumab somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il trattamento di mantenimento ha mantenuto livelli significativamente ridotti di calprotectina fecale e proteina C reattiva per 40 settimane.

## Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

### *LUCENT-1*

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

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

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

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



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

|   | Placebo<br>N = 294 |        | Mirikizumab EV<br>N = 868 |        | Differenza di<br>trattamento e IC<br>99.875 % |
|---|--------------------|--------|---------------------------|--------|---|
|   | N                  | %      | N                         | %      |   |
| <b>Remissione clinica*<sup>1</sup></b>  | 39                 | 13,3 % | 210                       | 24,2 % | 11,1 %<br>(3,2 %, 19,1 %)°                    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 27/171             | 15,8 % | 152/492                   | 30,9 % | ---   |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 10/118             | 8,5 %  | 55/361                    | 15,2 % | ---   |
| <b>Remissione clinica alternata*<sup>2</sup></b>  | 43                 | 14,6 % | 222                       | 25,6 % | 11,1 %<br>(3,0 %, 19,3 %)°                    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 31/171             | 18,1 % | 160/492                   | 32,5 % | ---   |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 10/118             | 8,5 %  | 59/361                    | 16,3 % | ---   |
| <b>Risposta clinica*<sup>3</sup></b>  | 124                | 42,2 % | 551                       | 63,5 % | 21,4 %<br>(10,8 %, 32,0 %)°                   |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 86/171             | 50,3 % | 345/492                   | 70,1 % | ---   |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 35/118             | 29,7 % | 197/361                   | 54,6 % | ---   |
| <b>Miglioramento endoscopico*<sup>4</sup></b>   | 62                 | 21,1 % | 315                       | 36,3 % | 15,4 %<br>(6,3 %, 24,5 %)°                    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 48/171             | 28,1 % | 226/492                   | 45,9 % | ---   |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 12/118             | 10,2 % | 85/361                    | 23,5 % | ---   |
| <b>Remissione clinica sintomatica (settimana 4)*<sup>5</sup></b>                              | 38                 | 12,9 % | 189                       | 21,8 % | 9,2 %<br>(1,4 %, 16,9 %)°                     |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 26/171             | 15,2 % | 120/492                   | 24,4 % | ---   |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 10/118             | 8,5 %  | 67/361                    | 18,6 % | ---   |
| <b>Remissione sintomatica*<sup>5</sup></b>  | 82                 | 27,9 % | 395                       | 45,5 % | 17,5 %<br>(7,5 %, 27,6 %)°                    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 57/171             | 33,3 % | 248/492                   | 50,4 % | ---   |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 22/118             | 18,6 % | 139/361                   | 38,5 % | ---   |
| <b>Miglioramento mucosale isto-endoscopico*<sup>6</sup></b>                                   | 41                 | 13,9 % | 235                       | 27,1 % | 13,4 %<br>(5,5 %, 21,4 %)°                    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 32/171             | 18,7 % | 176/492                   | 35,8 % | ---   |

|   |                            |                            |                                   |                            |  |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--|
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 8/118                      | 6,8 %                      | 56/361                            | 15,5 %                     | ---  |
|   | <b>Placebo<br/>N = 294</b> |                            | <b>Mirikizumab EV<br/>N = 868</b> |                            | <b>Differenza di<br/>trattamento e IC<br/>99.875 %</b> |
|   | <b>LS<br/>medio</b>        | <b>Errore<br/>standard</b> | <b>LS<br/>medio</b>               | <b>Errore<br/>standard</b> |  |
| <b>Severità dell'urgenza<br/>intestinale*<sup>7</sup></b>                                     | -1,63                      | 0,141                      | -2,59                             | 0,083                      | -0,95<br>(-1,47, -0,44) <sup>c</sup>                   |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | -2,08                      | 0,174                      | -2,72                             | 0,101                      | ---  |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | -0,95                      | 0,227                      | -2,46                             | 0,126                      | ---  |

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

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

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

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

\*<sup>4</sup> Miglioramento endoscopico definito come: SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

\*<sup>5</sup> Remissione sintomatica definita come: FE = 0 o FE = 1 con una diminuzione  $\geq 1$  punto rispetto al basale e SR = 0

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

\*<sup>7</sup> Variazione rispetto al basale nel punteggio della scala di valutazione numerica dell'urgenza

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

b) Perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza.

c)  $p < 0,001$

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

## LUCENT-2

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

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

|   | Placebo<br>N = 179 |        | Mirikizumab SC<br>N = 365 |        | Differenza di<br>trattamento e<br>IC 95 % |
|---|--------------------|--------|---------------------------|--------|---|
|   | N                  | %      | N                         | %      |   |
| <b>Remissione clinica*<sup>1</sup></b>  | 45                 | 25,1 % | 182                       | 49,9 % | 23,2 %<br>(15,2 %, 31,2 %)°               |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 35/114             | 30,7 % | 118/229                   | 51,5 % | ---                                       |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 10/64              | 15,6 % | 59/128                    | 46,1 % | ---                                       |
| <b>Remissione clinica alternata*<sup>2</sup></b>  | 47                 | 26,3 % | 189                       | 51,8 % | 24,1 %<br>(16,0 %, 32,2 %)°               |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 37/114             | 32,5 % | 124/229                   | 54,1 % | ---                                       |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 10/64              | 15,6 % | 60/128                    | 46,9 % | ---                                       |
| <b>Mantenimento della remissione clinica fino alla settimana 40*<sup>3</sup></b>              | 24/65              | 36,9 % | 91/143                    | 63,6 % | 24,8 %<br>(10,4 %, 39,2 %)°               |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 22/47              | 46,8 % | 65/104                    | 62,5 % | ---                                       |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 2/18               | 11,1 % | 24/36                     | 66,7 % | ---                                       |
| <b>Remissione senza corticosteroidi*<sup>4</sup></b>  | 39                 | 21,8 % | 164                       | 44,9 % | 21,3 %<br>(13,5 %, 29,1 %)°               |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 30/114             | 26,3 % | 107/229                   | 46,7 % | ---                                       |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 9/64               | 14,1 % | 52/128                    | 40,6 % | ---                                       |
| <b>Miglioramento endoscopico*<sup>5</sup></b>   | 52                 | 29,1%  | 214                       | 58,6%  | 28,5%<br>(20,2%, 36,8%)                   |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 39/114             | 34,2%  | 143/229                   | 62,4%  | ---                                       |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 13/64              | 20,3%  | 65/128                    | 50,8%  | ---                                       |
| <b>Remissione mucosale isto-endoscopica*<sup>6</sup></b>                                      | 39                 | 21,8 % | 158                       | 43,3 % | 19,9 %<br>(12,1 %, 27,6 %)°               |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 30/114             | 26,3 % | 108/229                   | 47,2 % | ---                                       |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 9/64               | 14,1 % | 46/128                    | 35,9 % | ---                                       |
| <b>Remissione dell'urgenza intestinale*<sup>7</sup></b>                                       | 43/172             | 25,0 % | 144/336                   | 42,9 % | 18,1 %<br>(9,8 %, 26,4 %)°                |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 31/108             | 28,7 % | 96/206                    | 46,6 % | ---                                       |

|   |                            |                        |                                   |                        |  |
|---|----------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------|--|
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 12/63                      | 19,0 %                 | 43/122                            | 35,2 %                 | ---  |
|   | <b>Placebo<br/>N = 179</b> |                        | <b>Mirikizumab SC<br/>N = 365</b> |                        | <b>Differenza di trattamento e IC 95 %</b> |
|   | <b>LS medio</b>            | <b>Errore Standard</b> | <b>LS medio</b>                   | <b>Errore Standard</b> |  |
| <b>Severità dell'urgenza intestinale*<sup>8</sup></b>   | -2,74                      | 0,202                  | -3,80                             | 0,139                  | -1,06 (-1,51, -0,61) <sup>c</sup>          |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | -2,69                      | 0,233                  | -3,82                             | 0,153                  | ---  |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | -2,66                      | 0,346                  | -3,60                             | 0,228                  | ---  |

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

\*<sup>1, 2</sup> Cfr. note a piè di pagina nella tabella 2

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

\*<sup>4</sup> Remissione senza corticosteroidi senza intervento chirurgico, definita come: remissione clinica alla settimana 40 e remissione sintomatica alla settimana 28 e nessun uso di corticosteroidi per  $\geq 12$  settimane prima della settimana 40

\*<sup>5</sup> Miglioramento endoscopico definito come: SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

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

\*<sup>7</sup> Scala di valutazione numerica (NRS) dell'urgenza: 0 o 1 in pazienti con valori della scala di urgenza NRS  $\geq 3$  al basale nello studio LUCENT-1

\*<sup>8</sup> Variazione rispetto al basale nel punteggio della scala di urgenza NRS

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

b) Perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza.

c)  $p < 0,001$

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

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

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

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

Per i pazienti con mirikizumab che non avevano presentato una risposta alla settimana 12 dello studio LUCENT-1 e avevano ricevuto in aperto 3 dosi aggiuntive da 300 mg di mirikizumab ev ogni 4 settimane (Q4W), il 53,7% ha ottenuto una risposta clinica alla settimana 12 di LUCENT-2 e il

52,9 % dei pazienti con mirikizumab ha continuato il mantenimento ricevendo 200 mg di mirikizumab Q4W SC, e tra questi pazienti il 72,2 % ha ottenuto una risposta clinica e il 36,1 % ha raggiunto la remissione clinica alla settimana 40.

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

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

#### *Normalizzazione endoscopica alla settimana 40*

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

#### *Esiti istologici*

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

#### *Mantenimento stabile della remissione sintomatica*

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

#### *Qualità della vita correlata alla salute*

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

#### *Esiti riportati dai pazienti*

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

#### *Ricoveri e interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa*

Fino alla settimana 12 dello studio LUCENT-1, la percentuale di pazienti con ricoveri correlati alla colite ulcerosa è stata dello 0,3 % (3/868) nel gruppo mirikizumab e del 3,4 % (10/294) nel gruppo

placebo. Interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa sono stati riportati nello 0,3 % (3/868) dei pazienti trattati con mirikizumab e nello 0,7 % (2/294) dei pazienti nel gruppo placebo. Non ci sono stati ricoveri correlati alla colite ulcerosa e nessun intervento chirurgico correlato alla colite ulcerosa nel braccio mirikizumab dello studio LUCENT-2.

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

### Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea di mirikizumab, le concentrazioni sieriche di picco sono state raggiunte 2-3 giorni dopo la dose, con una biodisponibilità assoluta stimata del 44 %.

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

### Distribuzione

Il volume totale medio di distribuzione è stato di 4,83 L.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

Nei pazienti con colite ulcerosa nell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media apparente è stata di 0,0229 L/ora e l'emivita media di eliminazione è di circa 9,3 giorni. La clearance è indipendente dalla dose.

### Linearità

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

### Popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che età, sesso, peso o razza/etnia non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di mirikizumab (vedere anche paragrafo 4.8, "immunogenicità"). Tra i 1 362 soggetti con colite ulcerosa esposti a mirikizumab negli

studi di Fase 2 e Fase 3, 99 (7,3 %) pazienti avevano 65 anni o più e 11 (0,8 %) pazienti avevano 75 anni o più.

#### *Compromissione renale o epatica*

Non sono stati condotti studi specifici di farmacologia clinica per valutare gli effetti dell'insufficienza renale ed epatica sulla farmacocinetica di mirikizumab. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina (intervallo da 36,2 a 291 mL/min) o la bilirubina totale (intervallo da 1,5 a 29 µmol/L) non ha influenzato la farmacocinetica di mirikizumab.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

#### Carcinogenesi / mutagenesi

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

#### Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti sul peso degli organi riproduttivi o istopatologici nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature che hanno ricevuto mirikizumab una volta alla settimana per 26 settimane, a una dose di 100 mg/kg (almeno 30 volte la dose di mantenimento nell'uomo).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Citrato di sodio diidrato  
Acido citrico, anidro  
Cloruro di sodio  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

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

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

#### Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per la soluzione diluita preparata con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) per 96 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C e per 10 ore fino a una temperatura di 25°C.

Per la soluzione per infusione diluita preparata con il 5 % di glucosio, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per 5 ore fino a una temperatura di 25 °C.

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

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

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

##### Flaconcino chiuso

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

Non congelare

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

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

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Confezione da 1 flaconcino.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Non utilizzare Omvoh che è stato congelato

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

##### Diluizione prima dell'infusione endovenosa

1. Ogni flaconcino è solo monouso.
2. Preparare la soluzione per infusione utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata.
3. Ispezionare il contenuto del flaconcino. Il concentrato deve essere limpido, da incolore a leggermente giallo e privo di particelle visibili. Altrimenti, deve essere scartato.
4. Prelevare 15 mL del flaconcino di mirikizumab (300 mg) utilizzando un ago di dimensioni adeguate (si consiglia un calibro da 18 a 21) e trasferirlo nella sacca per infusione. Il concentrato deve essere diluito solo in sacche per infusione (dimensioni della sacca comprese tra 50 e 250 mL) contenenti una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) o una soluzione iniettabile di glucosio al 5 %. La concentrazione finale dopo la diluizione è compresa tra circa 1,2 mg/mL e circa 6 mg/mL.
5. Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare. Non agitare la sacca preparata.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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



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

EU/1/23/1736/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

### OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

OmvoH 100 mg soluzione iniettabile deve essere usato solo per le dosi di mantenimento sottocutanee.

#### Posologia

Il regime posologico raccomandato di mirikizumab prevede 2 parti.

### *Dose di induzione*

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

### *Dose di mantenimento*

La dose di mantenimento è di 200 mg (cioè due siringhe preriempite o due penne preriempite) mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il completamento della dose di induzione.

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

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

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

### *Anziani*

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

### *Compromissione renale o epatica*

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

### *Popolazione pediatrica*

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

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

### Modo di somministrazione

Solo per iniezione sottocutanea.

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

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

## **4.3 Controindicazioni**

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

Infezioni attive clinicamente rilevanti (tubercolosi attiva).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Tracciabilità

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

##### Reazione di ipersensibilità

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

##### Infezioni

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

##### *Valutazione pre-trattamento della tubercolosi*

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

##### Innalzamento degli enzimi epatici

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

##### Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con mirikizumab, si deve prendere in considerazione il completamento di tutte le vaccinazioni dovute in accordo alle linee guida attuali sull'immunizzazione. Evitare l'uso di

vaccini vivi nei pazienti trattati con mirikizumab. Non sono disponibili dati sulla risposta ai vaccini vivi o non vivi.

#### Sodio

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

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

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono infezioni del tratto respiratorio superiore (7,9 %, nasofaringite più frequente), cefalea (3,3 %), rash (1,1 %) e reazioni al sito di iniezione (8,7 %, periodo di mantenimento).

## Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

**Tabella 1: reazioni avverse**

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

<sup>a</sup> Include: sinusite acuta, rinofaringite, fastidio orofaringeo, dolore orofaringeo, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione virale del tratto respiratorio superiore.

<sup>b</sup> Include: rash, rash maculare, eruzione cutanea maculo-papulare ed eruzione cutanea papulare e eruzione cutanea pruriginosa.

<sup>c</sup> Riportato nello studio di mantenimento con mirikizumab in cui il trattamento con mirikizumab è somministrato come iniezione sottocutanea.

<sup>d</sup> Riportato nello studio di induzione con mirikizumab in cui il trattamento con mirikizumab viene somministrato come infusione endovenosa.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione (LUCENT-1, settimane 1-12)*

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

#### *Reazioni al sito di iniezione (LUCENT-2, settimane 12-52)*

Reazioni al sito di iniezione sono state riportate nell'8,7 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Le reazioni più frequenti sono state dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione ed eritema in sede di iniezione. Questi sintomi sono stati riportati come di natura non grave, lieve e transitoria.

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

Nelle prime 12 settimane (LUCENT-1), è stato riportato un aumento di ALT nello 0,4 % dei pazienti trattati con mirikizumab. L'aumento di AST è stato riportato dallo 0,5 % dei pazienti trattati con mirikizumab. Tutte le reazioni avverse sono state riportate come di gravità da lieve a moderata e non gravi.

Durante tutti i periodi di trattamento con mirikizumab nel programma di sviluppo clinico della colite ulcerosa (inclusi i periodi di induzione e mantenimento controllati con placebo e in aperto), si sono verificati aumenti di ALT fino a valori  $\geq 3$  volte il limite superiore di normalità (ULN) (2,0 %),

$\geq 5 \times \text{ULN}$  (0,7 %) e  $\geq 10 \times \text{ULN}$  (0,2 %) e di AST fino a valori  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (2,1 %),  $\geq 5 \times \text{ULN}$  (1,1 %) e  $\geq 10 \times \text{ULN}$  (0,1 %) nei pazienti trattati con mirikizumab (vedere paragrafo 4.4). Questi aumenti sono stati osservati con e senza concomitanti aumenti della bilirubina totale.

#### *Immunogenicità*

Dopo 12 mesi di trattamento, fino al 23 % dei pazienti trattati con mirikizumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano a basso titolo e risultati positivi all'attività neutralizzante. Titoli anticorpali più elevati in circa il 2 % dei soggetti trattati con mirikizumab sono stati associati a concentrazioni sieriche inferiori di mirikizumab e ad una ridotta risposta clinica. Non è stata trovata alcuna associazione tra anticorpi anti mirikizumab e ipersensibilità o reazioni in sede di iniezione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Effetti farmacodinamici

I biomarcatori infiammatori sono stati misurati negli studi di fase 3 sulla colite ulcerosa. Mirikizumab somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane durante il trattamento di induzione ha ridotto significativamente i livelli di calprotectina fecale e proteina C reattiva dal basale alla settimana 12. Inoltre, mirikizumab somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il trattamento di mantenimento ha mantenuto livelli significativamente ridotti di calprotectina fecale e proteina C reattiva per 40 settimane.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di mirikizumab sono state valutate in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con

placebo. I pazienti arruolati avevano una diagnosi confermata di colite ulcerosa da almeno 3 mesi e malattia attiva da moderata a grave, definita come un punteggio Mayo modificato da 4 a 9, incluso un sottopunteggio Mayo endoscopico  $\geq 2$ . I pazienti dovevano aver fallito (definito come perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza) corticosteroidi o immunomodulatori (6 mercaptopurina, azatioprina) o almeno un farmaco biologico (un antagonista del TNF $\alpha$  e/o vedolizumab) o tofacitinib.

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

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

#### LUCENT-1

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

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

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

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

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

|   | Placebo<br>N = 294 |        | Mirikizumab EV<br>N = 868 |        | Differenza di<br>trattamento e IC<br>99.875 % |
|---|--------------------|--------|---------------------------|--------|---|
|   | N                  | %      | N                         | %      |   |
| <b>Remissione clinica*<sup>1</sup></b>                      | 39                 | 13,3 % | 210                       | 24,2 % | 11,1 %<br>(3,2 %, 19,1 %)°                    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup> | 27/171             | 15,8 % | 152/492                   | 30,9 % | ---   |





|   |       |       |       |       |     |
|---|-------|-------|-------|-------|-----|
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup><br>almeno un biologico o un<br>JAK-inibitore <sup>d</sup> | -0,95 | 0,227 | -2,46 | 0,126 | --- |
|---|-------|-------|-------|-------|-----|

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

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

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

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

<sup>\*4</sup> Miglioramento endoscopico definito come: SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

<sup>\*5</sup> Remissione sintomatica definita come: FE = 0 o FE = 1 con una diminuzione  $\geq 1$  punto rispetto al basale e SR = 0

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

<sup>\*7</sup> Variazione rispetto al basale nel punteggio della scala di valutazione numerica dell'ergenza

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

b) Perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza.

c)  $p < 0,001$

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

#### LUCENT-2

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

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

|  | Placebo<br>N = 179 |        | Mirikizumab SC<br>N = 365 |        | Differenza di<br>trattamento e<br>IC 95 % |
|--|--------------------|--------|---------------------------|--------|---|
|  | N                  | %      | N                         | %      |   |
| <b>Remissione clinica<sup>*1</sup></b>                         | 45                 | 25,1 % | 182                       | 49,9 % | 23,2 %<br>(15,2 %, 31,2 %) <sup>c</sup>   |
| Pazienti naïve ai biologici e ai<br>JAK inibitori <sup>a</sup> | 35/114             | 30,7 % | 118/229                   | 51,5 % | ---                                       |

|   |                           |                        |                                  |                        |  |
|---|---------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------|--|
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 10/64                     | 15,6 %                 | 59/128                           | 46,1 %                 | ---  |
| <b>Remissione clinica alternata*</b> <sup>2</sup>   | 47                        | 26,3 %                 | 189                              | 51,8 %                 | 24,1 %<br>(16,0 %, 32,2 %) <sup>c</sup>    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 37/114                    | 32,5 %                 | 124/229                          | 54,1 %                 | ---  |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 10/64                     | 15,6 %                 | 60/128                           | 46,9 %                 | ---  |
| <b>Mantenimento della remissione clinica alla settimana 40</b> <sup>*3</sup>                  | 24/65                     | 36,9 %                 | 91/143                           | 63,6 %                 | 24,8 %<br>(10,4 %, 39,2 %) <sup>c</sup>    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 22/47                     | 46,8 %                 | 65/104                           | 62,5 %                 | ---  |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 2/18                      | 11,1 %                 | 24/36                            | 66,7 %                 | ---  |
| <b>Remissione senza corticosteroidi</b> <sup>*4</sup>   | 39                        | 21,8 %                 | 164                              | 44,9 %                 | 21,3 %<br>(13,5 %, 29,1 %) <sup>c</sup>    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 30/114                    | 26,3 %                 | 107/229                          | 46,7 %                 | ---  |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 9/64                      | 14,1 %                 | 52/128                           | 40,6 %                 | ---  |
| <b>Miglioramento endoscopico</b> <sup>*5</sup>  | 52                        | 29,1 %                 | 214                              | 58,6 %                 | 28,5 %<br>(20,2 %, 36,8 %) <sup>c</sup>    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 39/114                    | 34,2 %                 | 143/229                          | 62,4 %                 | ---  |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 13/64                     | 20,3 %                 | 65/128                           | 50,8 %                 | ---  |
| <b>Remissione mucosale isto-endoscopica</b> <sup>*6</sup>                                     | 39                        | 21,8 %                 | 158                              | 43,3 %                 | 19,9 %<br>(12,1 %, 27,6 %) <sup>c</sup>    |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 30/114                    | 26,3 %                 | 108/229                          | 47,2 %                 | ---  |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 9/64                      | 14,1 %                 | 46/128                           | 35,9 %                 | ---  |
| <b>Remissione dell'urgenza intestinale</b> <sup>*7</sup>                                      | 43/172                    | 25,0 %                 | 144/336                          | 42,9 %                 | 18,1 %<br>(9,8 %, 26,4 %) <sup>c</sup>     |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | 31/108                    | 28,7 %                 | 96/206                           | 46,6 %                 | ---  |
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup> almeno un biologico o un JAK-inibitore <sup>d</sup> | 12/63                     | 19,0 %                 | 43/122                           | 35,2 %                 | ---  |
|   |                           |                        |                                  |                        |  |
|   | <b>Placebo</b><br>N = 179 |                        | <b>Mirikizumab SC</b><br>N = 365 |                        | <b>Differenza di trattamento e IC 95 %</b> |
|   | <b>LS medio</b>           | <b>Errore Standard</b> | <b>LS medio</b>                  | <b>Errore Standard</b> |  |
|   |                           |                        |                                  |                        |  |
| <b>Severità dell'urgenza intestinale</b> <sup>*8</sup>  | -2,74                     | 0,202                  | -3,80                            | 0,139                  | -1,06<br>(-1,51, -0,61) <sup>c</sup>       |
| Pazienti naïve ai biologici e ai JAK inibitori <sup>a</sup>                                   | -2,69                     | 0,233                  | -3,82                            | 0,153                  | ---  |

|   |       |       |       |       |     |
|---|-------|-------|-------|-------|-----|
| Pazienti che avevano fallito <sup>b</sup><br>almeno un biologico o un<br>JAK-inibitore <sup>d</sup> | -2,66 | 0,346 | -3,60 | 0,228 | --- |
|---|-------|-------|-------|-------|-----|

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

\*<sup>1, 2</sup> Cfr. note a piè di pagina nella tabella 2

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

\*<sup>4</sup> Remissione senza corticosteroidi senza intervento chirurgico, definita come: remissione clinica alla settimana 40 e remissione sintomatica alla settimana 28 e nessun uso di corticosteroidi per  $\geq 12$  settimane prima della settimana 40

\*<sup>5</sup> Miglioramento endoscopico definito come: SE = 0 o 1 (esclusa la friabilità)

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

\*<sup>7</sup> Scala di valutazione numerica (NRS) dell'urgenza: 0 o 1 in pazienti con valori della scala di urgenza NRS  $\geq 3$  al basale nello studio LUCENT-1

\*<sup>8</sup> Variazione rispetto al basale nel punteggio della scala di valutazione numerica (NRS) dell'urgenza

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

b) Perdita di risposta, risposta inadeguata o intolleranza.

c)  $p < 0,001$

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

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

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

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

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

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

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

*Normalizzazione endoscopica alla settimana 40*

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come sottopunteggio endoscopico Mayo pari a 0. Alla settimana 40 dello studio LUCENT-2, la normalizzazione

endoscopica è stata raggiunta in 81/365 (22,2 %) dei pazienti trattati con mirikizumab e in 24/179 (13,4 %) dei pazienti nel gruppo placebo.

#### *Esiti istologici*

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

#### *Mantenimento stabile della remissione sintomatica*

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

#### *Qualità della vita correlata alla salute*

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

#### *Esiti riportati dai pazienti*

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

#### *Ricoveri e interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa*

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

#### Popolazione pediatrica

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

### Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea di mirikizumab, le concentrazioni sieriche di picco sono state raggiunte 2-3 giorni dopo la dose con una biodisponibilità assoluta stimata del 44 %.

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

### Distribuzione

Il volume totale medio di distribuzione è stato di 4,83 L.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

Nei pazienti con colite ulcerosa nell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media apparente è stata di 0,0229 L/ora e l'emivita media di eliminazione è di circa 9,3 giorni. La clearance è indipendente dalla dose.

### Proporzionalità della dose

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

### Popolazioni speciali

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

### *Compromissione renale o epatica*

Non sono stati condotti studi specifici di farmacologia clinica per valutare gli effetti dell'insufficienza renale ed epatica sulla farmacocinetica di mirikizumab. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina (intervallo da 36,2 a 291 mL/min) o la bilirubina totale (intervallo da 1,5 a 29  $\mu\text{mol/L}$ ) non ha influenzato la farmacocinetica di mirikizumab.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

#### Carcinogenesi / mutagenesi

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

#### Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti sul peso degli organi riproduttivi o istopatologici nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature che hanno ricevuto mirikizumab una volta alla settimana per 26 settimane, a una dose di 100 mg/kg (almeno 30 volte la dose di mantenimento nell'uomo).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Citrato di sodio diidrato  
Acido citrico, anidro  
Cloruro di sodio  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Se queste condizioni vengono superate, OmvoH deve essere eliminato.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

#### OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo I.  
La siringa è racchiusa in una siringa monouso con stantuffo in gomma bromobutilica.  
Confezioni da 2 o 6 siringhe preriempite.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### OmvoH 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo I.  
La siringa è racchiusa in una penna monouso con stantuffo in gomma bromobutilica.

Confezioni da 2, 4 o 6 penne preriempite.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

Non utilizzare Omvoh che è stato congelato.

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

Omvoh 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

Omvoh 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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



## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Eli Lilly Kinsale Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlanda

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).