

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie mag alleen worden gebruikt voor de subcutane onderhoudsdoseringen.

Dosering

Het aanbevolen doseringsschema voor mirikizumab bestaat uit 2 delen.

Inductiedosering

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

Onderhoudsdosering

De onderhoudsdosering is 200 mg (d.w.z. twee voorgevulde spuitjes of twee voorgevulde pennen) via subcutane injectie na voltooiing van de inductiedosering elke 4 weken.

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

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

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

Ouderen

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

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

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

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

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutane injectie.

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

4.3 Contra-indicaties

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

Klinisch belangrijke actieve infecties (actieve tuberculose).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Overgevoeligheidsreacties

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

Infecties

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

Evaluatie voorafgaand aan de behandeling voor tuberculose

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

Verhoogde leverenzymen

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

Vaccinaties

Vóórdat met de behandeling met mirikizumab wordt gestart, wordt het voltooiën van alle relevante vaccinaties aanbevolen, in overeenstemming met de laatste vaccinatierichtlijnen. Vermijd het

gebruik van levende vaccins bij patiënten die worden behandeld met mirikizumab. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de reactie op levende of niet-levende vaccins.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bij onderzoeken naar colitis ulcerosa had gelijktijdig gebruik van corticosteroïden of orale immunomodulatoren geen invloed op de veiligheid van mirikizumab.

Analyses van populatiefarmacokinetische gegevens toonden aan dat de klaring van mirikizumab niet beïnvloed wordt door gelijktijdige toediening van 5-ASA's (5-aminosalicylzuur), corticosteroïden of orale immunomodulatoren (azathioprine, mercaptopurine, thioguanine en methotrexaat) bij patiënten met colitis ulcerosa.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn bovensteluchtweginfecties (7,9%, meest gemeld nasofaryngitis), hoofdpijn (3,3%), rash (1,1%) en injectieplaatsreacties (8,7%, onderhoudsperiode).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1: Bijwerkingen

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

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

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

^c Gerapporteerd in het onderhoudsonderzoek met mirikizumab waarin mirikizumab als subcutane injectie werd toegediend.

^d Gerapporteerd in het inductieonderzoek met mirikizumab waarin mirikizumab als intraveneuze infusie werd toegediend.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties (LUCENT-1, week 1 – 12)

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

Injectieplaatsreacties (LUCENT-2, week 12 – 52)

Bij 8,7% van de met mirikizumab behandelde patiënten werden injectieplaatsreacties gemeld. De meest voorkomende reacties waren pijn op de injectieplaats, injectieplaatsreacties en erythem op de injectieplaats. Deze symptomen werden gemeld als niet-ernstig, licht en van voorbijgaande aard.

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

In de eerste 12 weken (LUCENT-1) werd bij 0,4% van de met mirikizumab behandelde patiënten een verhoging van het ALAT-gehalte gemeld. Bij 0,5% van de met mirikizumab behandelde patiënten werd een verhoging van het ASAT-gehalte gemeld. Alle bijwerkingen werden gemeld als licht tot matig van intensiteit en niet ernstig.

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

Immunogeniciteit

Na 12 maanden behandeling ontwikkelde tot 23% van de met mirikizumab behandelde patiënten antilichamen tegen het geneesmiddel, waarbij de meeste patiënten een lage titer hadden en positief testten op neutraliserende activiteit. Hogere antilichaamtiters bij ongeveer 2% van de proefpersonen die met mirikizumab werden behandeld, werden in verband gebracht met lagere serumconcentraties van mirikizumab en verminderde klinische respons. Er werd geen verband gevonden tussen antilichamen tegen mirikizumab en overgevoeligheid of reacties op de injectieplaats.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

Inflammatoire biomarkers zijn gemeten in de fase 3-onderzoeken naar colitis ulcerosa. Intraveneuze toediening van mirikizumab elke 4 weken tijdens de inductiedosering verlaagde de niveaus van fecaal calprotectine en C-reactief proteïne significant vanaf baseline tot week 12. Ook hield mirikizumab bij subcutane toediening elke 4 weken tijdens de onderhoudsdosering significant verlaagde niveaus aan van fecale calprotectine en C-reactief proteïne gedurende 40 weken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

LUCENT-1

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

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

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

Een significant groter deel van de patiënten in de met mirikizumab behandelde groep was in klinische remissie dan bij de placebogroep in week 12 (tabel 2) in LUCENT-1. Vanaf week 2 bereikten patiënten behandeld met mirikizumab een grotere afname van de RB-scores en een afname van de SF-scores.

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

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

Histo-endoscopische mucosale verbetering*⁶	41	13,9%	235	27,1%	13,4% (5,5%, 21,4%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	32/171	18,7%	176/492	35,8	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	8/118	6,8%	56/361	15,5%	---
	Placebo N = 294		Mirikizumab i.v. N = 868		Behandelings- verschil en 99,875%-BI
	LS- gemid- delde	Stan- daard- fout	LS- gemid- delde	Stan- daard- fout	
Ernst van de fecale urgentie*⁷	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47, -0,44) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c) *$p < 0,001$*

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

LUCENT-2

In LUCENT-2 werden 544 patiënten van de 551 patiënten onderzocht die in LUCENT-1 in week 12 een klinische respons met mirikizumab hadden bereikt (zie tabel 2). De patiënten werden opnieuw gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor toewijzing van de behandeling om gedurende

40 weken een subcutaan onderhoudsschema van 200 mg mirikizumab of placebo te krijgen elke 4 weken (dat wil zeggen, 52 weken vanaf de start van de inductiedosering). Het primaire eindpunt voor het onderhoudsonderzoek was het percentage proefpersonen in klinische remissie (dezelfde definitie als in LUCENT-1) in week 40. Voor patiënten die tijdens LUCENT-1 corticosteroïden kregen, was afbouwen van de corticosteroïden vereist bij aanvang van LUCENT-2. In de groep behandeld met mirikizumab waren in week 40 significant meer patiënten in klinische remissie dan in de placebogroep (zie tabel 3).

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

	Placebo N = 179		Mirikizumab s.c. N = 365		Behandelings- verschil en 95%-BI
	N	%	N	%	
Klinische remissie*¹	45	25,1%	182	49,9%	23,2% (15,2%, 31,2%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	35/114	30,7%	118/229	51,5%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	10/64	15,6%	59/128	46,1%	---
Alternatieve klinische remissie*²	47	26,3%	189	51,8%	24,1% (16,0%, 32,2%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	37/114	32,5%	124/229	54,1%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	10/64	15,6%	60/128	46,9%	---
Onderhoud van klinische remissie in week 40*³	24/65	36,9%	91/143	63,6%	24,8% (10,4%, 39,2%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	22/47	46,8%	65/104	62,5%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	2/18	11,1%	24/36	66,7%	---
Corticosteroïdvrije remissie*⁴	39	21,8%	164	44,9%	21,3% (13,5%, 29,1%) ^c
Patiënten die naïef waren voor biologisch middel en JAK-remmer ^a	30/114	26,3%	107/229	46,7%	---
Patiënten die gefaald hadden ^b op ten minste één biologisch middel of JAK-remmer ^d	9/64	14,1%	52/128	40,6%	---

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

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

- a) Nog eens 1 patiënt op placebo en 8 patiënten op mirikizumab waren eerder blootgesteld aan een biologisch geneesmiddel of JAK-remmer maar faalden daar niet op.
- b) Verlies van respons, onvoldoende respons of intolerantie.
- c) $p < 0,001$
- d) Resultaten met mirikizumab in de subgroep van patiënten die gefaald hadden op meer dan één biologisch middel of JAK-remmer kwamen overeen met de resultaten in de totale populatie.

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

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

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

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

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

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

Endoscopische normalisatie in week 40

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

Histologische resultaten

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

Stabiel onderhoud van symptomatische remissie

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

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

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

Resultaten gemeld door patiënten

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

Opname in het ziekenhuis en colitis ulcerosa-gerelateerde operaties

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Gemiddelde (variatiecoëfficiënt [CV %]) C_{max} en het gebied onder de curve (AUC) na inductiedosering (300 mg elke 4 weken toegediend via intraveneuze infusie) bij patiënten met colitis ulcerosa waren respectievelijk 99,7 (22,7) $\mu\text{g/ml}$ en 538 (34,4) $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$. De gemiddelde (CV %) C_{max} en AUC na de onderhoudsdosering (200 mg elke 4 weken via subcutane injectie) waren respectievelijk 10,1 (52,1) $\mu\text{g/ml}$ en 160 (57,6) $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$.

Absorptie

Na subcutane toediening van mirikizumab werden piekconcentraties in serum bereikt 2-3 dagen na toediening van de dosering, met een geschatte absolute biologische beschikbaarheid van 44%. De locatie van de injectieplaats had geen significante invloed op de absorptie van mirikizumab.

Distributie

Het gemiddelde totale distributievolume was 4,83 liter.

Biotransformatie

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

Eliminatie

In de analyse van de populatiefarmacokinetiek was de gemiddelde schijnbare klaring 0,0229 l/uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 9,3 dagen bij patiënten met colitis ulcerosa. De klaring is onafhankelijk van de dosis.

Dosisproportionaliteit

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

Speciale populaties

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

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Er zijn geen specifieke klinische farmacologische onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van verminderde nier- en leverfunctie op de farmacokinetiek van mirikizumab. Uit de analyse bleek dat de creatinineklaring (bereik van 36,2 tot 291 ml/min) of totaalbilirubine (bereik van 1,5 tot 29 µmol/l) geen invloed had op de farmacokinetiek van mirikizumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Carcinogenese/mutagenese

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

Verminderde vruchtbaarheid

Er werden geen effecten waargenomen op het gewicht van de voortplantingsorganen of op de histopathologie bij geslachtsrijpe cynomolgusapen die gedurende 26 weken eenmaal per week mirikizumab kregen toegediend in een dosis van 100 mg/kg (ten minste 30 maal de onderhoudsdosering bij mensen).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraatdihydraat
Citroenzuur, watervrij
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een heldere type I-glazen patroon.
De patroon is omgeven door een wegwerpbaar spuit met broombutylrubberen zuiger voor eenmalig gebruik.
Verpakkingsgrootte van 2 of 6 voorgevulde spuiten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 ml oplossing in een doorzichtige type-I glazen patroon.
De patroon is omgeven door een wegwerpbaar pen met broombutylrubberen zuiger voor eenmalig gebruik.
Verpakkingsgrootte van 2, 4 of 6 voorgevulde pennen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Omvoh mag niet worden gebruikt als deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing troebel en/of duidelijk bruin is.
Omvoh mag niet worden gebruikt als het bevroren is geweest.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

Omvoh 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22 december 2023

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