



MD/EP 3773715 T2 2024.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3773715 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 39/395 (2006.01.01)  
C07K 16/24 (2006.01.01)  
A61P 1/04 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

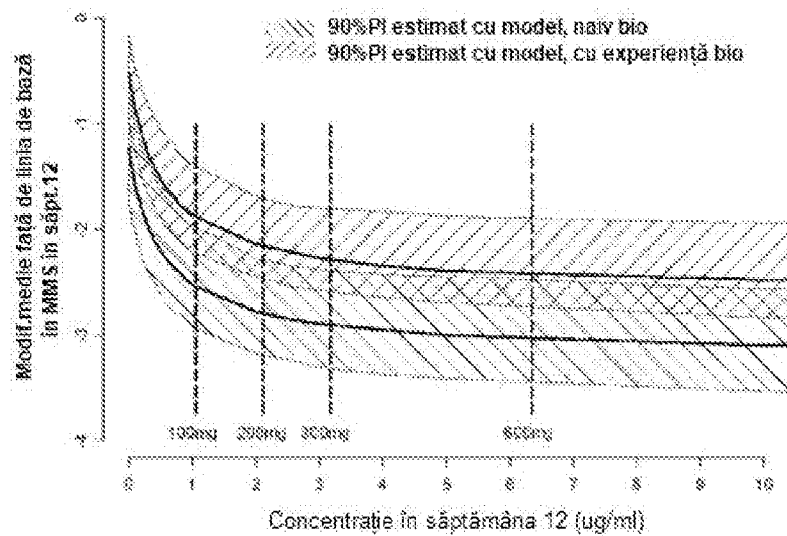
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0135</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.03.28</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european:<br/>19722256.5, 2019.03.28</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3773715, 2021.02.17</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare:<br/>201862650314 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare:<br/>2018.03.30</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2024, 2024.10.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 19/2024, 2024.05.08</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2021, 2021.03.31</p> |
| <p>(71) Solicitant: ELI LILLY AND COMPANY, US</p> <p>(72) Inventatori: CANAVAN James Benedict, US; FRIEDRICH Stuart William, US; KRUEGER Kathryn Ann, US; MILCH Catherine, US; TUTTLE Jay Lawrence, US</p> <p>(73) Titular: ELI LILLY AND COMPANY, US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

(54) Mirikizumab în tratamentul colitei ulcerative

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă în general la tratamentul colitei ulcerative cu un anticorp anti-IL-23p19, în particular la regimuri de dozare pentru tratamentul bolii.  
Revendicări: 7  
Figuri: 5

MD/EP 3773715 T2 2024.10.31



Abrevieri: PI = interval de proiecție; naiv bio = naiv biologic; cu experiență bio = cu experiență biologică

Notă: Intervalele de proiecție sunt pe baza simulării a 500 de studii replicate cu un  $N = 500$  fiecare pentru pacienții naivi bio și cu experiență bio. Liniiile verticale întrerupte reprezintă mediana așteptată pentru concentrațiile din săptămâna 12 pentru dozele IV fixate administrate Q4W.

Figura 5: Modificare în scorul Mayo modificat simulată cu model în săptămâna 12 versus concentrația de mirikizumab în săptămâna 12

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)**

Prezenta invenție se referă la mirikizumab pentru utilizare în metode pentru tratarea colitei ulcerative.

Colita ulcerativă (UC) este o boală cronică de cauză necunoscută care este caracterizată prin inflamație la nivelul colonului. Pacienții au erupții de boală intermitente intercalate cu perioade de remisie; simptomele primare sunt scaune cu sânge, diaree, și durere abdominală, care reduc calitatea generală a vieții. Mulți pacienți cu UC experimentează o evoluție clinică severă: aproximativ 30% necesită colectomie în decurs de 10 ani de la diagnostic (Ordás și colab., Lancet, vol. 380, nr. 9853, pag.1606-1619, 2012). Scopul tratamentului în UC este inducerea și întreținerea remisiei (incluzând remisia fără steroizi). Medicațiile convenționale utilizate pentru tratamentul UC includ acidul 5-aminosalicilic (5-ASA), steroizi, și medicamente imunosupresive cum ar fi azatioprina (AZA) și 6-mercaptopurina (6-MP). Cu toate acestea, până la 40% din pacienții cu UC nu răspund sau mențin un răspuns la medicațiile convenționale și necesită tratament medical secundar sau colectomie (Burger D și colab., Gastroenterology, vol. 140, nr. 6, pag.1827-1837, 2011). Ca rezultat, au fost studiate diferite produse biologice care țintesc căile imunologice specifice, ca potențiale substanțe terapeutice pentru UC. Anticorpii monoclonali anti-tumoral ai factorului de necroză  $\alpha$  (antiTNF- $\alpha$ ) și mai recent vedolizumab, un antagonist al receptorului de integrină, au fost aprobați de către Administrația Alimentelor și Medicamentelor și de către Agenția Europeană pentru Medicamente.

Interleukina-23 (IL-23), un membru al familiei de citokine interleukină-12 (IL-12), este o proteină heterodimerică compusă din două subunități: subunitatea p40, care este partajată cu IL-12, și subunitatea p19, care este specifică pentru IL-23. IL-23 este produsă de către celule care prezintă antigen, cum ar fi celulele dendritice și macrofage și este implicată în mod critic în întreținerea și amplificarea celulelor T ajutătoare 17 (Th17). Stimularea acestor celule cu IL-23 induce o semnătură inflamatorie unică care include interleukina-17A, interleukina-17F, interleukina-6, factorul de stimulare al coloniilor de granulocite-macrophage, factorul de necroză tumorală  $\alpha$ , ligandul chemokinei 20, ligandul chemokinei 22, și receptorul IL-23. În plus față de celulele Th17, multe celule imune native răspund la IL-23 și sunt importante atât în rezistența la infecție cât și în mediarea patologiei în multe boli autoimune/inflamatorii incluzând UC și boala Crohn (CD). Tratamentul unui număr de afecțiuni cu terapia țintită cu IL-23 este urmărit de mai multe companii. Primul astfel de produs biologic care a demonstrat beneficii clinice în bolile autoimune a fost ustekinumab, care este un anticorp monoclonal aprobat de Administrația Alimentelor și Medicamentelor pentru tratamentul psoriazisului, artritei psoriazice și CD. Ustekinumabul se leagă la subunitatea p40 comună a IL-12 și IL-23; prin urmare, el țintește ambele citokine, mai degrabă decât IL-23 în mod specific. Blocarea căii IL-12 poate preveni blocarea interferonului indus de celulele Th1 al dezvoltării celulelor Th17, limitând astfel potențial, activitatea clinică a p40 de țintire a anticorpilor. Agenții care țintesc în mod specific subunitatea p19 a IL-23, au demonstrat activitate clinică în psoriazis și CD (Kopp T și colab., Nature, volum 521, nr. 7551, paginile 222-226, 2015; Sands BE și colab., Journal of Crohn's și Colitis, volum 9, Issue Supplement 1, pag. S15-S16, 2015).

Se crede că, calea IL-23/Th17 are un rol în UC (El-Bassat H și colab, Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis, vol. 5, nr. 5, 100191, 2014). Cu toate acestea, evaluarea clinică a unei terapii țintite cu IL-23 în UC nu a avut încă loc, și rămâne o necesitate pentru opțiunile de tratament pentru colita ulcerativă, care conduce la rezultate favorabile pentru pacienți, de exemplu, în termeni de eficacitate, siguranță și/sau tolerabilitate ale tratamentului. În particular, rămâne o necesitate pentru opțiuni de tratament sub forma unui regim de dozare care să asigure eficacitatea optimă.

Următoarele documente sunt de asemenea menționate:

- Alloca și colab (2018) Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 32-33: 1-2, care se referă la strategiile și obiectivele în evoluție ale tratamentului în colita ulcerativă;
- US 2017/002060 A1 care se referă la polinucleotide pentru producția *in vivo* a anticorpilor;
- US 2012/282269 A1 care se referă la anticorpi anti-IL-23;
- WO 2010/062663 A1 care se referă la biomarkeri ai bolii inflamatorii intestinale și metode conexe de tratament; și
- US 2007/0009526 A1 care se referă la anticorpi anti-IL-23, compoziții, metode și utilizări.

Referința în acest document la metode de tratament, a indicat că prezenta invenție furnizează mirikizumab pentru utilizare în astfel de metode.

Corespunzător, într-un prim aspect din prezenta invenție, este prevăzut mirikizumab pentru utilizare în tratamentul colitei ulcerative (UC) moderată până la severă, în care tratamentul cuprinde:

a) administrarea a trei doze de inducere de mirikizumab pacientului la intervale de 4 săptămâni, în care fiecare doză de inducere cuprinde 300 mg de mirikizumab, și în care fiecare doză de inducere este administrată prin perfuzie intravenoasă; și

b) administrarea mai multor doze de întreținere de mirikizumab pacientului prin injecție subcutanată, în care prima doză de întreținere este administrată la 2 până la 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere, în care doza de întreținere cuprinde 200 mg de mirikizumab.

Metoda din prezenta invenție cuprinde administrarea a cel puțin trei doze de inducere de anticorp anti-II,-23p19 mirikizumab unui pacient care are nevoie de aceasta, într-o perioadă de inducere pentru a induce un efect terapeutic dorit, efectul terapeutic dorit fiind remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică. Dacă pacientul obține un efect terapeutic dorit la finalul perioadei de inducere, lui/ei îi sunt ulterior administrate mai multe doze de întreținere pentru a menține cel puțin unul dintre efectele terapeutice obținute în timpul perioadei de inducere, efect terapeutic care înseamnă remisie clinică, răspuns clinic, remisie endoscopică, vindecare endoscopică și/sau remisie simptomatică.

Nu există o durată maximă a perioadei de inducere, dar aceasta este de obicei pe o durată de 12 săptămâni, cu finalul perioadei de inducere fiind o evaluare finală a inducerii, care apare de obicei la 4 sau 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere. De exemplu, o perioadă de inducere de 12 săptămâni poate cuprinde administrarea de doze de inducere în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8 și o evaluare finală a inducerii în săptămâna 12.

În prezenta invenție, colita ulcerativă este colită ulcerativă moderată până la severă.

Într-o realizare suplimentară din prezenta invenție, pacientul este naiv biologic. Într-o realizare alternativă a prezentei invenții, pacientul are experiență biologică. Într-o realizare suplimentară alternativă a prezentei invenții, pacientul este eșuat biologic sau eșuat convențional.

Preferabil, prima doză de întreținere este administrată la 4 până la 6 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere.

Mai preferabil, prima doză de întreținere este administrată la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere.

Chiar mai preferabil, doza (dozele) ulterioară (ulterioare) de întreținere sunt administrate la intervale de 4, 8 sau 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere.

Acele cel puțin trei doze de inducere, cuprind fiecare 300 mg de mirikizumab.

Cel puțin trei doze de inducere sunt administrate la intervale de 4 săptămâni prin perfuzie intravenoasă.

În încă o realizare suplimentară a prezentei invenții, dacă pacientul nu a obținut răspunsul clinic la 4-12 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere, pacientului i se vor administra una, două sau trei doze de inducere extinse ale anticorpului anti-II,-23p19, în care prima doză de întreținere de mirikizumab este administrată pacientului dacă pacientul a obținut răspuns clinic la 412 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere extinsă, și în care răspunsul clinic este definit ca obținând o scădere în subscorul Scorului Mayo Modificat (MMS) în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 30\text{-}35\%$  față de linia de bază, fie cu o scădere a subscorului sângerării rectale (RB) de  $\geq 1$  sau fie un subscor RB de 0 sau 1.

Această realizare a prezentei invenții furnizează mirikizumab pentru utilizare în metodă, în care metoda cuprinde administrarea uneia, a două sau a trei doze de inducere suplimentare - denumite „doze de inducere extinse” pentru a le distinge de doza de inducere inițială - dacă pacientul nu obține răspuns clinic la finalul perioadei de inducere inițiale. Doza și intervalele de dozare în timpul perioadei de inducere extinse sunt de obicei aceleași ca doza și intervalele de dozare în timpul perioadei de inducere inițiale, dar pot fi modificate dacă medicul curant are motive să creadă că pacientul poate beneficia de modificări cum ar fi o doză crescută de mirikizumab sau o dozare mai frecventă. Dacă pacientul obține răspuns clinic la finalul perioadei de inducere extinse, îi sunt administrate mai multe doze de întreținere de mirikizumab pentru a menține răspunsul clinic sau alte efecte terapeutice dorite, cum ar fi remisia clinică, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică.

Prima doză de întreținere este administrată pacientului la 2-8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere extinsă. Perioada de 2-8 săptămâni găzduiește variația dintre perioada administrării ultimei doze de inducere extinse și evaluarea finală a inducerii extinse. Variația poate apare din cauza variației frecvenței de dozare în perioada de inducere extinsă. De exemplu, frecvența de dozare în perioada de inducere extinsă este la fiecare 4 săptămâni și evaluarea finală a inducerii extinse are loc la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere extinse. Dacă pacientul a obținut răspuns clinic, prima doză de întreținere poate fi administrată la vizita de evaluare finală a inducerii (care este la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere extinse) sau poate fi administrată la o vizită ulterioară programată să aibă loc în scurt timp după aceea. Alternativ, frecvența de dozare în perioada de inducere extinsă este la fiecare 8 săptămâni și evaluarea finală a inducerii extinse are loc la 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere extinse. Dacă pacientul a obținut răspuns clinic, prima doză de întreținere poate fi administrată la vizita de evaluare finală a inducerii (care este, la 8 săptămâni după administrarea ultimei

doze de inducere extinse) sau poate fi administrată la o vizită ulterioară programată să aibă loc în scurt timp după aceea.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, una, două sau trei doze de inducere extinse sunt administrate pacientului, dacă pacientul nu a obținut răspuns clinic la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, două sau trei doze de inducere extinse sunt administrate la intervale de 4 săptămâni.

Într-o realizare preferată din prezenta invenție, trei doze de inducere extinse sunt administrate la intervale de 4 săptămâni.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, una, două sau trei doze de inducere extinse cuprind 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg sau 600 mg de anticorp anti-II,-23p19.

Într-o realizare preferată din prezenta invenție, una, două sau trei doze de inducere extinse cuprind 300 mg dintr-un anticorp anti-II,-23p19.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, una, două sau trei doze de inducere extinse sunt administrate prin perfuzie intravenoasă.

Dozele multiple de întreținere conțin 200 mg de mirikizumab.

Unui pacient îi sunt administrate dozele multiple de întreținere, dintre care prima doză de întreținere este administrată la 2 până la 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere sau a ultimei doze de inducere extinse.

Preferabil, prima doză de întreținere este administrată la 4 până la 6 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere sau a ultimei doze de inducere extinse.

Alternativ preferabil, prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni, 3 săptămâni, 4 săptămâni, 5 săptămâni, 6 săptămâni, 7 săptămâni, sau 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere sau a ultimei doze de inducere extinse.

Încă în plus preferabil, prima doză de întreținere este administrată la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere sau a ultimei doze de inducere extinse.

În încă o altă realizare suplimentară a metodei din prezenta invenție, doze de întreținere ulterioare sunt administrate la intervale de 4, 8 sau 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere.

Preferabil, dozele de întreținere ulterioare sunt administrate la intervale de 4 săptămâni.

Alternativ preferabil, dozele de întreținere ulterioare sunt administrate la intervale de 8 săptămâni.

Alternativ preferabil, dozele de întreținere ulterioare suplimentare sunt administrate la intervale de 12 săptămâni.

Dozele de întreținere sunt administrate prin injecție subcutanată.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, dacă pacientul dezvoltă o pierdere a răspunsului în timpul perioadei de întreținere, una, două sau trei doze de salvare ale unui anticorp anti-II,-23p19 sunt administrate pacientului, în care una sau mai multe doze de întreținere suplimentare de mirikizumab sunt administrate pacientului, dacă pacientul obține răspuns clinic la 412 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare, în care pierderea răspunsului este definită ca:

(a) creștere  $\geq 2$  puncte față de linia de bază în scorurile combinate ale frecvenței scaunelor (SF) și sângerării rectale (RB)

(b) scoruri combinate SF și RB de  $\geq 4$ , la 2 vizite consecutive  $\geq$  la 7 zile distanță una de cealaltă cu confirmarea testării negative a *Clostridium difficile* și

(c) subscor endoscopic (ES) de 2 sau 3, și în care răspunsul clinic este definit ca obținând o scădere în subscorul Scorului Mayo Modificat (MMS) în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 30$ -35% față de linia de bază, fie cu o scădere a subscorului de sângerare rectală (RB) de  $\geq 1$  sau fie un subscor RB de 0 sau 1.

Această realizare a prezentei invenții cuprinde administrarea a uneia, două sau trei doze de salvare dintr-un anticorp anti-II,-23p19, dacă pacientul dezvoltă o pierdere a răspunsului în timpul perioadei de întreținere. Doza de salvare este o doză dintr-un anticorp unui anti-II,-23p19 administrată unui pacient pentru a reinduce/reobține efectul terapeutic obținut la finalul perioadei de inducere, efectul terapeutic fiind remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică. Doza de salvare și intervalele de dozare din timpul perioadei de dozare de salvare sunt de obicei aceleași ca doza și intervalele de dozare din timpul perioadei de inducere inițiale, dar pot fi modificate dacă medicul curant are motive să creadă că pacientul poate beneficia de modificări cum ar fi o doză crescută a unui anticorp anti-II,-23p19 sau o dozare mai frecventă.

Dacă pacientul obține răspuns clinic la finalul perioadei de dozare de salvare, terapia de întreținere este repornită și una sau mai multe doze de întreținere suplimentare de mirikizumab sunt administrate pacientului. Aceste doze de întreținere sunt denumite „doze de întreținere suplimentare” pentru a le identifica ca doze de întreținere, care sunt administrate când este repornită terapia de întreținere. Doza de întreținere suplimentară este o doză de mirikizumab administrată unui pacient pentru a menține sau continua

un răspuns clinic sau alt efect terapeutic dorit, cum ar fi remisia clinică, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, care este obținut după administrarea dozei de salvare în timpul perioadei de salvare. Doza de întreținere suplimentară și intervalele de dozare din timpul terapiei de întreținere repornite, sunt de obicei aceleași ca doza de întreținere și intervalele de dozare din timpul perioadei de întreținere inițiale, dar pot fi modificate dacă medicul curant are motive să creadă că pacientul poate beneficia de modificări cum ar fi o doză crescută dintr-un anticorp anti-II,-23p19 sau o dozare mai frecventă.

Prima doză de întreținere suplimentară este administrată pacientului la 4-12 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare. Perioada de 4-12 săptămâni găzduiește variații în perioada dintre administrarea ultimei doze de salvare și evaluarea finală de salvare. Variația poate apare din cauza variației în frecvența de dozare în perioada de salvare. De exemplu, frecvența de dozare în perioada de salvare este la fiecare 4 săptămâni și evaluarea finală a inducerii extinse are loc la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere extinse. Dacă pacientul a obținut răspuns clinic, prima doză de întreținere suplimentară poate fi administrată la vizita evaluării finale de salvare (care este, la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare) sau poate fi administrată la o vizită ulterioară programată să aibă loc în scurt timp după aceea. Alternativ, frecvența de dozare în perioada de salvare este la fiecare 8 săptămâni și evaluarea finală de salvare are loc la 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare. Dacă pacientul a obținut răspuns clinic, prima doză de întreținere suplimentară poate fi administrată la vizita evaluării finale a inducerii (care este, la 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare) sau poate fi administrată la o vizită ulterioară programată să aibă loc în scurt timp după aceea.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, două sau trei doze de salvare sunt administrate la intervale de 4 săptămâni.

Într-o realizare preferată din prezenta invenție trei doze de salvare sunt administrate la intervale de 4 săptămâni.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, una, două sau trei doze de salvare conțin 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg sau 600 mg dintr-un anticorp anti-IL-23p19.

Preferabil, cele una, două sau trei doze de salvare conțin 300 mg dintr-un anticorp anti-IL-23p19. În încă o altă realizare suplimentară a metodei din prezenta invenție cele una, două sau trei doze de salvare sunt administrate prin perfuzie intravenoasă.

Cele una sau mai multe doze de întreținere suplimentare conțin 200 mg de mirikizumab.

Cele una sau mai multe doze de întreținere suplimentare conțin 200 mg de mirikizumab.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, mai multe doze de întreținere suplimentare sunt administrate unui pacient, și în care prima doză de întreținere suplimentară este administrată la 2 săptămâni, 3 săptămâni, 4 săptămâni, 5 săptămâni, 6 săptămâni, 7 săptămâni, sau 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare.

Preferabil, prima doză de întreținere suplimentară este administrată la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare.

În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, dozele de întreținere suplimentare ulterioare sunt administrate la intervale de 4, 8 sau 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere suplimentare.

Preferabil, dozele de întreținere suplimentare ulterioare sunt administrate la intervale de 4 săptămâni.

Alternativ preferabil, dozele de întreținere suplimentare ulterioare sunt administrate la intervale de 8 săptămâni.

În plus alternativ preferabil, dozele de întreținere suplimentare ulterioare sunt administrate la intervale de 12 săptămâni.

În metoda din prezenta invenție, dozele de întreținere suplimentare sunt administrate prin injecție subcutanată.

În prezenta invenție, anticorpul anti-II,-23p19 administrat ca cele trei doze de inducere și doze de întreținere este mirikizumab. Alți anticorpi anti-II,-23p19 includ guselkumab, tildrakizumab, risankizumab sau brazikumab.

În încă o altă realizare suplimentară, prezenta invenție furnizează mirikizumab pentru utilizare în tratamentul colitei ulcerative (UC) moderată până la severă, în care tratamentul cuprinde:

a) administrarea a trei doze de inducere de mirikizumab pacientului prin perfuzie intravenoasă la intervale de 4 săptămâni, în care fiecare doză de inducere conține 300 mg de mirikizumab; și

b) administrarea dozelor de întreținere de mirikizumab pacientului prin injecție subcutanată la intervale de 4 săptămâni sau de 12 săptămâni, în care prima doză de întreținere este administrată la 2-8

săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere și în care fiecare doză de întreținere conține 200 mg de mirikizumab.

Într-o realizare preferată din prezenta invenție, prima doză de întreținere este administrată la 4-6 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere.

5 Într-o realizare suplimentară preferată din prezenta invenție, dozele de întreținere ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 4 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere.

Într-o realizare preferată alternativă din prezenta invenție, dozele de întreținere ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere.

10 În încă o altă realizare suplimentară a prezentei invenții, mirikizumabul este prevăzut pentru utilizare în tratamentul colitei ulcerative (UC) moderată până la severă, în care tratamentul cuprinde:

a) administrarea a trei doze de inducere de mirikizumab pacientului prin perfuzie intravenoasă la intervale de 4 săptămâni, în care, dacă pacientul nu a obținut răspuns clinic la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere, pacientului îi vor fi administrate trei doze de inducere extinse de mirikizumab, și, în care fiecare doză de inducere și fiecare doză de inducere extinsă conține 300 mg de mirikizumab; și

15 b) administrarea dozelor de întreținere de mirikizumab pacientului prin injecție subcutanată la intervale de 4 săptămâni sau de 12 săptămâni, în care prima doză de întreținere este administrată la 2-8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere și în care fiecare doză de întreținere conține 200 mg de mirikizumab.

20 Într-o realizare preferată din prezenta invenție, prima doză de întreținere este administrată la 4-6 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere sau a ultimei doze de inducere extinse.

Într-o realizare preferată suplimentară din prezenta invenție, dozele de întreținere ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 4 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere.

25 Într-o realizare preferată alternativă din prezenta invenție, dozele de întreținere ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere.

În încă o altă realizare suplimentară, prezenta invenție furnizează mirikizumab pentru utilizare în tratamentul colitei ulcerative (UC) moderată până la severă, în care tratamentul cuprinde:

a) administrarea a trei doze de inducere de mirikizumab pacientului prin perfuzie intravenoasă la intervale de 4 săptămâni, în care fiecare doză de inducere conține 300 mg de mirikizumab; și

30 b) administrarea dozelor de întreținere de mirikizumab pacientului prin injecție subcutanată la intervale de 4 săptămâni sau de 12 săptămâni, în care prima doză de întreținere este administrată la 2-8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere,

în care dacă pacientul dezvoltă o pierdere a răspunsului în timpul perioadei de întreținere, pacientului îi vor fi administrate trei doze de salvare de mirikizumab la intervale de 4 săptămâni, în care fiecare doză de salvare conține 300 mg de mirikizumab,

în care dozele de întreținere suplimentare de mirikizumab sunt administrate pacientului dacă pacientul obține răspuns clinic la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare, în care prima doză de întreținere suplimentară este administrată la 2-8 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare, în care pierdere răspunsului este definită ca:

40 (a) o creștere  $\geq 2$  puncte față de linia de bază în scorurile combinate ale frecvenței scaunelor (SF) și sângerării rectale (RB)

(b) un scor combinat al SF și RB de  $\geq 4$ , la 2 vizite consecutive  $\geq 7$  zile distanță una de cealaltă, cu confirmarea testării negative a *Clostridium difficile* și

45 (c) un subscor endoscopic (ES) de 2 sau 3, în care răspunsul clinic este definit ca obținând o scădere a subscorului Scorului Mayo Modificat (MMS) în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 30$ -35% față de linia de bază, fie cu o scădere a subscorului de sângerare rectală (RB) de  $\geq 1$  sau un subscor RB de 0 sau 1; și în care fiecare doză de întreținere conține 200 mg de mirikizumab.

Într-o realizare preferată din prezenta invenție, prima doză de întreținere este administrată la 4-6 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere și prima doză de întreținere suplimentară este administrată la 4-6 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare.

50 Într-o realizare suplimentară preferată din prezenta invenție, dozele de întreținere ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 4 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere și dozele de întreținere suplimentare ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 4 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere suplimentare.

55 Într-o realizare preferată alternativă din prezenta invenție, dozele de întreținere ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere și dozele de întreținere suplimentare ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere suplimentare.

În încă o altă realizare suplimentară, prezenta invenție furnizează mirikizumab pentru utilizare în tratamentul colitei ulcerative (UC) moderată până la severă, în care tratamentul cuprinde:

a) administrarea a trei doze de inducere de mirikizumab pacientului prin perfuzie intravenoasă la intervale de 4 săptămâni, în care, dacă pacientul nu a obținut răspuns clinic la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere, pacientului îi vor fi administrate trei doze de inducere extinse de mirikizumab, și, în care fiecare doză de inducere și fiecare doză de inducere extinsă conțin 300 mg de mirikizumab; și

b) administrarea dozelor de întreținere de mirikizumab pacientului prin injecție subcutanată la intervale de 4 săptămâni sau de 12 săptămâni, în care prima doză de întreținere este administrată la 2-8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere,

în care dacă pacientul dezvoltă o pierdere a răspunsului în timpul perioadei de întreținere, pacientului îi vor fi administrate trei doze de salvare de mirikizumab la intervale de 4 săptămâni, în care fiecare doză de salvare cuprinde 300 mg de mirikizumab,

în care dozele de întreținere suplimentare de mirikizumab sunt administrate pacientului dacă pacientul obține răspuns clinic la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare, în care prima doză de întreținere suplimentară este administrată la 2-8 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare, în care pierderea răspunsului este definită ca:

(a) o creștere  $\geq 2$  puncte față de linia de bază în scorurile combinate ale frecvenței scaunelor (SF) și sângerării rectale (RB)

(b) un scor combinat al SF și RB de  $\geq 4$ , la 2 vizite consecutive  $\geq 7$  zile distanță una de cealaltă cu confirmarea testării negative a *Clostridium difficile* și

(c) un subscor endoscopic (ES) de 2 sau 3, în care răspunsul clinic este definit ca obținând o scădere în subscorul Scorului Mayo Modificat (MMS) în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 30$ -35% față de linia de bază, fie cu o scădere a subscorului de sângerare rectală (RB) de  $\geq 1$  sau un subscor RB de 0 sau 1,

și în care fiecare doză de întreținere și fiecare doză de întreținere suplimentară conține 200 mg de mirikizumab.

Într-o realizare preferată din prezenta invenție, prima doză de întreținere este administrată la 4-6 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere sau a ultimei doze de inducere extinsă și prima doză de întreținere suplimentară este administrată la 4-6 săptămâni după administrarea ultimei doze de salvare.

Într-o realizare suplimentară preferată din prezenta invenție, dozele de întreținere ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 4 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere și dozele de întreținere suplimentare ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 4 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere suplimentare.

Într-o realizare alternativă preferată din prezenta invenție, dozele de întreținere ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere și dozele de întreținere suplimentare ulterioare de mirikizumab sunt administrate la intervale de 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere suplimentare.

## FIGURI

**Figura 1** ilustrează concentrațiile serice medii de mirikizumab în studiul clinic, estimate cu modelul PK populațional.

**Figura 2** ilustrează ratele în săptămâna 12 pentru obiectivele de inducere, de interes în raport cu concentrația medie de mirikizumab în fiecare grup de dozare.

**Figura 3** prezintă grafic o concentrație medie, estimată cu model, de mirikizumab în timpul inducerii la pacienți pe baza răspunsului clinic (panoul de sus) sau a stării remisiei clinice (panoul de jos).

**Figura 4** prezintă grafic concentrația de mirikizumab observată în săptămâna 12, în timpul inducerii la pacienți pe baza răspunsului clinic (panoul de sus) sau a stării remisiei clinice (panoul de jos).

**Figura 5** prezintă grafic modificarea simulată pe model, a scorului Mayo modificat (MMS) în săptămâna 12 versus concentrația de mirikizumab în săptămâna 12.

## DESCRIERE DETALIATĂ

UC este o formă de colită, o boală inflamatorie a intestinului, uzual a colonului, care include ulcere caracteristice. Simptomele bolii active includ uzual diaree amestecată cu sânge, însoțită uzual de diferite grade de durere abdominală, de la disconfort ușor până la crampe dureroase secere.

Există un număr de metode pentru evaluarea severității bolii, incluzând Scorul Mayo, Scorul Mayo Modificat (MMS) și Indicele de Activitate al Bolii Colită Ulcerativă (UCDAI).

Scorul Mayo este un instrument compus alcătuit din următoarele 4 subscoruri:

(i) Frecvența scaunelor (SF): subscorul SF este o măsură raportată de pacient. Acest articol raportează numărul scaunelor într-o perioadă de 24 de ore, față de numărul normal de scaune pentru acel pacient în aceeași perioadă, pe o scară de 4 puncte. Un scaun este definit ca mersul la toaletă când pacientul are fie o

mișcare intestinală, sau fie trece numai sânge, sânge și mucus, sau numai mucus. Numărul total de scaune trecute într-o perioadă de 24 de ore este înregistrat de către pacient. Referința SF „normal” pentru acel pacient este de obicei înregistrată la începutul unui studiu sau perioade de observare. SF normal pentru acel pacient este pe baza SF raportat când pacientul a fost în remisie sau, dacă pacientul nu a obținut niciodată remisie, SF raportat înainte de debutul inițial al semnelor și simptomelor de UC.

5

| Subscor al frecvenței scaunelor       | Scor |
|---------------------------------------|------|
| Număr normal de scaune pentru subiect | 0    |
| 1 până la 2 scaune peste normal       | 1    |
| Subscor al frecvenței scaunelor       | Scor |
| 3 până la 4 scaune peste normal       | 2    |
| 5 sau mai multe scaune peste normal   | 3    |

(ii) Sângerarea rectală (RB): subscorul RB este o măsură raportată de pacient. Acest articol raportează cea mai severă cantitate de sânge transmisă pe rect într-o zi dată, pe o scară de 4 puncte.

| Subscor de sângerare rectală                                                                     | Scor |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Nu s-a observat deloc sânge                                                                      | 0    |
| Dâre de sânge cu scaun în mai puțin de jumătate din timp                                         | 1    |
| Sângerare evidentă (mai mult decât doar urme) sau urme de sânge cu scaun în majoritatea timpului | 2    |
| Numai sângele a trecut                                                                           | 3    |

10

(iii) Subscor endoscopic (ES): ES este o măsură raportată de medic care raportează cel mai rău aspect al mucoasei la sigmoidoscopia flexibilă sau colonoscopie, pe o scară de 4 puncte. În mod consistent cu practica clinică curentă, friabilitatea este exclusă din definiția unui ES de 1.

| Subscor endoscopic                                                            | Scor |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| Boală normală sau inactivă                                                    | 0    |
| Boală ușoară (eritem, un tipar vascular scăzut)                               | 1    |
| Boală moderată (eritem marcat, tipar vascular absent, friabilitate, erozioni) | 2    |
| Boală severă (sângerare spontană, ulcerăție)                                  | 3    |

15

(iv) Evaluarea globală a medicului (PGA): PGA este o măsură raportată de medic care rezumă evaluarea activității bolii pacientului cu UC pe o scară de 4 puncte.

| Evaluarea globală a medicului | Scor |
|-------------------------------|------|
| Normal                        | 0    |
| Boală ușoară                  | 1    |
| Boală moderată                | 2    |
| Boală severă                  | 3    |

Fiecare subscor este notat pe o scară de 4 puncte, care variază de la 0 până la 3, pentru a da un scor Mayo maxim de 12.

MMS este o modificare făcută referinței Indicelui Mayo original (Schroeder și colab., New Eng J Med, 317(26):1625-1629, 1987) și include 3 din cele 4 subscoruri ale Scorului Mayo. Nu include Evaluarea globală a medicului. MMS evaluează trei subscoruri, fiecare pe o scară de la 0 până la 3 cu un scor maxim total de 9. Următorul tabel rezumă subscările MMS respective pentru notare.

5 **Tabelul 1: Scor Mayo modificat**

| Scor Mayo Modificat (MMS) |                                                       |                                                              |                                                                                   |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Indice                    | Frecvență scaune (SF)                                 | Sângerare rectală (RB)                                       | Scor endoscopic (ES)                                                              |
| MM                        | 0 = Număr normal de scaune pe zi pentru acest pacient | 0 = Nu a fost observat deloc sânge                           | 0 = boală normală sau inactivă                                                    |
|                           | 1 = 1 până la 2 scaune pe zi pentru acest pacient     | 1 = dăre de sânge cu scaun în mai puțin de jumătate din timp | 1 = boală ușoară (eritem scăzut, tipar vascular)                                  |
|                           | 2 = 3 până la 4 scaune peste normal                   | 2 = sângerare evidentă cu scaune în majoritatea timpului     | 2 = boală moderată (eritem marcat, tipar vascular absent, friabilitate, eroziuni) |
|                           | 3 = 5 sau mai multe scaune peste normal               | 3 = numai sângele a trecut                                   |                                                                                   |
|                           |                                                       |                                                              | 3 = boală severă (sângerare spontană, ulceratie)                                  |

Pacienții care au un Scor Mayo de 6-12 sau un MMS de 4-9, fiecare cu un ES de  $\geq 2$ , sunt definiți ca având colită ulcerativă moderată până la severă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „cu experiență biologică” se referă la pacienții cărora le-a fost administrat un produs biologic de exemplu, un anticorp anti-TNF- $\alpha$ , pentru tratamentul UC, în particular, pentru tratamentul UC moderată până la severă. Unor astfel de pacienți li se poate sau nu li se poate administra un medicament convențional pentru tratamentul UC. Medicamentele convenționale pentru tratamentul UC includ acidul 5-aminosalicilic (5-ASA), steroizii, și medicamentele imunosupresive, cum ar fi azatioprina (AZA) și 6-mercaptopurina (6-MP).

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „eșuat biologic” se referă la pacienții cărora li s-a administrat un produs biologic, de exemplu, un anticorp anti-TNF- $\alpha$ , pentru tratamentul UC, în particular, pentru tratamentul UC moderată până la severă. Unor astfel de pacienți li se poate sau nu li se poate administra un medicament convențional pentru tratamentul UC. Medicamentele convenționale pentru tratamentul UC sunt acidul 5-aminosalicilic (5-ASA), steroizii, și medicamentele imunosupresive, cum ar fi azatioprina (AZA) și 6-mercaptopurina (6-MP). Astfel de pacienți au un răspuns inadecvat, pierd răspunsul, sau sunt intoleranți la terapia biologică pentru UC (cum ar fi anticorpul anti-TNF sau anticorpul anti-integrină) sau la inhibitorii linazei Janus (JAK) (cum ar fi tofacitinib). În contextul termenului „eșuat biologic”, răspunsul inadecvat înseamnă semne și simptome ale bolii active persistente în ciuda tratamentului de inducere la dozarea de inducere aprobată, care a fost indicată pe eticheta produsului în momentul utilizării. În contextul termenului „eșuat biologic”, pierderea răspunsului este definită ca recurența semnelor și simptomelor bolii active în timpul dozării de întreținere aprobate după beneficiul clinic anterior (întreruperea în ciuda beneficiului clinic nu se califică ca fiind eșuat sau fiind intolerant la terapia biologică a UC). În contextul termenului „eșuat biologic”, intoleranța înseamnă un istoric de intoleranță la infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib sau la alte produse biologice aprobate sau inhibitori ai JAK (incluzând dar fără a se limita la evenimente legate de perfuzie, demielinare, insuficiență cardiacă congestivă, sau orice alte AE-uri în legătură cu medicamentul care au condus la o reducere a dozei sau la întreruperea medicației).

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „naiv biologic” se referă la pacienții cărora nu le-a fost administrat un produs biologic, de exemplu, un anticorp anti-TNF- $\alpha$ , pentru tratamentul UC, în particular, pentru tratamentul UC moderată până la severă. Unor astfel de pacienți li se poate sau nu li se poate administra un medicament convențional pentru tratamentul UC. Medicamentele convenționale pentru

tratamentul UC sunt acidul 5-aminosalicilic (5-ASA), steroizii, și medicamentele imunosupresive, cum ar fi azatioprina (AZA) și 6-mercaptopurina (6-MP).

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „eșuat convențional” se referă la pacienții care au un răspuns inadecvat la, își pierd răspunsul la, sau sunt intoleranți la, cel puțin una dintre următoarele medicații:

(i) corticosteroizi

- o Colita refractară la corticosteroizi este definită ca semnele și/sau simptomele de UC activă în ciuda prednisonului (sau echivalenților) administrat oral la doze de cel puțin 30 mg/zi timp de minimum 2 săptămâni.

(ii) Colita dependentă de corticosteroizi, definită ca:

- (a) o incapacitate de a reduce corticosteroizii sub echivalentul de prednison de 10 mg/zi în 3 luni de la începerea tratamentului cu corticosteroizi fără o revenire a semnelor și/sau a simptomelor de UC activă și

- (b) o recidivă în 3 luni de la finalizarea unui curs de corticosteroizi.
- o Un istoric de intoleranță la corticosteroizi include, dar nu este limitat la, sindrom Cushing, osteopenie/osteoporoză, hiperglicemie, sau efecte neuropsihiatrice secundare, incluzând insomnie, asociate cu tratamentul cu corticosteroizi).

(ii) imunomodulatori:

- o semnele și/sau simptomele bolii active persistente în ciuda a cel puțin 3 luni de tratament cu una dintre următoarele:

- (a) AZA oral ( $\geq 1,5$  mg/kg/zi) sau 6-MP ( $\geq 0,75$  mg/kg/zi), sau
- (b) AZA oral sau 6-MP într-un interval terapeutic după cum a fost apreciat prin testarea metabolitului tioguanină, sau

- (c) o combinație a unei tiopurine și a unui alopurinol într-un interval terapeutic după cum a fost apreciat prin testarea metabolitului tioguanină

- o Un istoric de intoleranță la cel puțin un imunomodulator include, dar nu este limitat la greață/vomitare, durere abdominală, pancreatită, anomalii ale testelor funcției hepatice, și limfopenie)

Pacienții eșuați convențional nici nu au eșuat și nici nu au demonstrat o intoleranță la o medicație biologică (anticorp anti-TNF sau anticorp anti-integrină) care este indicată pentru tratamentul UC.

Utilizând MMS, așa cum s-a utilizat în acest document, „remisia clinică” este definită ca un subscor RB de 0, un subscor SF de 0 sau 1 (cu o scădere  $\geq 1$  punct față de linia de bază), și ES de 0 sau 1 (excluzând friabilitatea). Utilizând MMS, așa cum s-a utilizat în acest document, „răspunsul clinic” este definit ca obținând o scădere a subscorului MMS în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 30-35\%$  față de linia de bază, fie cu o scădere a subscorului RB de  $\geq 1$  sau un subscor RB de 0 sau 1. Utilizând MMS, așa cum s-a utilizat în acest document, „remisia endoscopică” este definită ca obținând un ES Mayo de 0. Utilizând MMS, așa cum s-a utilizat în acest document, „vindecarea endoscopică” este definită ca obținerea unui ES Mayo de 0 sau 1. Utilizând MMS, așa cum s-a utilizat în acest document „remisia simptomatică” este definită ca obținerea unui SF = 0 sau SF = 1 cu o scădere de  $\geq 1$  punct față de linia de bază, și un RB = 0. Utilizând MMS, așa cum s-a utilizat în acest document, „pierderea răspunsului” este definită ca fiind:

- (a) o creștere  $\geq 2$  puncte față de linia de bază în scorurile combinate ale frecvenței scaunelor (SF) și sângerării rectale (RB)

- (b) un scor combinat SF și RB de  $\geq 4$ , la 2 vizite consecutive  $\geq 7$  zile distanță una de cealaltă, cu confirmarea testării negative a Clostridium difficile și

- (c) un subscor endoscopic (ES) de 2 sau 3.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „doză” sau „dozare” se referă la administrarea unei substanțe (de exemplu, un anticorp anti-IL-23p19) pentru a obține un obiectiv terapeutic (de exemplu, tratamentul colitei ulcerative).

Așa cum s-a utilizat în acest document, „perioada de inducere” se referă la o perioadă de tratament a unui pacient cuprinzând administrarea de mirikizumab pacientului pentru a induce remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, fiecare din acești termeni fiind cum au fost definiți mai sus. Nu există o durată maximă a „perioadei de inducere”, dar aceasta este de obicei de o durată de 12 săptămâni. Sfârșitul perioadei de inducere este de obicei o evaluare finală a inducerii care apare la 4 sau 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „doza de inducere” se referă la o primă doză de mirikizumab administrată unui pacient pentru a induce remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, fiecare din acești termeni fiind cum au fost definiți mai sus. „Doza de inducere” poate fi o singură doză sau, alternativ, un set de doze. „Doza de inducere” este administrată în timpul perioadei de inducere.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „perioada de inducere extinsă” se referă la o perioadă de tratament a unui pacient cuprinzând administrarea unui anticorp anti-II,-23p19 pacientului, care este necesar pentru a induce remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, fiecare din acești termeni fiind cum au fost definiți mai sus, deoarece remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică nu a fost obținute în timpul unei perioade de inducere inițiale. „Perioada de inducere extinsă” poate avea o durată de 4, 8 sau 12 săptămâni.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „doza de inducere extinsă” se referă la o doză de inducere suplimentară a unui anticorp anti-II,-23p19 administrată unui pacient pentru a induce remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, fiecare din acești termeni fiind cum au fost definiți mai sus, deoarece remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică nu au fost obținute în timpul unei perioade de inducere inițiale. „Doza de inducere extinsă” poate fi o singură doză sau, alternativ, un set de doze. Nu există o durată minimă sau maximă a „perioadei de inducere extinse”, dar aceasta poate avea de obicei o durată de 12 săptămâni. Sfârșitul perioadei de inducere extinse este de obicei o evaluare finală a inducerii extinse care apare la 4 sau 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere extinse. „Doza de inducere extinsă” este administrată în timpul perioadei de inducere extinse.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „perioada de întreținere” se referă la o perioadă de tratament cuprinzând administrarea de mirikizumab unui pacient pentru a menține un efect terapeutic dorit, efectul terapeutic dorit fiind remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, fiecare din acești termeni fiind cum au fost definiți mai sus. „Perioada de întreținere” urmează perioadei de inducere sau perioadei de inducere extinse, și prin urmare, este inițiată odată cu obținerea unui efect terapeutic dorit – remisie clinică, răspuns clinic, remisie endoscopică, vindecare endoscopică și/sau remisie simptomatică.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „doza de întreținere” se referă la o doză ulterioară de mirikizumab administrată unui pacient pentru a menține sau continua un efect dorit terapeutic, și anume, remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, fiecare din acești termeni fiind cum au fost definiți mai sus. O „doză de întreținere” este administrată ulterior dozei de inducere. O „doză de întreținere” poate fi o singură doză sau, alternativ, un set de doze.

În contextul în care un pacient dezvoltă o pierdere a răspunsului în timpul perioadei de întreținere, reobține un efect terapeutic dorit după administrarea uneia sau mai multor doze de salvare și este reluată terapia de întreținere, doza de întreținere fiind cea la care se face referire ca „doză de întreținere suplimentară”. „Doza de întreținere” sau „doza de întreținere suplimentară” este administrată în timpul perioadei de întreținere a terapiei. Doza de întreținere suplimentară și intervalele de dozare din timpul reluării perioadei de întreținere sunt de obicei aceleași ca doza și intervalele de dozare din timpul perioadei de întreținere inițiale, dar pot fi modificate dacă medicul curant dacă are motive să creadă că pacientul poate beneficia de modificări cum ar fi o doză crescută de mirikizumab sau o dozare mai frecventă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „doză de salvare” se referă la o doză a unui anticorp anti-II,-23p19, administrată unui pacient care a dezvoltat o pierdere a răspunsului pentru a reinduce/reobține efectul terapeutic obținut la finalul unei perioade de inducere, efectul terapeutic fiind remisia clinică, răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, fiecare din acești termeni fiind definit ca mai sus.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „perioadă de salvare” se referă la o perioadă de tratament a unui pacient cuprinzând administrarea unui anticorp anti-II,-23p19 pacientului pentru a reinduce remisia clinică a efectului terapeutic obținut la sfârșitul unei perioade de inducere, efectul terapeutic fiind răspunsul clinic, remisia endoscopică, vindecarea endoscopică și/sau remisia simptomatică, fiecare din acești termeni fiind cum au fost definiți mai sus. „Perioada de salvare” poate avea o durată de 4, 8 sau 12 săptămâni.

Doza de salvare și intervalele de dozare din timpul perioadei de salvare sunt de obicei aceleași ca doza și intervalele de dozare din timpul perioadei de inducere inițiale, dar pot fi modificate dacă medicul curant are motive să creadă că pacientul poate beneficia de modificări cum ar fi o doză crescută de anticorp anti-II,-23p19 sau o dozare mai frecventă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „tratare”, „tratează”, sau „tratament”, se referă la limitarea, încetinirea, diminuarea, reducerea, sau inversarea progresului sau severității unui simptom existent, tulburare, afecțiune, sau boală, sau ameliorarea simptomelor clinice și/sau semnelor unei afecțiuni. Rezultatele clinice benefice sau dorite includ, dar nu sunt limitate la, ameliorarea simptomelor, diminuarea extinderii unei boli sau tulburări, stabilizarea unei boli sau tulburări (adică, unde boala sau tulburarea nu se agravează), întârzierea sau încetinirea progresului unei boli sau tulburări, ameliorarea sau ușurarea bolii sau

tulburării, și remisia (indiferent dacă este dacă parțială sau totală) bolii sau tulburării, indiferent dacă este detectabilă sau nedetectabilă. Cei care au nevoie de tratament îi includ pe cei care au deja boala.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „anticorp” este intenționat să cuprindă în plus anticorpi, fragmente de digestie, porțiuni specificate și variante ale acestora, incluzând mimetice de anticorp sau cuprinzând porțiuni ale anticorpilor care imită structura și/sau funcția unui anticorp sau fragment specificat sau porțiune a acestuia, incluzând anticorpi monocatenari și fragmente ale acestora. Fragmentele funcționale includ fragmente cu legare la antigen care se leagă la o IL-23 umană. De exemplu, fragmentele de anticorp capabile de legare la IL-12/23 sau la porțiuni ale acestora, incluzând, dar fără a se limita la, fragmente Fab (de exemplu prin digestie cu papaină), Fab' (de exemplu, prin digestie cu pepsină și reducere parțială) și F(ab')<sub>2</sub> (de exemplu, prin digestie cu pepsină), facb (de exemplu, prin digestie cu plasmină), pFc' (de exemplu, prin digestie cu pepsină sau plasmină), Fd (de exemplu, prin digestie cu pepsină, reducere parțială și reagregare), Fv sau scFv (de exemplu prin tehnici de biologie moleculară), sunt conținute de către prezenta invenție (vezi, de exemplu Colligan și colab., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, NY, NY, (1994-2001)).

Astfel de fragmente pot fi produse prin clivare enzimatică, tehnici sintetice sau recombinante, așa cum este cunoscut în domeniu și/sau cum s-a descris în acest document. Anticorpul pot fi de asemenea produși într-o varietate de forme trunchiate utilizând gene de anticorp în care unul sau mai mulți codoni de stop au fost introduși în amonte de situsul de stop natural. De exemplu, o genă combinată care codifică o porțiune a lanțului greu F(ab')<sub>2</sub>, poate fi concepută să includă secvențe ADN care codifică domeniul CH1 și/sau regiunea balama a lanțului greu. Diferitele porțiuni ale anticorpilor pot fi îmbinate chimic împreună prin tehnici convenționale, sau pot fi preparate ca o proteină contiguă utilizând tehnici de inginerie genetică.

Așa cum s-a utilizat în acest document „anticorpul anti-IL-23p19” se referă la un anticorp care se leagă la subunitatea p19 a IL-23 umană dar nu se leagă la subunitatea p40 a IL23 umană. Un anticorp anti-IL-23p19 se poate astfel lega la IL-23 umană dar nu se leagă la IL-12 umană.

Exemplele de anticorpi anti-IL-23p19 care pot fi utilizați în metodele prezentei invenții includ guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab și brazikumab.

Guselkumab, nr. registru CAS 1350289-85-8, este un anticorp monoclonal IgG<sub>1</sub> lambda complet uman care se leagă la subunitatea p19 a IL23 umană. Anticorpul și metodele de realizare a acestuia sunt descrise în brevetul SUA nr. 7.935.344.

Tildrakizumab, nr. registru CAS 1326244-10-3, este un anticorp monoclonal IgG<sub>1</sub> kapa umanizat care țintește subunitatea p10 a IL23 umană. Anticorpul și metodele de realizare a acestuia sunt descrise în brevetul SUA nr. 8.293.883.

Risankizumab, nr. registru CAS 1612838-76-2, este un anticorp monoclonal IgG<sub>1</sub> kapa umanizat care țintește subunitatea p10 a IL23 umană. Anticorpul și metodele de realizare a acestuia sunt descrise în brevetul SUA nr. 8.778.346.

Mirikizumab, nr. registru CAS 1884201-71-1, este un anticorp monoclonal IgG<sub>4</sub> kapa umanizat care țintește subunitatea p19 a IL23 umană. Anticorpul și metodele de realizare a acestuia sunt descrise în brevetul SUA nr. 9.023.358.

Brazikumab, nr. registru CAS 1610353-18-8, este un anticorp monoclonal IgG<sub>2</sub> lambda umanizat care țintește subunitatea p19 a IL-23 umană. Anticorpul și metodele de realizare a acestuia sunt descrise în brevetul SUA nr. 8.722.033.

Anticorpul anti-IL-23p19, sau compozițiile farmaceutice care îl cuprind, pot fi administrate pe căi parenterale (de exemplu, subcutanat, intravenos, intraperitoneal, intramuscular, sau transdermal).

Termenul „perfuzie intravenoasă” se referă la introducerea unui agent în vena unui animal sau pacient uman într-o perioadă de timp mai mare de aproximativ 15 minute, în general între aproximativ 30 până la 90 minute.

Termenul „injecție subcutanată” se referă la introducerea unui agent sub pielea unui animal sau pacient uman, preferabil într-un buzunar între piele și țesutul de dedesubt, printr-o livrare relativ lentă, susținută dintr-un recipient al medicamentului. Ciupirea sau tragerea pielii în sus și departe de țesutul de dedesubt poate crea buzunarul.

Compozițiile farmaceutice cuprinzând un anticorp anti-IL-23p19 pentru utilizare în metodele prezentei invenții pot fi preparate prin metode bine cunoscute în domeniu (de exemplu, Remington: The Science and Practice a/Pharmacie, ediția a 19-a (1995), (A. Gennaro și colab., Mack Publishing Co.) și cuprind un anticorp cum s-a divulgat aici, și unul sau mai mulți purtători, diluanți, sau excipienți acceptabili farmaceutic.

## EXEMPLE EXEMPLUL 1: STUDIU CLINIC

### Prezentare generală

Acest studiu este un studiu de fază 2, multicentru, randomizat, dublu-mascarat, paralel, controlat cu placebo al mirikizumabului la pacienții cu colită ulcerativă (UC) moderată până la severă. UC moderată

până la severă este definită ca MMS de 6 până la 12, cu un subscor endoscopic de  $\geq 2$ . Studiul cuprinde o perioadă de investigare de până la un maxim de 28 zile, o perioadă de terapie intravenoasă mascată de 12 săptămâni, o perioadă de terapie subcutanată de 92 de săptămâni pentru respondenții la săptămâna 12, și o extensie intravenoasă și subcutanată de 92 de săptămâni pentru nerespondenții la săptămâna 12.

## 5 Obiective

Obiectivul primar a fost de a testa ipoteza că tratamentul cu mirikizumab este superior celui cu placebo în inducerea remisiei clinice după 12 săptămâni de tratament (săptămâna 12). Obiectivele secundare au inclus următoarele:

- evaluarea siguranței și tolerabilității tratamentului cu mirikizumab;
- evaluarea eficacității mirikizumabului în inducerea unui răspuns clinic în săptămâna 12;
- evaluarea remisiei endoscopice în săptămâna 12 și săptămâna 52;
- evaluarea efectului tratamentului de întreținere cu mirikizumab asupra durabilității remisiei clinice, remisiei endoscopice și răspunsului clinic în săptămâna 52; și
- caracterizarea profilului farmacocinetic (PK) al mirikizumabului.

Obiective finale au fost definite utilizând MMS, care este scorul Mayo în 9 puncte excluzând Evaluarea globală a medicului (PGA). Endoscopiiile sunt citite centralizat. Ratele de vindecare endoscopică sunt de asemenea determinate în săptămânile 12 și 52. Definițiile obiectivelor sunt după cum urmează:

• **Remisie clinică:** După ce s-au obținut următoarele subscoruri Mayo: un subscor de sângerare rectală (RB) de 0, subscor de frecvență a scaunelor (SF) de 0 sau 1 (cu o scădere  $\geq 1$  de punct față de linia de bază), și subscor endoscopic de 0 sau 1.

• **Răspuns clinic:** După ce s-a obținut o scădere în subscorul Mayo în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 35\%$  față de linia de bază, fie cu o scădere a subscorului RB de  $\geq 1$  sau un subscor RB de 0 sau 1.

• **Remisie endoscopică:** După ce s-a obținut un ES Mayo de 0.

• **Vindecare endoscopică:** După ce s-a obținut un ES Mayo de 0 sau 1.

## 25 Metode

Acest studiu cuprinde o perioadă de investigare, două perioade de tratament pentru respondenții la săptămâna 12 (o perioadă de inducere intravenoasă mascată de 12 săptămâni și o perioadă de întreținere subcutanată de 92 de săptămâni) și două perioade de tratament pentru nerespondenții la săptămâna 12 care au dorit să continue studiul (o perioadă de inducere intravenoasă de 12 săptămâni și o perioadă de extensie intravenoasă și subcutanată de 92 de săptămâni). Aproximativ două treimi din pacienții randomizați la tratamentul de studiu, au fost expuși anterior la cel puțin o terapie biologică (antagonist TNF sau vedolizumab), și aproximativ o treime dintre pacienți sunt naivi la terapia biologică.

### a) Perioadă de investigare

Pacienții sunt evaluați pentru eligibilitatea studiului  $\leq 28$  zile înainte de vizita inițială. La vizita inițială, pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate sunt randomizați în mod egal la 1 din 4 ramuri de tratament de inducere.

Pacienții eligibili sunt pacienți bărbați sau femei cu vârste de 18-75 ani în momentul investigării inițiale, cu UC activă moderată până la severă, cum s-a definit printr-un scor Mayo de 6 până la 12 (sau un MMS de 4-9) cu un subscor endoscopic  $\geq 2$  cu 14 zile înainte de prima doză de tratament de studiu, și care au dovada că UC se extinde proximal față de rect ( $\geq 15$  cm de colon afectat). Pacienții trebuie fie:

(a) să fie naivi la terapia biologică (de exemplu antagoniști ai TNF sau vedolizumab) și să aibă cel puțin 1 din următoarele:

o răspuns inadecvat sau să eșueze în tolerarea tratamentului curent cu corticosteroizi oral sau IV sau imunomodulatori (6-MP sau AZA) sau o istoric al dependenței de corticosteroizi (o incapacitate de a reduce cu succes corticosteroizii fără revenirea UC) sau

(b) să fi primit de asemenea tratament cu 1 sau mai mulți agenți biologici (cum ar fi antagoniști ai TNF sau, vedolizumab, sau terapii experimentale pentru UC; produse biologice sau inhibitori orali ai kinazei) la doze aprobate pentru tratamentul UC cu sau fără istoric documentat de eșec de a răspunde la, sau tolera un astfel de tratament.

Pacienții pot să primească o doză terapeutică din următoarele medicamente:

(a) compuși 5-ASA orali: dacă doza prescrisă a fost stabilă timp de cel puțin două săptămâni înainte de linia de bază;

(b) terapie cu corticosteroizi orali (prednison  $\leq 20$  mg/d sau echivalent): dacă doza prescrisă a fost stabilă timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de linia de bază;

(c) AZA sau 6-MP: dacă doza prescrisă a fost stabilă timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de linia de bază.

**b) Perioadă de inducere**

Este concepută o perioadă de inducere de 12 săptămâni pentru a stabili eficacitatea și siguranța mirikizumabului administrat IV în săptămânile 0, 4, și 8 în comparație cu placebo. În săptămâna 0 (linia de bază), pacienții sunt înscrși în patru ramuri de tratament de inducere (placebo, mirikizumab de 50 mg, mirikizumab de 200 mg sau mirikizumab de 600 mg) pentru a evalua în mod adecvat obiectivele de răspuns clinic și remisie. Pacienții înscrși în studiu sunt stratificați pe ramurile de tratament pe baza expunerii anterioare la terapie biologică pentru tratamentul UC. Medicamentul de studiu mascat (mirikizumab sau placebo) este administrat în săptămânile 0, 4 și 8.

Ajustarea dozei pe baza expunerii, a fost utilizată pentru două grupuri de dozare cu mirikizumab pe baza concentrațiilor plasmatice de mirikizumab. Nivelurile de dozare la pacienții din grupurile cu mirikizumab de 50 mg și mirikizumab de 200 mg ar putea fi crescute la vizitele din săptămâna 4 și săptămâna 8 dacă concentrațiile minime proiectate pentru acele vizite se încadrează sub pragurile prestabilite. Pacienții din grupul de dozare cu mirikizumab de 600 mg au rămas pe o doză fixată pe toată perioada de inducere.

**c) Perioadă de întreținere**

Perioada de întreținere este concepută pentru a explora siguranța și durabilitatea răspunsurilor clinice și remisiilor la tratamentul cu mirikizumab de 200 mg administrat SC Q4W sau Q12W. Pacienții care au obținut răspuns cu doza de inducere mascată de mirikizumab, sunt rerandomizați la una din cele două ramuri de tratament de întreținere cu mirikizumab (200 mg la fiecare 4 săptămâni [Q4W] subcutanat (SC) sau 200 mg la fiecare 12 săptămâni [Q12W] SC). Pacienții din ramura cu placebo care au obținut un răspuns clinic rămân pe placebo. Pacienții care au răspunsuri clinice în săptămâna 12 continuă participarea la studiu în perioada de întreținere până în săptămâna 52. Pacienții care intră în perioada de dozare de întreținere cu mirikizumab, sunt stratificați în conformitate cu starea lor de remisie din săptămâna 12.

**d) Perioadă de extensie**

Pacienții care sunt randomizat în perioada de inducere dar nu au avut răspuns clinic în săptămâna 12, au opțiunea de a continua pe o perioadă de extensie a studiului sau de a întrerupe studiul. Perioada de extensie constă din părți de inducere și de întreținere care sunt versiuni modificate ale perioadelor de inducere și întreținere din conceptul studiului primar. În timpul inducerii perioadei extinse, pacienții primesc 600 mg sau 1000 mg mirikizumab IV administrat la în săptămânile de extensie 0, 4, și 8. Pacienții care au un răspuns clinic cu dozarea de inducere din perioada de extensie, au oportunitatea de a continua cu terapia de întreținere a perioadei de extensie, în timp ce nerespondenții din timpul perioadei de extensie sunt întrerupți din studiu. Pacienții care continuă cu tratamentul de întreținere pe perioada de extensie, primesc 200 mg de mirikizumab administrat SC Q4W (nemascat).

**Rezumatul studiului**

Au fost în total 249 de pacienți în populația cu intenție de tratare (ITT). Caracteristicile demografice au fost echilibrate între grupul cu mirikizumab (total) și cel cu placebo (total). Din cei 249 de pacienți randomizați, 100 de pacienți au fost femei. Media de vârstă ( $\pm$ deviația standard) a fost de 42,6 ani ( $\pm$ 13,9 ani).

Caracteristicile bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament total cu mirikizumab și cu placebo. Aproximativ 42% din pacienți au avut boală activă moderată la linia de bază (scor Mayo de 6 până la 8: placebo 42,9%; total mirikizumab 41,8%), în timp ce aproximativ 58% au avut boală activă severă la linia de bază (scor Mayo de 9 până la 12: placebo 57,1%; total mirikizumab 58,2%). În MMS, calprotectina fecală și proteina C-reactivă (CRP) la linia de bază au fost toate echilibrate între grupuri.

Nu au fost diferențe semnificative între grupul total cu mirikizumab și cel cu placebo în raport cu proporția pacienților care au primit corticosteroizi orali sau 5-aminosalicilați la linia de bază. O proporție mai mare a pacienților din grupul cu placebo a primit terapie cu tiopurină la linia de bază comparativ cu grupul total cu mirikizumab (total mirikizumab 23,1%; placebo 39,7%).

**Rezultate: rezumat**

Video-urile endoscopice au fost citite centralizat de experți mascați la alocarea tratamentului și a momentelor de timp. Comparațiile ratelor de remisie clinică (rezultat primar), răspuns clinic, vindecare endoscopică, remisie endoscopică, și remisie simptomatică au fost făcute utilizând analiza de regresie logistică. Caracteristicile inițiale au fost similare printre grupurile de tratament. Majoritatea pacienților (63%) a fost fie expusă la, sau fie a eșuat la, terapia cu un produs biologic.

În săptămâna 12, ratele de remisie clinică au fost mai mari ( $p < 0,01$ ) la pacienții tratați cu mirikizumab de 200 mg, dar nu și cu mirikizumab de 50 mg sau cu mirikizumab de 600 mg, în comparație cu pacienții tratați cu placebo (Tabel). Ratele de răspuns clinic în săptămâna 12 au fost mai mari ( $p < 0,05$ ) pentru toate grupurile cu mirikizumab, în comparație cu grupul cu placebo. Ratele de vindecare endoscopice au fost mai mari ( $p < 0,05$ ) pentru grupurile cu mirikizumab de 50 și de 200 mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo. Ratele de remisie endoscopice au fost similare între toate grupurile. Ratele de remisie

simptomatice au fost mai mari ( $p < 0,01$ ) pentru grupurile cu mirikizumab de 200 și de 600 mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo. Deși expunerea la mirikizumab a crescut cu doza, eficacitatea nu a urmat o doză aplatizată tipică sau un răspuns la expunere. Au existat rate similare de evenimente adverse serioase (SAE-uri) și de evenimente adverse apărute în urma tratamentului (TEAE-uri) în cadrul grupurilor de tratament.

Luate împreună, datele referitoare la rezultatele din săptămâna 12 au indicat că pacienții din grupul cu mirikizumab d 200 de mg au răspuns mai bine la tratament în săptămâna 12 decât pacienții din grupul cu placebo sau cu mirikizumab de 50 de mg. Mai mult, pacienții din grupul cu mirikizumab de 200 de mg au răspuns mai bine la tratament în săptămâna 12 decât pacienții din grupul cu mirikizumab de 600 de mg.

Pe baza eficacității datelor disponibile pentru perioada de întreținere a acestui studiu, s-a observat că cele două regimuri de dozare SC cu mirikizumab de 200 mg Q4W și de 200 mg Q12W, au rate similare de remisie clinică, răspuns clinic, și vindecare endoscopică în săptămâna 52. Caracteristicile la linia de bază (BL) ale pacienților care au intrat în perioada de întreținere au fost similare între grupuri. La BL, 52,7% au primit anterior un produs biologic. În săptămâna 52, 46,8% (Q4W) și 37,0% (Q12W) au fost în remisie clinică. Suplimentar, 80,9% (Q4W) și 76,1% (Q12W) au avut răspuns clinic, și 57,4% (Q4W) și 47,8% (Q12W) au avut un ES=0/1. Dintre cei în remisie clinică în săptămâna 12, 61,1% (Q4W) și 38,5% (Q12W) au rămas în remisie clinică în săptămâna 52. Dintre cei cu răspuns clinic (dar nu remisie) în săptămâna 12, 37,9% (Q4W) și 36,4% (Q12W) au obținut remisie clinică în săptămâna 52. În timpul perioadei de întreținere, 1 pacient a întrerupt studiul din cauza unui eveniment advers (AE), și au fost raportate frecvențe similare de AE-uri apărute în urma tratamentului și de AE-uri grave, în ambele grupuri de tratament. Mirikizumabul a demonstrat astfel eficacitate durabilă (evaluată prin multiple măsurători) fără semnale neașteptate de siguranță și câteva întreruperi pe toată perioada de întreținere, din cauza AE-urilor.

Analizele datelor referitoare la concentrația mirikizumabului, au indicat că expunerea a crescut proporțional cu doza. Expunerea a fost un predictor semnificativ al modificării în raport cu linia de bază în MMS din săptămâna 12, dar nu a existat o relație puternică între expunerea pacientului individual și răspunsul clinic sau remisia acestuia.

În timpul întreținerii, regimul Q12W a produs un profil de concentrație al mirikizumabului mai intermitent, în timp ce profilul de concentrație Q4W a fost mai consistent. Regimul Q4W a produs de asemenea concentrații minime, care au fost similare cu concentrația minimă din săptămâna 12 produsă în cohorta de inducere cu 200 mg.

Mirikizumabul a fost în general bine tolerat, cu câteva întreruperi din cauza evenimentelor adverse (AE-uri). Nu au fost descoperiri de siguranță semnificative clinic, și nici o relație cu doza nu a fost observată în perioadele de inducere sau de întreținere. La toate grupurile, evenimentele adverse apărute în urma tratamentului (TEAE-uri) au fost în general ușoare sau moderate ca severitate. Nu au fost decese.

#### Rezultate: săptămâna 12 - eficacitate

Video-urile endoscopice au fost citite centralizat de experți mascați la alocarea tratamentului și momentele de timp. Comparațiile ratelor de remisie clinică (rezultat primar), răspuns clinic, vindecare endoscopică, remisie endoscopică, și remisie simptomatică au fost făcute utilizând analiza de regresie logistică.

Datele obiectivelor primare, secundare și exploratorii cheie din săptămâna 12 (nerespondent, imputare [NRI], populație ITT) sunt rezumate în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Rezumat al măsurătorilor de eficacitate în săptămâna 12**

|                        | Placebo IV Q4W | Miri IV Q4W   | Miri IV Q4W    | Miri IV Q4W   |
|------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
|                        |                | 50 mga        | 200 mga        | 600 mg        |
|                        | (N = 63)       | (N = 63)      | (N = 62)       | (N = 61)      |
| <b>Remisie clinică</b> |                |               |                |               |
| Nx                     | 59             | 61            | 60             | 57            |
| n (%)                  | 3 (4,8%)       | 10 (15,9%)    | 14 (22,6%)     | 7 (11,5%)     |
| 95% CIb                | (0,0%, 10,0%)  | (6,8%, 24,9%) | (12,2%, 33,0%) | (3,5%, 19,5%) |
| Diferență vs placebo   |                | 11,1%         | 17,8%          | 6,7%          |

|                                   |                       |                    |                    |                    |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 95% CIb                           |                       | (0,7%, 21,6%)      | (6,2%, 29,5%)      | (-2,9%, 16,3%)     |
| Valoare p vs placebo <sup>c</sup> |                       | 0,066              | 0,004              | 0,142              |
| <b>Răspuns clinic</b>             |                       |                    |                    |                    |
| Nx                                | 59                    | 61                 | 60                 | 57                 |
| n (%)                             | 13 (20,6%)            | 26 (41,3%)         | 37 (59,7%)         | 30 (49,2%)         |
| 95% CIb                           | (10,6%, 30,6%)        | (29,1%, 53,4%)     | (47,5%, 71,9%)     | (36,6%, 61,7%)     |
| Diferență vs placebo              |                       | 20,6%              | 39,0%              | 28,5%              |
| 95% CIb                           |                       | (4,9%, 36,4%)      | (23,3%, 54,8%)     | (12,5%, 44,6%)     |
| Valoare p vs placebo <sup>c</sup> |                       | 0,014              | <0,001             | 0,001              |
| <b>Vindecare endoscopică</b>      |                       |                    |                    |                    |
| Nx                                | 59                    | 61                 | 60                 | 57                 |
| n (%)                             | 4 (6,3%)              | 15 (23,8%)         | 19 (30,6%)         | 8 (13,1%)          |
| 95% CIb                           | (0,3%, 12,4%)         | (13,3%, 34,3%)     | (19,2%, 42,1%)     | (4,6%, 21,6%)      |
| Diferență vs placebo              |                       | 17,5%              | 24,3%              | 6,8%               |
| 95% CIb                           |                       | (5,3%, 29,6%)      | (11,3%, 37,3%)     | (-3,6%, 17,2%)     |
| Valoare p vs placebo <sup>c</sup> |                       | 0,012              | <0,001             | 0,215              |
| <b>Remisie histologică</b>        |                       |                    |                    |                    |
|                                   | <b>Placebo IV Q4W</b> | <b>Miri IV Q4W</b> | <b>Miri IV Q4W</b> | <b>Miri IV Q4W</b> |
|                                   |                       | <b>50 mga</b>      | <b>200 mga</b>     | <b>600 mg</b>      |
|                                   | <b>(N = 63)</b>       | <b>(N = 63)</b>    | <b>(N = 62)</b>    | <b>(N = 61)</b>    |
| Nx                                | 53                    | 54                 | 55                 | 52                 |
| n (%)                             | 10 (18,9%)            | 7 (13,0%)          | 25 (45,5%)         | 19 (36,5%)         |
| 95% CIb                           | (8,3%, 29,4%)         | (4,0%, 21,9%)      | (32,3%, 58,6%)     | (23,5%, 49,6%)     |
| Valoare p vs placebo <sup>c</sup> |                       | 0,014              | <0,001             | 0,001              |
| Diferență vs placebo              |                       | -5,9%              | 26,6%              | 17,7%              |
| 95% CIb                           |                       | (-19,7%, 7,9%)     | (9,7%, 43,4%)      | (0,9%, 34,5%)      |
| Valoare p vs placebo <sup>c</sup> |                       | 0,411              | 0,004              | 0,044              |
| <b>Remisie endoscopică</b>        |                       |                    |                    |                    |
| Nx                                | 59                    | 61                 | 60                 | 57                 |
| n (%)                             | 1 (1,6%)              | 2 (3,2%)           | 2 (3,2%)           | 1 (1,6%)           |
| 95% CIb                           | (0,0%, 4,7%)          | (0,0%, 7,5%)       | (0,0%, 7,6%)       | (0,0%, 4,8%)       |
| Diferență vs placebo              |                       | 1,6%               | 1,6%               | 0,1%               |
| 95% CIb                           |                       | (-3,7%, 6,9%)      | (-3,7%, 7,0%)      | (-4,4%, 4,5%)      |

| Valoare p vs placebo <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | NA | NA | NA |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|
| <p>Abrevieri: CI = interval de încredere; ES = subscor endoscopic; ITT = populație cu intenție de a fi tratată; IV = intravenoasă; Miri = mirikizumab; N = număr de pacienți din populația de analiză; n = număr de pacienți din categoria specificată; NA = neaplicabil; NRI = imputare de nerăspundere; Nx = număr de pacienți din analiza fără date lipsă; Q4W = la fiecare 4 săptămâni; RB = sângerare rectală; SF = frecvență scaune; vs = versus <sup>a</sup> un total de 73% din pacienții din grupul cu 50 de mg și 44% din pacienții din grupul cu 200 de mg au avut ajustări ale dozei pe bază de expunere înainte de săptămâna 12, conducând la doze medii de mirikizumab de 100 mg și respectiv de 250 mg. <sup>b</sup> Intervalele de încredere sunt calculate utilizând metoda Wald. <sup>c</sup> Analiza de regresie logistică cu regiunea geografică și experiența biologică anterioară ca factori.</p> <p>Notă: Procentaj din răspuns este calculat cu <math>n/N \times 100\%</math>. <u>Remisia clinică</u> în săptămâna 12 este definită ca obținând un subscor Mayo RB de 0, un subscor Mayo SF de 0 sau 1 (cu o scădere de 1 punct față de linia de bază) și un ES Mayo de 0 sau 1. <u>Răspunsul clinic</u> în săptămâna 12 este definit ca obținând în săptămâna 12 o scădere a subscorurilor Mayo în 9 puncte (cuprinzând subscorurile de RB, SF, și descoperirile endoscopice) inclusiv de <math>\geq 2</math> puncte și <math>\geq 35\%</math> față de linia de bază fie cu o scădere a subscorului RB de <math>\geq 1</math> sau fie un subscor RB de 0 sau 1. <u>Vindecarea endoscopică</u> este definită ca obținând un subscor al descoperirii endoscopice de 0 sau 1. <u>Remisia histologică</u> este definită ca subscorurile histologice Geboes de 0 pentru neutrofilele din lamina propria, neutrofilele din epiteliu, și parametrii de eroziune sau ulceratie. <u>Remisia endoscopică</u> în săptămâna 12 este definită ca obținând un scor endoscopic Mayo de 0 în săptămâna 12.</p> |    |    |    |

În săptămâna 12, ratele de remisie clinică au fost mai mari ( $p < 0,01$ ) la pacienții tratați cu mirikizumab de 200 de mg, dar nu și cu mirikizumab de 50 de mg sau de 600 de mg, în comparație cu pacienții tratați cu placebo. Ratele de răspuns clinic în săptămâna 12 au fost mai mari ( $p < 0,05$ ) pentru toate grupurile cu mirikizumab în comparație cu grupul cu placebo. Ratele de vindecare endoscopică au fost mai mari ( $p < 0,05$ ) pentru grupurile cu mirikizumab de 50 de mg și de 200 de mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo. Ratele de remisie endoscopică au fost similare între toate grupurile. Ratele de remisie simptomatică au fost mai mari ( $p < 0,01$ ) pentru grupurile cu mirikizumab de 200 de mg și de 600 de mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo.

Eficacitatea globală, semnificativă, în raport cu placebo, a fost observată în săptămâna 12 la grupurile IV Q4W de 50 de mg și de 200 de mg din studiu și eficacitatea maximă a fost observată la grupurile IV Q4W de 200 de mg. Din cauza aplicării ajustărilor dozei pe bază de expunere, doza medie globală de inducere primită de pacienții din cohortele de 50 de mg și de 200 de mg a fost de 100 mg și respectiv de 250 mg. Deși expunerea la mirikizumab a crescut proporțional cu doza, pacienții din grupul cu mirikizumab de 600 de mg nu au răspuns mai bine la tratament în săptămâna 12 decât pacienții din grupul cu mirikizumab de 200 de mg.

#### Rezultate: săptămâna 12 - eficacitate prin terapia biologică anterioară

Pentru a determina dacă pacienții care au fost naivi la terapia biologică au avut rezultate clinice mai bune decât pacienții care au fost expuși anterior la produse biologice, datele referitoare la remisia clinică, răspunsul clinic și vindecarea endoscopică, au fost examinate de un subgrup biologic anterior (cu experiență biologică vs. naivi biologic).

Ratele de remisie clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în săptămâna 12 au fost mai ridicate la pacienții naivi biologic comparativ cu pacienții cu experiență biologică (vezi Tabelele 3-5).

Ratele de remisie clinică în grupul naiv biologic cu mirikizumab de 200 de mg, au fost mai ridicate decât în cazul placebo (36,4% versus 8,7%,  $p = 0,035$ , Tabelul 3).

Ratele de răspuns clinic în grupul naiv biologic cu mirikizumab de 200 de mg (72,7% versus 34,8%,  $p = 0,017$ ) și din grupul cu experiență biologică cu mirikizumab de 200 de mg (52,5% versus 12,5%,  $p < 0,001$ ) și din grupul cu mirikizumab de 600 de g (42,1% versus 12,5%,  $p = 0,005$ ) au fost mai ridicate decât în cazul placebo (Tabelul 4).

Ratele de vindecare endoscopică au fost mai ridicate decât la placebo în grupurile naive biologic cu mirikizumab de 50 de mg (37,5% versus 8,7%,  $p = 0,036$ ) și în grupurile cu mirikizumab de 200 de mg (50,0% versus 8,7%,  $p = 0,003$ , Tabelul 5).

#### Tabelul 3: Analiză de subgrup – ratele de remisie clinică pe baza MMS în săptămâna 12 de către cei cu experiență biologică anterioară versus cei naivi biologic anterior

| Subgrup                         | Placebo<br>Q4W (N = 63) | IV Miri IV Q4W 50 mg <sup>a</sup><br>(N = 63) | Miri IV Q4W 200<br>mg <sup>a</sup> (N = 62) | Miri IV Q4W<br>600 mg (N = 61) |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
| Terapie biologică<br>anterioară |                         |                                               |                                             |                                |

|                       |       |          |           |            |           |
|-----------------------|-------|----------|-----------|------------|-----------|
|                       | Ns    | 40       | 39        | 40         | 38        |
|                       | n (%) | 1 (2,5%) | 3 (7,7%)  | 6 (15,0%)  | 3 (7,9%)  |
| <b>Naivi biologic</b> |       |          |           |            |           |
|                       | Ns    | 23       | 24        | 22         | 23        |
|                       | n (%) | 2 (8,7%) | 7 (29,2%) | 8 (36,4%)* | 4 (17,4%) |

Abrevieri: IV = intravenoasă; Miri = mirikizumab; N = număr de pacienți din populația de analiză; n = număr de pacienți din categoria specificată; NRI = imputări nerespondente; Ns = număr de pacienți din fiecare subgrup; Q4W = la fiecare 4 săptămâni. <sup>a</sup> un total de 73% din pacienții din grupul cu 50 de mg și 44% din pacienții din grupul cu 200 de mg au avut ajustări de doză pe bază de expunere înainte de săptămâna 12, conducând la doze medii de mirikizumab de 100 mg și respectiv de 250 mg. Notă: valoare p versus placebo: \* p<0,05. Valoarea p este din textul exact Fisher. Procentajul de răspuns este calculat cu n/Ns\*100%.

**Tabelul 4: Analiză de subgrup – ratele de răspuns clinic pe baza MMS în săptămâna 12 de către cei cu experiență biologică anterioară versus cei naivi biologic anterior**

| Subgrup                      | Placebo Q4W (N = 63) | IV Miri IV Q4W 50 mg <sup>a</sup> (N = 63) | Miri IV Q4W 200 mg <sup>a</sup> (N = 62) | Miri IV Q4W 600 mg (N = 61) |
|------------------------------|----------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|
| Terapie biologică anterioară |                      |                                            |                                          |                             |
| Ns                           | 40                   | 39                                         | 40                                       | 38                          |
| n (%)                        | 5 (12,5%)            | 11 (28,2%)                                 | 21                                       | 16                          |
| Subgrup                      | Placebo Q4W (N = 63) | IV Miri IV Q4W 50 mg <sup>a</sup> (N = 63) | Miri IV Q4W 200 mg <sup>a</sup> (N = 62) | Miri IV Q4W 600 mg (N = 61) |
|                              |                      |                                            | (52,5%)*                                 | (42,1%)*                    |
| Naivi biologic               |                      |                                            |                                          |                             |
| Ns                           | 23                   | 24                                         | 22                                       | 23                          |
| n (%)                        | 8 (34,8%)            | 15 (62,5%)                                 | 16 (72,7%)*                              | 14 (60,9%)                  |

Abrevieri: IV = intravenoasă; Miri = mirikizumab; N = număr de pacienți din populația de analiză; n = număr de pacienți din categoria specificată; NRI = imputări nerespondente; Ns = număr de pacienți din fiecare subgrup; Q4W = la fiecare 4 săptămâni. <sup>a</sup> un total de 73% din pacienții din grupul cu 50 mg și 44% din pacienții din grupul cu 200 de mg, au avut ajustări de doză pe bază de expunere înainte de săptămâna 12, conducând la doze medii de Miri de 100 de mg și respectiv de 250 de mg. Notă: valoare p versus placebo: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Valoarea p este din testul exact Fisher. Procentajul de răspuns este calculat cu n/Ns\*100%.

**5 Tabelul 5: Analiză de subgrup – ratele de vindecare endoscopică în săptămâna 12 de către cei cu experiență biologică anterioară versus cei naivi biologic anteriori**

| Subgrup                      | Placebo Q4W (N = 63) | IV Miri IV Q4W 50 mg <sup>a</sup> (N = 63) | Miri IV Q4W 200 mg <sup>a</sup> (N = 62) | Miri IV Q4W 600 mg (N = 61) |
|------------------------------|----------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|
| Terapie biologică anterioară |                      |                                            |                                          |                             |
| Ns                           | 40                   | 39                                         | 40                                       | 38                          |

|                        |          |            |           |           |
|------------------------|----------|------------|-----------|-----------|
| n (%)                  | 2 (5,0%) | 6 (15,4%)  | 8 (20,0%) | 4 (10,5%) |
| <b>Naivi biologici</b> |          |            |           |           |
| Ns                     | 23       | 24         | 22        | 23        |
| n (%)                  | 2 (8,7%) | 9 (37,5%)* | 11        | 4 (17,4%) |
|                        |          |            | (50,0%)** |           |

Abrevieri: IV = intravenoasă; Miri = mirikizumab; N = număr de pacienți din populația de analiză; n = număr de pacienți din categoria specificată; NRI = imputări nerespondente; Ns = număr de pacienți din fiecare subgrup; Q4W = la fiecare 4 săptămâni. <sup>a</sup> un total de 73% din pacienții din grupul cu 50 de mg și 44% din pacienții din grupul cu 200 de mg au avut ajustări de doză pe bază de expunere înainte de săptămâna 12, conducând la doze medii de Miri de 100 de mg și respectiv de 250 de mg. Notă: valoare p versus placebo: \* p<0,05; \*\* p<0,01. Valoarea p este din testul exact Fisher.  
Procentajul de răspuns este calculat cu n/Ns\*100%.

Ratele de remisie clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică au fost mai ridicate la pacienții naivi biologici care au primit mirikizumab comparativ cu pacienții cu experiență biologică.

#### **Rezultate: perioadă de întreținere - săptămâna 52**

Pacienții cu răspuns clinic în săptămâna 12 au fost rerandomizați pentru a primi fie mirikizumab SC Q4W de 200 de mg, sau fie mirikizumab SC Q12W de 200 de mg. Nu a existat nici o retragere randomizată în grupul cu placebo pe perioada de întreținere. Datele obiectivelor interimare primare, secundare, și exploratorii cheie în săptămâna 52 sunt rezumate în Tabelele 6a și 6b. Datele obiectivelor finale primare, secundare, și exploratorii cheie în săptămâna 52 sunt rezumate în Tabelul 7.

Ratele pentru fiecare măsurătoare de eficacitate la citirile interimare din săptămâna 52 din Tabelele 6a și 6b au fost comparabile între grupurile de întreținere cu mirikizumab Q4W și Q12W, cu excepția celor pentru remisia endoscopică, care au fost numeric mai ridicate la grupul Q12W.

#### **Tabelul 6a: Rezumat al măsurătorilor de eficacitate în săptămâna 52**

|                              | 200 mg Miri SC Q4W |        |                | 200 mg Miri SC Q12W |        |                |
|------------------------------|--------------------|--------|----------------|---------------------|--------|----------------|
|                              | n/N                | %      | (95% CI)       | n/N                 | %      | (95% CI)       |
| <b>Remisie clinică</b>       | 10/23              | 43,48% | (23,2%, 63,7%) | 9/23                | 39,13% | (19,2%, 59,1%) |
| <b>Răspuns clinic</b>        | 18/23              | 78,26% | (61,4%, 95,1%) | 16/23               | 69,57% | (50,8%, 88,4%) |
| <b>Vindecare endoscopică</b> | 12/23              | 52,17% | (31,8%, 72,6%) | 13/23               | 56,52% | (36,3%, 76,8%) |
| <b>Remisie endoscopică</b>   | 3/23               | 13,04% | (0,0%, 26,8%)  | 10/23               | 43,48% | (23,2%, 63,7%) |
| <b>Remisie simptomatică</b>  | 18/24              | 75,00% | (57,7%, 92,3%) | 14/23               | 60,87% | (40,9%, 80,8%) |
| <b>Răspuns simptomatic</b>   | 18/24              | 75,00% | (57,7%, 92,3%) | 16/23               | 69,57% | (50,8%, 88,4%) |

Abrevieri: CI = interval de încredere; Miri = mirikizumab; N = număr de pacienți care fie au întrerupt tratamentul în timpul perioadei de întreținere, fie au avut date disponibile pentru vizita din săptămâna 52; n = număr de pacienți din categoria specificată; Q4W = la fiecare 4 săptămâni; Q12W = la fiecare 12 săptămâni; SC = subcutanată. Notă: Intervalul de încredere a fost calculat utilizând metoda Wald.

#### **Tabelul 6b: Remisie clinică durabilă în săptămâna 52**

| 200 mg Miri SC Q4W |       |               | 200 mg Miri SC Q12W |        |               |
|--------------------|-------|---------------|---------------------|--------|---------------|
| n/Nx               | %     | (95% CI)      | n/Nx                | %      | (95% CI)      |
| 6/8                | 75,0% | (45,0%, 100%) | 3/5                 | 60,00% | (17,1%, 100%) |

Abrevieri: CI = interval de încredere; Miri = mirikizumab; Nx = număr de remitenți din săptămâna 12 care au avut date disponibile pentru vizita din săptămâna 52; n = număr de pacienți din categoria specificată; Q4W = la fiecare 4 săptămâni; Q12W = la fiecare 12 săptămâni; SC = subcutanată.

Notă: Procentajul de răspuns a fost calculat cu  $n/N_x \times 100\%$ . Intervalul de încredere a fost calculat utilizând metoda Wald. Remisia clinică durabilă în săptămâna 52 este definită ca remisia clinică în săptămâna 52 pentru pacienții care au avut remisie clinică în săptămâna 12.

**Tabelul 7:** Date referitoare la obiectivele primare, secundare, și exploratorii cheie în săptămâna 52

|                                                       |                       | Grupuri de tratament (respondenți clinici Wk-12) |                   |           |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----------|
| Medie (SD) în afară de cazul când se specifică altfel | Miri 200mg Q4W (N=47) | Miri 200mg Q12W (N=46)                           | Total miri (N=93) |           |
| Caracteristici la linia de bază                       |                       |                                                  |                   |           |
| Vârsta, ani                                           | 41,3 (14,1)           | 38,9 (12,4)                                      | 40,1 (13,3)       |           |
| Masculin, n (%)                                       | 27 (57,4)             | 22 (47,8)                                        | 49 (52,7)         |           |
| Greutate, kg                                          | 74,6(17,3)            | 72,5 (18,0)                                      | 73,5 (17,5)       |           |
| Terapie UC concomitentă, n (%)                        |                       |                                                  |                   |           |
| Corticosteroid                                        | 22 (46,8)             | 19 (41,3)                                        | 41 (44,1)         |           |
| 5-ASA                                                 | 37 (78,7)             | 40 (87,0)                                        | 77 (82,8)         |           |
|                                                       |                       | Grupuri de tratament (respondenți clinici Wk-12) |                   |           |
| Medie (SD) în afară de cazul când se specifică altfel | Miri 200mg Q4W (N=47) | Miri 200mg Q12W (N=46)                           | Total miri (N=93) |           |
| Caracteristici la linia de bază                       |                       |                                                  |                   |           |
| Tiopurină                                             | 15 (31,9)             | 9 (19,6)                                         | 24 (25,8)         |           |
| Nu măr de terapii biologice ant erioare, n (%)        |                       |                                                  |                   |           |
| 0                                                     | 21 (44,7)             | 23 (50,0)                                        | 44 (47,3)         |           |
| 1                                                     | 12 (25,5)             | 17 (37,0)                                        | 29 (31,2)         |           |
| 2                                                     | 10 (21,3)             | 5 (10,9)                                         | 15 (16,1)         |           |
| ≥3                                                    | 4 (8,5)               | 1 (2,2)                                          | 5 (5,4)           |           |
| Scor Mayo modificat                                   | 6,0 (1,4)             | 6,1 (1,4)                                        | -                 |           |
| Săptămâna 52 (NRI)                                    |                       |                                                  |                   |           |
| Remisie clinică <sup>a</sup> , n (%)                  |                       | 22 (46,8)                                        | 17 (37,0)         | 39 (41,9) |
| Răspuns clinic <sup>b</sup> , n (%)                   |                       | 38 (80,9)                                        | 35 (76,1)         | 73 (78,5) |
| ES=0/1 <sup>c</sup> , n (%)                           |                       | 27 (57,4)                                        | 22 (47,8)         | 49 (52,7) |
| ES=0 <sup>d</sup> , n (%)                             |                       | 7 (14,9)                                         | 13 (28,3)         | 20 (21,5) |
| Remisie simptomatică <sup>e</sup> , n (%)             |                       | 36 (76,6)                                        | 30 (65,2)         | 66 (71,0) |
| TEAE, n (%)                                           |                       | 36 (76,6)                                        | 31 (67,4)         | 67 (72,0) |
| SAE, n (%)                                            |                       | 2 (4,3)                                          | 1 (2,2)           | 3 (3,2)   |
| Întreruperi din cauza AE, n (%)                       | 0 (0,0)               | 1 (2,2)                                          | 1 (1,1)           |           |

<sup>a</sup> **Remisie clinică:** scor Mayo în 9 puncte: subscor de sângerare rectală (RB)=0, subscor al frecvenței scaunelor=0 sau 1 cu o scădere de  $\geq 1$  punct față de linia de bază, și subscor endoscopic=0 sau 1

<sup>b</sup> **Răspuns clinic:** Scădere în scorul Mayo în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 35\%$  față de linia de bază, și fie o scădere în subscorul RB  $\geq 1$  sau fie un subscor RB de 0 sau 1

<sup>c</sup> **ES=0/1:** subscor endoscopic Mayo citit centralizat=0 sau 1

<sup>d</sup> **ES=0:** subscor endoscopic Mayo citit centralizat= 0

<sup>e</sup> **Remisie simptomatică:** subscor al frecvenței scaunelor=0 sau 1 și subscor de sângerare rectală=0

<sup>1</sup>Sandborn WJ, și colab. au prezentat la DDW 2018: 882-Efficacy and Safety of AntiInterleukin-23 Therapy with Mirikizumab (LY3074828) in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis in a Phase 2 Study. Gastroenterology. 2018 May 31;154(6):S-1360.

AE=Eveniment advers; Nx=număr de pacienți evaluabili; NRI=imputări nerespondente:

SAE=Eveniment Advers Grav; TEAE=evenimente adverse apărute în urma tratamentului

La citirile finale din săptămâna 52, dintre cei aflați în remisie clinică în săptămâna 12, 61,1% (Q4W) și 38,5% (Q12W) au rămas în remisie clinică în săptămâna 52. Dintre cei cu răspuns clinic (dar nu cu remisie) în săptămâna 12, 37,9% (Q4W) și 36,4% (Q12W) au obținut remisie clinică în săptămâna 52. Mirikizumab, demonstrează astfel eficacitate durabilă.

#### **Rezultate: perioadă de extensie - săptămâna 12**

Pacienții randomizați fie la placebo sau fie la tratamentul de inducere cu mirikizumab și care nu au avut răspuns clinic în săptămână 12 au fost eligibili să intre în perioada de extensie, care cuprinde două părți: o perioadă de inducere de extensie de 12 săptămâni urmată de o perioadă de întreținere de extensie de 28 de săptămâni. În perioada de inducere de extensie, pacienții au primit o continuare a tratamentului de inducere cu o doză fixată de 600 de mg de mirikizumab IV Q4W în săptămânile 0, 4 și 8, cu o evaluare a eficacității în săptămâna 12 de extensie. Pentru a explora dacă o doză de inducere de extensie mai ridicată poate fi asociată cu rezultate îmbunătățite, doza a fost crescut până la 1000 de mg de mirikizumab IV Q4W.

Dintre pacienții care au primit tratament de inducere de extensie cu mirikizumab, 50,0% tratați cu 600 de mg de mirikizumab IV Q4W și 43,8% tratați cu 1000 de mg de mirikizumab IV Q12W, respectiv, au obținut răspuns clinic, 15,0% și 9,4% au obținut remisie clinică, 20,0% și 15,6% au obținut un scor endoscopic de 0/1, și 0 și 3,0% au avut un scor endoscopic de 0 la sfârșitul perioadei de inducere extinse (săptămâna 24). Dintre nerespondenții la placebo, 58,0% și 71,9% au primit 12 săptămâni de mirikizumab de 600 de mg sau de 1000 de mg IV Q4W, respectiv, și au obținut răspuns clinic, 25,0% și 25,0% au obținut remisie clinică, 25,0% și 37,5% au obținut un scor endoscopic de 0/1, și 0 și 9,4% au obținut și scor endoscopic de 0 la sfârșitul perioadei de inducere extinse

(săptămâna 24). Evenimentele adverse (AE-uri) apărute în urma tratamentului, întreruperile din cauza AE-urilor, și AE-urile grave au fost similare în grupurile de tratament în timpul perioadei de inducere extinse.

**Tabelul 8: Grupuri de tratament de inducere extinsă (nerespondenți clinici în săptămâna 12)**

| Săptămâna 24                              | Nerespondenți la mirikizumab cu inducere extinsă |           |                        | Nerespondenți la placebo cu inducere extinsă |           |                          |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|------------------------|----------------------------------------------|-----------|--------------------------|
|                                           | OL<br>600mg<br>(N=20)                            | EI<br>Q4W | Miri<br>Q12W<br>(N=64) | OL<br>600mg<br>(N=12)                        | EI<br>Q4W | Miri<br>1000mg<br>(N=32) |
| <b>Răspuns clinic<sup>a</sup>, n (%)</b>  | 10 (50,0)                                        |           | 28 (43,8)              | 7 (58,3)                                     |           | 23 (71,9)                |
| <b>Remisie clinică<sup>b</sup>, n (%)</b> | 3 (15,0)                                         |           | 6 (9,4)                | 3 (25,0)                                     |           | 8 (25,0)                 |
| <b>ES=0/1<sup>c</sup>, n (%)</b>          | 4 (20,0)                                         |           | 10 (15,6)              | 3 (25,0)                                     |           | 12 (37,5)                |
| <b>ES=0<sup>d</sup>, n (%)</b>            | 0(0)                                             |           | 2 (3,1)                | 0(0)                                         |           | 3 (9,4)                  |

|                                                                                                                                                                                                                        |           |           |          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| <b>AE-uri apărute în urma tratamentului, n (%)</b>                                                                                                                                                                     | 12 (60,0) | 31 (48,4) | 5 (41,7) | 14 (43,8) |
| <b>AE-uri grave, n (%)</b>                                                                                                                                                                                             | 0 (0,0)   | 2 (3,1)   | 1 (8,3)  | 3 (9,4)   |
| <b>Întreruperi din studiu din cauza AE-urilor, n (%)</b>                                                                                                                                                               | 0 (0,0)   | 3 (4,7)   | 0 (0,0)  | 1 (3,1)   |
| <sup>a</sup> <b>Răspuns clinic:</b> scădere a MMS în 9 puncte cu $\geq 2$ puncte și $\geq 35\%$ față de linia de bază, și fie o scădere a scorului de sângerare rectală (RB) $\geq 1$ sau fie un subscor RB de 0 sau 1 |           |           |          |           |
| <sup>b</sup> <b>Remisie clinică:</b> scor Mayo în 9 puncte: subscor RB = 0, subscor al frecvenței scaunelor = 0 sau 1 cu o scădere de $\geq 1$ punct față de linia de bază, și subscor endoscopic = 0 sau 1            |           |           |          |           |
| <sup>c</sup> <b>ES=0/1:</b> subscor endoscopic Mayo citit centralizat = 0 sau 1                                                                                                                                        |           |           |          |           |
| <sup>d</sup> <b>ES=0:</b> subscor endoscopic Mayo citit centralizat = 0                                                                                                                                                |           |           |          |           |
| AE=Eveniment advers; EI=Inducere Extinsă; OL=Etichetă Deschisă; NR = nici un răspuns clinic la inducere în săptămâna 12 (nerespondent)                                                                                 |           |           |          |           |

Dozările de inducere și întreținere extinse cu mirikizumab au demonstrat eficacitate (evaluată prin multiple măsurători) până în săptămâna de studiu 52. Important, 12 săptămâni suplimentare de inducere extinsă cu mirikizumab au permis ca 43,8-50,0% din nerespondenții la inducerea cu mirikizumab să obțină răspuns clinic. 65,8% dintre acești pacienți au avut răspuns clinic în săptămână 52 cu mirikizumab de 200 de mg SC Q4W.

#### Rezultate: siguranță

Mirikizumabul a fost bine tolerat cu câteva întreruperi din cauza evenimentelor adverse (AE-uri). Incidența evenimentelor adverse grave (SAE-uri) și a evenimentelor adverse apărute ca urmare a tratamentului (TEAE-uri) a fost similară între grupurile de tratament cu placebo și mirikizumab, fără nici o relație cu doza observată în perioadele de inducere sau de întreținere. Nu au fost decese în timpul studiului. Prezentările de ansamblu referitoare la AE-uri în funcție de perioadele de inducere, întreținere și extensie ale studiului sunt prezentate în Tabelele 9-11.

**Tabelul 9: Prezentare globală a evenimentelor adverse – perioada de inducere**

|                                                                               | <b>PBO Q4W (N = 63)</b> | <b>IV Miri Q4W mg* (N = 63)</b> | <b>IV Miri 50Q4W mg* (N = 62)</b> | <b>IV Miri 200Q4W mg (N = 60)</b> | <b>IV Miri 600Q4W mg (N = 185)</b> | <b>Total (n = 248)</b> | <b>= Valoare p<sup>a</sup> Miri total PBO</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Număr de pacienți<sup>b</sup></b>                                          | <b>n (%)</b>            | <b>n (%)</b>                    | <b>n (%)</b>                      | <b>n (%)</b>                      | <b>n (%)</b>                       | <b>n (%)</b>           | <b>vs</b>                                     |
| Decese <sup>c</sup>                                                           | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)                           | 0 (0,0)                           | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                | >0,999                                        |
| SAE-uri                                                                       | 2 (3,2)                 | 0 (0,0)                         | 2 (3,2)                           | 3 (5,0)                           | 5 (2,7)                            | 7 (2,8)                | >0,999                                        |
| Întreruperi din studiu din cauza unui AE                                      | 3 (4,8)                 | 0 (0,0)                         | 1 (1,6)                           | 2 (3,3)                           | 3 (1,6)                            | 6 (2,4)                | 0,173                                         |
| TEAE-uri                                                                      | 32 (50,8)               | 36 (57,1)                       | 32 (51,6)                         | 32 (53,3)                         | 100 (54,1)                         | 132 (53,2)             | 0,664                                         |
| TEAE-uri asociate cu tratamentul de studiu de către investigator <sup>d</sup> | 10 (15,9)               | 12 (19,0)                       | 7 (11,3)                          | 11 (18,3)                         | 30 (16,2)                          | 40 (16,1)              | >0,999                                        |

Abrevieri: AE = eveniment advers; IV = intravenoasă; Miri = mirikizumab; n = număr de pacienți cu cel puțin 1 eveniment advers pe tip de eveniment; N = număr de pacienți din populația de siguranță; PBO = placebo; Q4W = la fiecare 4 săptămâni; SAE = eveniment advers grav; TEAE = eveniment advers apărut ca urmare a tratamentului; vs = versus; <sup>a</sup> Comparațiile între grupuri au fost făcute utilizând testul exact Fisher. Nu au fost făcute ajustări pentru multiplicitate.

<sup>b</sup> Pacienții pot fi numărați în mai mult de 1 categorie. <sup>c</sup> Decesele au fost de asemenea incluse ca SAE-uri și întreruperi din cauza AE-urilor. <sup>d</sup> Include evenimente care au fost considerate legate de tratamentul de studiu după cum s-a evaluat de către investigator.

\* un total de 73% din pacienții din grupul cu 50 de mg și 44% din pacienții din grupul cu 200 de mg au avut ajustări de doză pe bază de expunere înainte de săptămâna 12, conducând la doze Miri medii de 100 de mg și respectiv de 250 de mg.

**Tabelul 10: Prezentare globală a evenimentelor adverse – perioada de întreținere**

|                                                                                     | PBO SC<br>Q4W (N<br>= 13) | 200 mg Miri<br>SC Q4W (N =<br>47) | 200 mg<br>Miri SC<br>Q12W (N =<br>45) | Miri total<br>(N = 92) | Total<br>(N =<br>105) | Valoare p <sup>a</sup> Miri<br>= vs Miri Q12W |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| Număr de pacienți <sup>b</sup>                                                      | n (%)                     | n (%)                             | n (%)                                 | n (%)                  | n (%)                 |                                               |
| Decese <sup>c</sup>                                                                 | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)                           | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                | 0 (0,0)               | >0,999                                        |
| SAE-uri                                                                             | 0 (0,0)                   | 1 (2,1)                           | 1 (2,2)                               | 2 (2,2)                | 2 (1,9)               | >0,999                                        |
| Întreruperi din studiu din<br>cauza unui AE                                         | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)                           | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                | 0 (0,0)               | >0,999                                        |
| TEAE-uri                                                                            | 7 (53,8)                  | 29 (61,7)                         | 21 (46,7)                             | 50 (54,3)              | 57 (54,3)             | 0,209                                         |
| TEAE-uri asociate cu<br>tratamentul de studiu de<br>către investigator <sup>d</sup> | 3 (23,1)                  | 15 (31,9)                         | 3 (6,7)                               | 18 (19,6)              | 21 (20,0)             | 0,003                                         |

Abrevieri: AE = eveniment advers; Miri = mirikizumab; n = număr de pacienți cu cel puțin 1 eveniment advers pe tip de eveniment; N = număr de pacienți din populația de siguranță; PBO = placebo; Q4W = la fiecare 4 săptămâni; Q12W = la fiecare 12 săptămâni; SAE = eveniment advers grav; SC = subcutanat; TEAE = eveniment advers apărut ca urmare a tratamentului; vs = versus;

<sup>a</sup> Comparațiile între grupuri au fost făcute utilizând testul exact Fisher. Nu au fost făcute ajustări pentru multiplicitate. <sup>b</sup> Pacienții pot fi numărați în mai mult de 1 categorie. <sup>c</sup> Decesele au fost de asemenea incluse ca SAE-uri și întreruperi din cauza AE-urilor.

<sup>d</sup> Include evenimente care au fost considerate legate de tratamentul de studiu după cum s-a evaluat de către investigator.

**5 Tabelul 11: Prezentare globală a evenimentelor adverse – inducere de extensie și întreținere de extensie**

|                                | Extensie<br>Etichetă-deschisă<br>600 mg Miri IV Q4W<br>(N = 32) | Extensie<br>etichetă-deschisă<br>1000 mg Miri IV<br>Q12W (N = 95) | Extensie<br>etichetă-deschisă 200<br>mg Miri SC Q4W<br>(N = 44) |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Număr de pacienți <sup>a</sup> | n (%)                                                           | n (%)                                                             | n (%)                                                           |
| Decese <sup>b</sup>            | 0 (0,0)                                                         | 0 (0,0)                                                           | 0 (0,0)                                                         |
| SAE-uri                        | 1 (3,1)                                                         | 5 (5,3)                                                           | 1 (2,3)                                                         |

|                                                                  |           |           |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Întreruperi din studiu din cauza unui AE                         | 0 (0,0)   | 3 (3,2)   | 0 (0,0)   |
| TEAE-uri                                                         | 17 (53,1) | 38 (40,0) | 23 (52,3) |
| TEAE-uri asociate cu tratamentul de studiu de către investigator | 4 (12,5)  | 9 (9,5)   | 2 (4,5)   |

Abrevieri: AE = eveniment advers; IV = intravenoasă; Miri = mirikizumab; n = număr de pacienți cu cel puțin 1 eveniment advers per tip de eveniment; N = număr de pacienți din populația de siguranță; Q4W = la fiecare 4 săptămâni; Q12W = la fiecare 12 săptămâni; SAE = eveniment advers grav; SC = subcutanat; TEAE = eveniment advers apărut în urma tratamentului. <sup>a</sup> Pacienții pot fi numărați în mai mult de 1 categorie.

|                                      |                                                                           |                                                                                |                                                                              |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <b>Extensie<br/>Etichetă-deschisă<br/>600 mg Miri IV Q4W<br/>(N = 32)</b> | <b>cu Extensie<br/>etichetă-deschisă<br/>1000 mg Miri IV<br/>Q12W (N = 95)</b> | <b>cu Extensie<br/>etichetă-deschisă<br/>200 mg Miri SC Q4W<br/>(N = 44)</b> |
| <b>Număr de pacienți<sup>a</sup></b> | <b>n (%)</b>                                                              | <b>n (%)</b>                                                                   | <b>n (%)</b>                                                                 |

<sup>b</sup> Decesele au fost de asemenea incluse ca SAE-uri și întreruperi din cauza AE-urilor. <sup>c</sup> Include evenimentele care au fost considerate legate de tratamentul de studiu după cum s-a evaluat de către investigator.

#### **Rezultate: Farmacocinetici (PK) și modelarea expunerii/răspunsului i) Rezumat al analizelor PK populației**

Un total de 2828 de mostre de concentrație serică de mirikizumab au fost luate de la 229 pacienți în timpul perioadelor de inducere, întreținere și extensie și au fost utilizate în analiza PK. Datele referitoare la concentrație au fost analizate utilizând metode PK populaționale. Un model bicompartimental cu absorbție de prim ordin pentru dozele de întreținere SC a fost considerat că descrie cel mai bine PK-urile mirikizumabului. Eliminările tipice estimate ale populației au fost de 0,023 L/oră (2,8% SD din estimat (SEE)), și variabilitatea aleatoare între pacienți în eliminarea aparentă a fost de 32% (% CV). Biodisponibilitatea SC estimată a fost de 42%.

Valorile tipice estimate ale populației pentru volumele central și periferic de distribuție și eliminare intercompartimentală au fost de 3,5 L, 1,4 L și 0,0064 L/oră, respectiv. Un total de 303 mostre (9%) au fost sub limita inferioară de cuantificare a testării mirikizumabului (100 ng/mL). Excluzându-le pe acestea, mostrele au fost comparate cu modelele de imputare standard sau de estimare condițională din modelarea PK, și nu a fost observat nici un impact asupra parametrilor PK estimați.

**Figura 1** prezintă concentrația serică medie de mirikizumab calculată utilizând valorile de eliminare ale pacientului individual estimate cu modelul PK, împreună cu o linie de referință care indică unde ar fi de așteptat să fie mediana concentrației medii pentru o doză fixată de 300-mg IV.

Modelul PK populațional a fost utilizat pentru a evalua impactul următoarelor covariate: vârstă, sex, BMI, greutate corporală, origine etnică, nivel de dozare, stare de fumat, locul de injectare, starea biologică anterioară, albumina la linia de bază, albumina variabilă în timp, CRP la linia de bază, calprotectina fecală la linia de bază, MMS la linia de bază, subscorul RB la linia de bază, extinderea bolii, o imunogenicitate (ADA +/-, TE-ADA +/-, titru ADA, ADA +/- neutralizant). Singurii factori care au fost considerați ca au un impact statistic semnificativ, au fost albumina variabilă în timp asupra eliminării și greutatea corporală pe volumul central de distribuție.

#### **ii) Rezumat al concentrațiilor observate în timpul perioadei de întreținere**

În grupul cu 200 de mg de mirikizumab SC Q4W, prima mostră a fost colectată la 2 până la 10 zile după prima doză, și toate mostrele ulterioare au fost colectate înainte de dozare și reprezintă astfel concentrațiile minime. Regimul Q4W a produs concentrații minime care au fost consistente pe întreaga perioadă de întreținere. Aceste concentrații minime au fost similare cu concentrațiile minime observate în grupul de inducere cu 200 de mg de mirikizumab IV în săptămâna 12 în perioada de inducere.

În grupul cu 200 de mg de mirikizumab SC Q12W, prima mostră a fost de asemenea colectată la 2 până la 10 zile după prima doză, și mostrele ulterioare au fost colectate la 4, 8 sau 12 săptămâni după dozare. Mostrele colectate în săptămânile 24, 48 și 72 au fost luate înainte de administrarea dozei și reprezintă concentrații minime. Majoritatea pacienților din acest grup de dozare au avut concentrații care

au fost sub limita de cuantificare (BQL) la minim. Acest lucru era de așteptat pe intervalului lung dintre doze. Regimul SC Q12W a produs un profil de concentrație mai intermitent decât regimul Q4W.

### **iii) Rezumat al datelor observate de răspuns la expunere**

**Figura 2** prezintă răspunsul clinic, remisia clinică, răspunsul endoscopic, și răspunsul simptomatic observate, versus mediana concentrației medii din fiecare grup de inducere. Expunerea a crescut într-o manieră proporțională cu doza. Media relațiilor de răspuns la expunere pentru obiectivele reprezentate grafic a urmat același tipar general, cu rate crescând între placebo și grupurile cu 50 de mg, și între grupurile cu 50 de mg și cu 200 de mg, dar apoi scăzând între grupurile cu 200 de mg și cu 600 de mg.

**Figura 3 și Figura 4** arată concentrațiile medii ale pacientului individual sau concentrațiile observate în săptămâna 12, grupate funcție de faptul dacă pacientul a obținut răspuns clinic sau remisie. Aceste reprezentări grafice arată că a existat o suprapunere semnificativă a concentrațiilor pacienților individuali la pacienții care au obținut răspuns sau remisie versus acei pacienți care nu au obținut aceste obiective. Reprezentările grafice arată de asemenea că eficacitatea mai scăzută observată la grupul cu 600 de mg nu a fost din cauza expunerii reduse la unii pacienți, deoarece pacienții din cohortele cu 50 de mg și cu 200 de mg au obținut răspuns clinic și remisie la expuneri similare cu, sau sub cea mai scăzută a pacienților individuali din grupul cu 600 de mg. Cele mai scăzute concentrații ale pacienților observate în săptămâna 12 din Tertila 1 și Tertila 2 din grupul cu 600 de mg care nu au obțin remisia, sunt similare cu concentrațiile pacienților care au obținut remisia din grupurile cu 50 de mg și cu 200 de mg.

### **iv) Rezumat al analizelor pe bază de model**

Relația între expunere și eficacitate a fost explorată utilizând MMS. Evaluarea directă a MMS asigură rezoluția relației expunere-eficacitate deoarece este o măsură care are mai multe niveluri în comparație cu răspunsul clinic binar și obiectivele de remisie. MMS a fost evaluat utilizând evaluarea modificării în raport cu linia de bază în săptămâna 12 în MMS și pacienții cu cea mai mare scădere în raport cu linia de bază în MMS sunt interpretați că au obținut cea mai bună eficacitate. În model au fost evaluate următoarele covariate: albumina la linia de bază, CRP la linia de bază, calprotectina fecală la linia de bază, starea tratamentului biologic anterior, extiderea bolii, MMS la linia de bază, subscorul SF la linia de bază, subscorul RB la linia de bază, ES la linia de bază, starea fumatului, greutatea corporală, și dacă pacientul a avut o ajustare a dozei pe bază de expunere.

Relația între expunerea la mirikizumab și reducerea MMS în săptămâna 12 indică faptul că dozele sub 300 mg pot conduce la o eficacitate scăzută, și o doză de 300 mg ar produce 91% din efectul maxim posibil cu mirikizumab. Mai mult, o doză de 300 mg este de așteptat să producă o mediană a concentrației medii care să acopere majoritatea expunerilor pacienților individuali care au fost observate la cohorta de 200 de mg din studiu (vezi **Figura 5**).

În perioada de întreținere, a fost observat un profil de concentrație mai consistent cu regimul de dozare Q4W, în comparație cu regimul Q12W, care a produs un profil de concentrație mai intermitent. Regimul Q4W a produs de asemenea concentrații minime care au fost similare cu concentrația minimă din săptămâna 12 produsă în grupul de inducere cu 200 de mg care a obținut cea mai bună eficacitate. Pacienții care au obținut răspuns clinic sau remisie clinică în săptămâna 52, au avut de asemenea tendința de a avea concentrații de întreținere mai ridicate. Aceste rezultate sugerează că un regim cu 200 de mg SC Q4W este mai probabil să furnizeze o eficacitate de întreținere mai bună decât un regim cu 200 de mg Q12W.

## **EXEMPLUL 2: STUDIU CLINIC PARTEA A**

### **Prezentare generală**

Acest studiu este un studiu multicentru, randomizat, dublu-mascat, cu ramuri paralele, controlat cu placebo, conceput pentru a evalua siguranța și eficacitatea mirikizumabului, comparativ cu placebo, pe o perioadă de inducere de 12 săptămâni. Populația de studiu include pacienții cu UC activă moderată până la severă care au un răspuns neadecvat, o pierdere a răspunsului, sau sunt intoleranți la terapia cu corticosteroizi sau cu imunomodulatoare pentru UC (denumiți „eșuați convențional” în acest studiu), și pe cei care au un răspuns neadecvat, o pierdere a răspunsului, sau sunt intoleranți la terapia biologică pentru UC (denumiți „eșuați biologic” în acest studiu). Pacienții care finalizează Partea A până în săptămâna 12, fie vor finaliza urmărirea post-tratament din cadrul Părții A, fie vor fi eligibili să participe la Partea B.

Pacienții care întrerup tratamentul înainte de evaluarea din săptămâna 12, sau cei care nu sunt capabili sau nu doresc să participe la Partea B, vor finaliza urmărirea post-tratament de 16 săptămâni după ultima lor vizită. Studiul cuprinde o perioadă de investigare de până la un maxim de 28 de zile, și o perioadă de terapie intravenoasă mascată de 12 săptămâni.

### **Obiective**

Obiectivul primar este de a testa ipoteza că mirikizumabul este superior placebo-ului în inducerea remisiei clinice în săptămâna 12 la pacienții cu colită ulcerativă (UC) moderată până la severă.

Obiectivele secundare includ următoarele:

- evaluarea eficacității tratamentului cu mirikizumab în comparație cu placebo în inducerea unui răspuns clinic în săptămâna 12;
- evaluarea eficacității tratamentului cu mirikizumab în comparație cu placebo în inducerea remisiei endoscopice în săptămâna 12;
- 5 • evaluarea eficacității tratamentului cu mirikizumab în comparație cu placebo în inducerea remisiei simptomatice în săptămânile 4 și 12;
- evaluarea eficacității tratamentului cu mirikizumab în comparație cu placebo în inducerea răspunsului clinic la populația eșuată biologic în săptămâna 12; și
- evaluarea timpului până la răspunsul simptomatic și a timpului până la remisia simptomatică.
- 10 Obiectivele au fost definite utilizând MMS. Endoscopiile sunt citite centralizat. Ratele de vindecare endoscopică sunt de asemenea determinate în săptămâna 12. Definițiile obiectivelor sunt după cum urmează:

• **Remisie clinică:** După ce s-au obținut următoarele subscoruri MMS: un subscor de sângerare rectală (RB) de 0, subscor de frecvență a scaunelor (SF) de 0 sau 1 (cu o scădere de  $\geq 1$  punct față de linia de bază), și subscor endoscopic (ES) de 0 sau 1 (excluzând friabilitatea).

• **Răspuns clinic:** După ce s-a obținut o scădere a subscorului Mayo în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 30\%$  față de linia de bază, fie cu o scădere a subscorului RB de  $\geq 1$  sau un subscor RB de 0 sau 1.

• **Remisie endoscopică:** După ce s-a obținut un ES Mayo de 0.

• **Vindecare endoscopică:** După ce s-a obținut un ES Mayo de 0 sau 1.

20 • **Remisie simptomatică:** SF= 0, sau SF = 1 cu o scădere de  $\geq 1$  punct față de linia de bază, și RB = 0.

• **Răspuns simptomatic:** cel puțin o scădere de 30% față de linia de bază în SF și RB compuse.

#### Metode

Acest studiu cuprinde o perioadă de investigare și o perioadă de inducere intravenoasă mascată de 25 12 săptămâni.

#### a) Perioada de investigare

Pacienții sunt evaluați pentru eligibilitate la studiu  $\leq 28$  zile înainte de vizita la linia de bază. La vizita la linia de bază, pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate sunt randomizați în mod egal în 1 până la 4 ramuri de tratament de inducere.

30 Pacienții eligibili sunt pacienți bărbați sau femei cu vârste de 18-80 ani în momentul investigării inițiale. Pacienții trebuie să aibă:

i) un diagnostic de UC stabilit cu o durată de  $\geq 3$  luni înainte de linia de bază (săptămână 0), care include dovezi endoscopice ale UC și un raport histopatologic care susține un diagnostic de UC;

35 ii) UC activă moderată până la severă, cum s-a definit printr-un scor Mayo modificat (MMS) de 4 până la 9 cu un subscor endoscopic (ES)  $\geq 2$ , cu endoscopia efectuată cu 10 zile înainte de linia de bază; iii) dovezi că UC se extinde proximal la rect (distal la joncțiunea rectosigmoidiană, care este situată la aproximativ 10-15 cm de marginea anală).

iv) documentație de:

40 a) o colonoscopie de supraveghere (efectuată în conformitate cu un standard local) cu 12 luni înainte de linia de bază pentru:

- pacienții cu pancolită cu durată  $> 8$  ani, sau
- pacienții cu colită stângă cu durată  $> 12$  ani, sau
- pacienții cu colangită sclerozantă primară.

SAU

45 b) la pacienții pentru care a) nu se aplică, supravegherea actualizată a cancerului colorectal (efectuată în conformitate cu un standard local). La discreția investigatorului, o colonoscopie (în locul unei sigmoidoscopii flexibile) poate fi efectuată ca endoscopie de investigare pentru acest studiu. Pacienții care nu au un raport colonoscopic disponibil în documentația sursă, vor avea o colonoscopie la investigare.

50 Pacienții pot primi un dozaj terapeutic din următoarele medicamente:

(a) compuși 5-ASA orali: dacă doza prescrisă a fost stabilă timp de cel puțin două săptămâni înainte de linia de bază;

(b) terapie cu corticosteroidul oral prednison  $\leq 20$  mg/zi sau echivalentă, sau cu tablete cu eliberare extinsă de budesonidă de 9 mg/zi [budesonidă MMX]); dacă doza prescrisă a fost stabilă timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de endoscopia de investigare; sau

55 (c) AZA, 6-MP și metotrexat: dacă acești imunomodulatori au fost prescriși la o doză stabilă timp de cel puțin 8 săptămâni înainte endoscopia de investigare.

**b) Perioada de inducere**

Acest studiu implică o comparație a administrării IV de mirikizumab versus placebo în timpul unei perioade de inducere de 12 săptămâni:

| Grup de tratament                 | Descriere                                                     |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Ramura de dozare 1 cu mirikizumab | 300 mg date ca o perfuzie intravenoasă (săptămânile 0, 4, 8)  |
| Control                           | Placebo dat ca o perfuzie intravenoasă (săptămânile, 0, 4, 8) |

Perfuzia IV de mirikizumab sau placebo va avea loc timp de cel puțin 30 minute.

- 5 Obiectivul primar este remisia clinică în săptămâna 12 (mirikizumab versus placebo). Remisia clinică este pe baza MMS.

MMS și scorul SF și RB compus, derivate din evaluarea scorului Mayo sunt utilizate pentru a determina obiectivele secundare majore.

**PARTEA B****10 Prezentare generală**

Partea B este un studiu multicentru, randomizat, dublu-mascat, controlat cu placebo, cu ramuri paralele care evaluează siguranța și eficacitatea a 200 mg de mirikizumab Q4W SC în menținerea răspunsului la tratament în săptămână 40 (care reprezintă, în combinație cu Partea A, 52 de săptămâni de terapie continuă). Populația de studiu include pacienți cu UC activă moderată până la severă care au finalizat

15 Partea A. Partea A include pacienții care au un răspuns inadecvat, o pierdere a răspunsului, sau sunt intoleranți la terapia convențională (nebiologică) pentru UC („eșuați convențional”), și pe cei care au un răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului, sau sunt intoleranți la terapia biologică pentru UC („eșuați biologic”).

- 20 Pacienții care au obținut răspuns clinic cu tratamentul cu mirikizumab mascat în timpul Părții A, sunt randomizați 2:1 la 200 mg de mirikizumab Q4W SC mascat sau la placebo mascat. Pacienții care au răspuns la placebo mascat în studiul lor de inducere, rămân pe placebo mascat în Partea B. Terapia de salvare cu etichetă-deschisă cu 300 mg mirikizumab Q4W intravenoase (IV) este administrată pentru 3 doze dacă pacienții își pierd răspunsul.

- 25 Pacienții care nu au obținut răspuns clinic nici cu mirikizumab mascat și nici cu placebo mascat în Partea A, primesc terapie de inducere extinsă cu etichetă-deschisă cu 300 mg mirikizumab Q4W IV administrat pentru 3 doze. Pacienții care obțin un răspuns clinic întârziat (definit utilizând linia de bază a studiului de inducere) primesc 200 mg mirikizumab Q4W SC cu etichetă-deschisă. Nerespondenții la studiul de inducere extinsă care nu obțin răspuns clinic în săptămâna 12 din Partea A sunt întrerupți din studiu.

**30 Obiective**

Obiectivul primar este de a testa ipoteza că mirikizumabul este superior placebo-ului în menținerea remisiei clinice în săptămâna 40 (săptămâna 52 a terapiei continue) printre pacienții induși în remisie clinică cu mirikizumab. Acest lucru implică determinarea proporției pacienților care au fost în remisie clinică în săptămâna 12 în Partea A și care sunt în remisie clinică în săptămâna 40, ceea ce înseamnă remisie clinică durabilă.

35

Obiectivele secundare includ următoarele:

- evaluarea eficacității mirikizumabului în comparație cu placebo în obținerea remisiei clinice în săptămâna 40 printre pacienții induși în răspuns clinic cu mirikizumab.
  - evaluarea eficacității mirikizumabului în comparație cu placebo asupra remisiei endoscopice în săptămâna 40 printre pacienții induși în răspuns clinic cu mirikizumab.
  - evaluarea eficacității mirikizumabului în comparație cu placebo în obținerea remisiei fără corticosteroizi fără intervenție chirurgicală printre pacienții induși în răspuns clinic cu mirikizumab și care primesc corticosteroizi la linia de bază de inducere.
  - evaluarea, în subgrupul pacienților la care agenții biologici au eșuat sau au cauzat intoleranță, remisii clinice în săptămâna 40 printre pacienții induși în răspuns clinic cu mirikizumab.
  - evaluarea, în subgrupul pacienților la care agenții biologici au eșuat sau au cauzat intoleranță, remisii endoscopice în săptămâna 40 printre pacienții induși în răspuns clinic cu mirikizumab.
  - evaluarea, în subgrupul pacienților la care agenții biologici au eșuat sau au cauzat intoleranță, remisii clinice în săptămâna 40 printre pacienții induși în remisie clinică cu mirikizumab.
  - evaluarea eficacității mirikizumabului în comparație cu placebo în obținerea remisiei fără corticosteroizi fără intervenție chirurgicală printre pacienții induși în remisie clinică cu mirikizumab și care primesc corticosteroizi la linia de bază de inducere.
- 50

Obiective sunt definite utilizând MMS. Endoscopiile sunt citite centralizat. Ratele de vindecare endoscopică sunt de asemenea determinate în săptămâna 52. Definițiile obiectivelor sunt după cum urmează:

- Remisie clinică: După ce s-au obținut următoarele subscoruri MMS: un subscor de sângerare rectală (RB) de 0, subscor al frecvenței scaunelor (SF) de 0 sau 1 (cu o scădere >1 punct față de linia de bază), și subscor endoscopic (ES) de 0 sau 1 (excluzând friabilitatea).
- Răspuns clinic: după ce s-a obținut o scădere a subscorului Mayo în 9 puncte de  $\geq 2$  puncte și  $\geq 30\%$  față de linia de bază, fie cu o scădere a subscorului RB de  $\geq 1$  sau un subscor RB de 0 sau 1.
- Remisie endoscopică: după ce s-a obținut un ES Mayo de 0.
- Vindecare endoscopică: după ce s-a obținut un ES Mayo de 0 sau 1.
- Remisie simptomatică: SF = 0, sau SF = 1 cu o scădere  $\geq 1$  punct față de linia de bază, și RB = 0.
- Răspuns simptomatic: cel puțin o scădere de 30% față de linia de bază în SF și RB compuse.
- Remisia fără corticosteroizi fără intervenție chirurgicală este definită ca: o Remisie clinică; și o Neutilizarea de corticosteroizi timp de  $\geq 12$  săptămâni înainte de evaluare

## 15 Metode

### Populație de pacienți

- Pacienții cu UC activă moderată până la severă care au finalizat Partea A și care îndeplinesc cerințele de eligibilitate, sunt înscriși în acest studiu. Studiul înscrie pacienții care obțin răspuns clinic sau remisie clinică cu dozarea cu mirikizumab mascat sau cu placebo mascat în Partea A, precum și pacienții care nu obțin răspuns clinic cu mirikizumab mascat sau cu placebo mascat în Partea A.

### Evaluări ale tratamentului

Evaluarea tratamentului în studiul de întreținere depinde dacă pacienții au răspuns la dozarea cu medicamentul de studiu din Partea A și dacă ei au experimentat o pierdere a răspunsului (LOR) în timpul acestui studiu după cum urmează:

#### 25 i) Respondenții la mirikizumab din Partea A

- Pacienții care obțin răspuns clinic cu mirikizumab mascat în Partea A sunt randomizați să primească 200 mg mirikizumab Q4W SC mascat sau placebo SC Q4W mascat (retragere randomizată) într-un raport de 2:1. Randomizarea este stratificată pentru a obține o comparabilitate între grupuri, pe baza stării de eșuare biologică (da sau nu), stării de inducere a remisiei (da sau nu), utilizării corticosteroizilor (da sau nu), și regiunii (America de Nord/Europa/Altele). Pacienții vor continua evaluarea tratamentului randomizat pentru restul Părții B în afară de cazul când ei dezvoltă LOR secundară.

Pierderea răspunsului (LOR) este definită ca:

- O creștere de  $\geq 2$  puncte față de linia de bază a Părții B în scorurile SF + RB compuse;
- scor SF + RB combinat de  $\geq 4$ , la 2 vizite consecutive ( $\geq 7$  zile distanță una de alta, și cu confirmarea testării negative a C. difficile); și
- confirmat de un subscor endoscopic citit centralizat (ES) de 2 sau 3.

- Dozarea SC este continuată în conformitate cu programul de dozare până când endoscopia determină dacă LOR este confirmată. Dacă LOR este confirmată pe baza endoscopiei în, sau după săptămâna 12 (și testarea toxinelor din scaun C. difficile este negativă), pacienții sunt salvați cu 300 mg de mirikizumab Q4W IV cu etichetă-deschisă pentru 3 doze. Prima doză IV de salvare poate fi administrată de îndată ce LOR este confirmată prin endoscopie citită centralizat, dacă au trecut  $\geq 7$  zile de la cea mai recentă doză SC. Dozele ulterioare vor fi administrate la fiecare 4 săptămâni pentru un total de 3 doze.

- Dacă endoscopia nu confirmă LOR secundară, pacienții continuă dozarea SC cu medicamentul de studiu, menținând intervalul de dozare programat. Dacă se continuă dozarea cu medicamentul de studiu, este efectuată o endoscopie suplimentară în săptămâna 40, la vizita de terminare timpurie (ETV) sau la vizita neprogramată (UV).

- Pacienții care, în opinia investigatorului, primesc beneficii clinice după finalizarea terapiei de salvare LOR (12 săptămâni după prima doză de salvare IV) sunt luați în considerare pentru înscrierea în Partea C a studiului de extensie pe termen lung, pentru a primi doze SC suplimentare. Odată ce terapia de salvare LOR IV este începută, nici o doză SC suplimentară nu mai este disponibilă în Partea B.

#### 50 ii) Respondenții la placebo din Partea A

- Pacienții care au obținut răspuns clinic cu placebo mascat în Partea A continuă să primească placebo mascat pe restul perioadei studiului de întreținere. Injecțiile SC cu placebo sunt administrate Q4W pentru a menține mascarea studiului. Dacă LOR este confirmată pe baza endoscopiei în, sau după săptămâna 12 (și testarea toxinelor din scaun C. difficile este negativă), pacienții sunt salvați cu mirikizumab 300 mg Q4W IV cu etichetă-deschisă pentru 3 doze. Aceleași evaluări și proceduri LOR ar trebui să fie efectuate cum s-a descris pentru respondenții la mirikizumab din Partea A.

#### iii) Nerespondenții la mirikizumab și placebo din Partea A

Pacienții care nu au obținut răspuns clinic la mirikizumab mascat sau la placebo mascat în Partea A, primesc terapie de inducere extinsă cu etichetă-deschisă cu 300 mg mirikizumab IV în săptămânile 0, 4, și 8, și suferă o endoscopie în săptămâna 12.

5 Pacienții care au obținut răspuns clinic întârziat (în comparație cu linia de bază a studiului de inducere) cu terapia de inducere extinsă cu mirikizumab în săptămâna 12, au primit ulterior 200 mg mirikizumab Q4W SC cu etichetă-deschisă începând din săptămâna 12. Pacienții continuă cu acest regim de dozare și suferă o endoscopie în săptămâna 40.

Pacienții care, în opinia investigatorului, primesc beneficii clinice, pot fi luați în considerare pentru înscrierea în Partea C a studiului de extensie pe termen lung pentru a primi doze SC suplimentare.

10 Pacienții care nu au obținut răspuns clinic la terapia de inducere extinsă IV cu mirikizumab în săptămâna 12, în comparație cu linia de bază de inducere, întrerup medicamentul de studiu și sunt supuși procedurilor pentru întreruperea timpurie a medicamentului de studiu, incluzând urmărirea post-tratament.

#### iv) Perioada de urmărire post-tratament

Pacienții vor fi supuși unei perioade de urmărire post-tratament de maxim 16 săptămâni:

- 15 • Pacienții care întrerup medicamentul de studiu cu ultima doză administrată IV se întorc pentru vizitele de urmărire post-tratament la 4 și 16 săptămâni după vizita de sfârșit de tratament.
- Pacienții care întrerup medicamentul de studiu cu ultima doză administrată SC se întorc pentru vizitele de urmărire post-tratament la 4 și 12 săptămâni după vizita de sfârșit de tratament.
- 20 • Pacienții care au intrat ulterior în Partea C a studiului de extensie pe termen lung nu au trebuit să finalizeze perioada de urmărire post-tratament.

### PARTEA C

#### Prezentare generală

25 Partea C este un studiu de extensie pe termen lung cu o singură ramură, ambulatoriu, cu etichetă-deschisă, multicentru, care evaluează eficacitatea și siguranța mirikizumabului la pacienții cu UC activă moderată până la severă care au participat la un studiu UC inițiator cu mirikizumab, incluzând, dar fără a se limita la, studiul descris în Exemplul 1 și Partea B.

#### Obiective

30 Obiectivul primar este de a evalua eficacitatea pe termen lung a mirikizumabului. Un obiectiv secundar este de a evalua efectul pe termen lung al terapiei cu mirikizumab asupra remisiei histologice (vindecare mucozală).

#### Metode

Pacienții din studiul din Exemplul 1 și Partea B sunt eligibili pentru înscrierea în Partea C.

#### Populația de pacienți

35 Studiul din Exemplul 1 este un studiu randomizat, dublu-mascat, controlat cu placebo care investighează eficacitatea și siguranța mirikizumabului la pacienții cu UC moderată până la severă. Studiul constă dintr-o perioadă de inducere dublu-mascată de 12 săptămâni, urmată fie de o perioadă de întreținere (de până la 144 săptămâni) sau fie de o perioadă de extensie (inducere de extensie de 12 săptămâni, până la întreținerea de extensie de 132 de săptămâni) pentru până la un total de 156 de săptămâni. Pacienții studiului eligibili pentru a fi luați în considerație pentru înscrierea în Partea C includ următoarele:

- 40 • Pacienții care au finalizat vizita de endoscopie din săptămâna 52 a perioadei de întreținere și evaluările la sfârșitul studiului/vizitei de terminare timpurie, sau
- Pacienții care au finalizat vizita de endoscopie din săptămâna 40 a perioadei de extensie și evaluările la sfârșitul studiului/vizitei de terminare timpurie.

45 În momentul ultimei sale vizite de studiu din Exemplul 1, un pacient poate primi mirikizumab mascat de 200 mg SC Q4W, mirikizumab mascat de 200 mg SC Q12W, placebo SC Q4W mascat, sau mirikizumab nemascat (etichetă-deschisă) de 200 mg SC Q4W. Pacienții care primesc placebo mascat SC la timpul ultimei lor vizite din studiul din Exemplul 1, vor primi mirikizumab pentru prima dată în Partea C.

50 Partea B este un studiu randomizat, dublu-mascat, controlat cu placebo care evaluează eficacitatea și siguranța mirikizumabului de 200 de mg administrat SC Q4W în menținerea răspunsului la tratament în săptămâna 40 (săptămâna 52 de terapie continuă) la pacienții cu UC activă moderată până la severă care au finalizat 12 săptămâni de tratament de inducere. Pacienții din Partea B eligibili pentru a fi luați în considerație pentru înscrierea în AMAP includ următoarele:

- 55 • Pacienții care au finalizat vizita din săptămâna 40 cu terapie cu mirikizumab SC mascat sau cu placebo fără să experimenteze pierderea răspunsului (LOR) în timpul Părții B;
- Pacienții care au finalizat vizita din săptămâna 40 cu mirikizumab SC cu etichetă-deschisă după ce au răspuns la reinducerea cu mirikizumab IV;

- Pacienții care au finalizat vizita de terminare timpurie a Părții B după ce au primit salvare IV pentru LOR și care au avut beneficii clinice în momentul ultimei lor vizite în Partea B.

Un pacient poate primi mirikizumab mascat de 200 mg SC Q4W, placebo mascat SC Q4W, mirikizumab cu etichetă-deschisă (nemascat) de 300 mg IV, sau mirikizumab cu etichetă-deschisă de 200 mg SC Q4W. Pacienții care au primit placebo mascat SC în momentul ultimei lor vizite în Partea B vor primi mirikizumab pentru prima dată în Partea C.

#### **Tratament de studiu**

Mirikizumabul de 200 mg este administrat subcutanat la fiecare 4 săptămâni. Pacienții primesc mirikizumab cu etichetă-deschisă în Partea C, indiferent dacă ei primesc mirikizumab mascat sau nemascat (cu etichetă-deschisă) sau placebo mascat când participarea lor la studiul inițial a luat sfârșit. În Partea C nu este disponibilă nici o salvare cu mirikizumab.

Endoscopia este efectuată în săptămâna 52 (Anul 1), săptămâna 100 (Anul 2), și săptămâna 160 (Anul 3) ale Părții C. Ultima endoscopie efectuată în studiul inițial poate fi utilizată ca linie de bază pentru Partea C. Pacienților din Partea C cărora nu li s-a efectuat o endoscopie în 8 luni din săptămâna 0 a Părții C, li s-a efectuat o endoscopie în săptămâna 0. Pacienții cu pancolită cu durată >8 ani, colită stângă cu durată >12 ani, sau cu colangită sclerozantă primară, necesită colonoscopie de supraveghere a cancerului colorectal pentru displazia și malignitatea asociate cu UC. Pacienții cu un istoric familial de cancer colorectal, istoric personal de risc crescut de cancer colorectal, cu vârsta >50 ani, sau cu alți factori de risc cunoscuți, necesită de asemenea colonoscopie pentru supravegherea cancerului colorectal.

#### **(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:**

- MARIANGELA ALLOCCA ET AL: "Evolving strategies and goals of treatment in ulcerative colitis", BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL GASTROENTEROLOGY, vol. 32-33, 1 February 2018 (2018-02-01), pages 1-2, XP055593398, US ISSN: 1521-6918, DOI: 10.1016/j.bpg.2018.07.001
- WO-A1-2010/062663
- HANAN EL-BASSAT ET AL: "Interleukin-23p19 expression in patients with ulcerative colitis and its relation to disease severity", ADVANCES IN DIGESTIVE MEDICINE, vol. 3, no. 3, 8 September 2015 (2015-09-08), pages 88-94, XP055593338, ISSN: 2351-9800, DOI: 10.1016/j.aidm.2015.04.002
- US-A1- 2007 009 526
- US-A1- 2012 282 269
- US-A1- 2017 002 060

#### **(57) Revendicări:**

**1.** Mirikizumab pentru utilizare în tratamentul colitei ulcerative (UC) moderată până la severă, în care tratamentul cuprinde:

a) administrarea a trei doze de inducere de mirikizumab pacientului la intervale de 4 săptămâni, în care fiecare doză de inducere cuprinde 300 mg de mirikizumab, și în care fiecare doză de inducere este administrată prin perfuzie intravenoasă; și

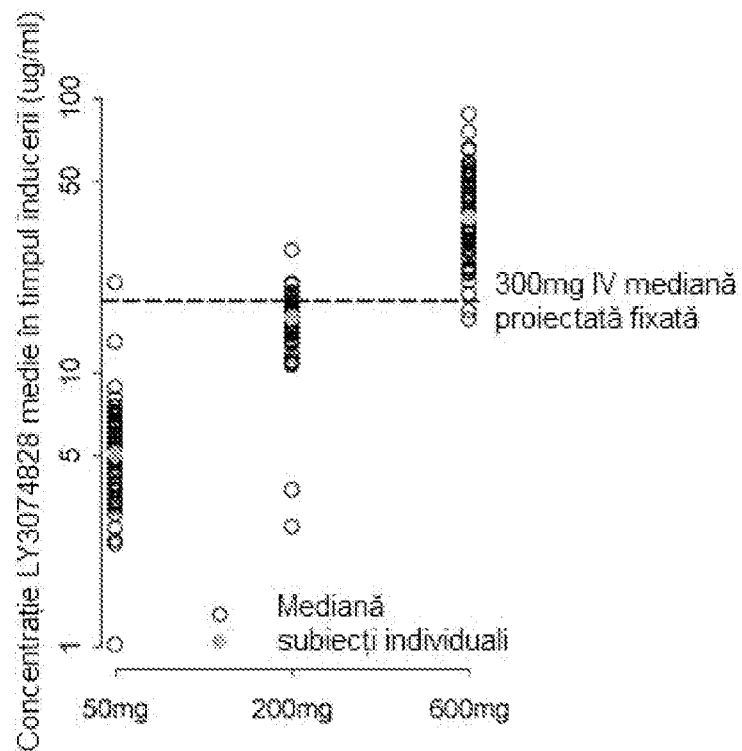
b) administrarea mai multor doze de întreținere de mirikizumab pacientului prin injecție subcutanată, în care prima doză de întreținere este administrată la 2 până la 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere, în care doza de întreținere cuprinde 200 mg de mirikizumab.

**2.** Mirikizumab pentru utilizare în tratamentul UC în conformitate cu revendicarea 1, în care pacientul este naiv biologic.

**3.** Mirikizumab pentru utilizare în tratamentul UC în conformitate cu revendicarea 1, în care pacientul are experiență biologică.

**4.** Mirikizumab pentru utilizare în tratamentul UC în conformitate cu revendicarea 1, în care pacientul este eşuat biologic sau eşuat convențional.

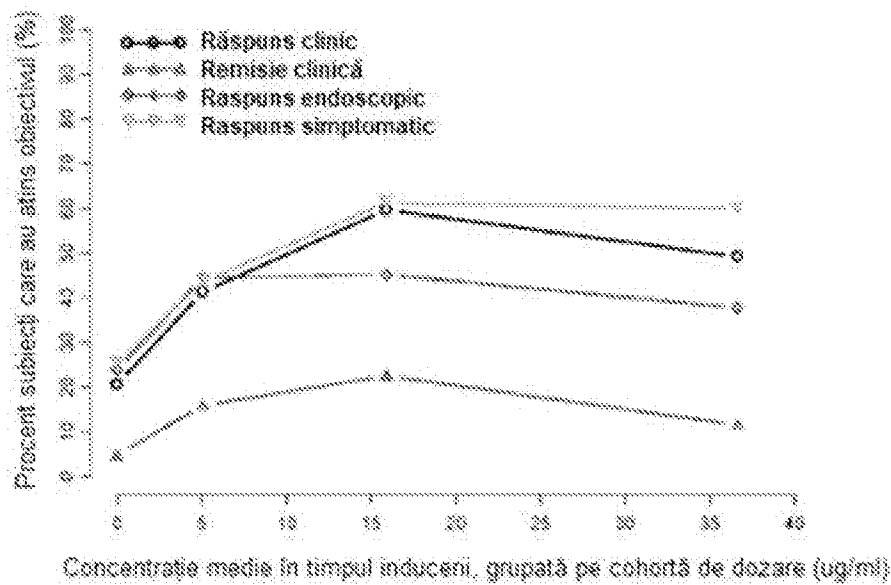
- 5.** Mirikizumab pentru utilizare în tratamentul UC în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 4, în care prima doză de întreținere este administrată la 4 până la 6 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere.
- 6.** Mirikizumab pentru utilizare în tratamentul UC în conformitate cu revendicarea 5, în care prima doză de întreținere este administrată la 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de inducere.
- 7.** Mirikizumab pentru utilizare în tratamentul UC în conformitate cu revendicarea 5, în care dozele de întreținere ulterioare sunt administrate la intervale de 4, 8 sau 12 săptămâni după administrarea primei doze de întreținere.



Abrevieri: IV = intravenos.

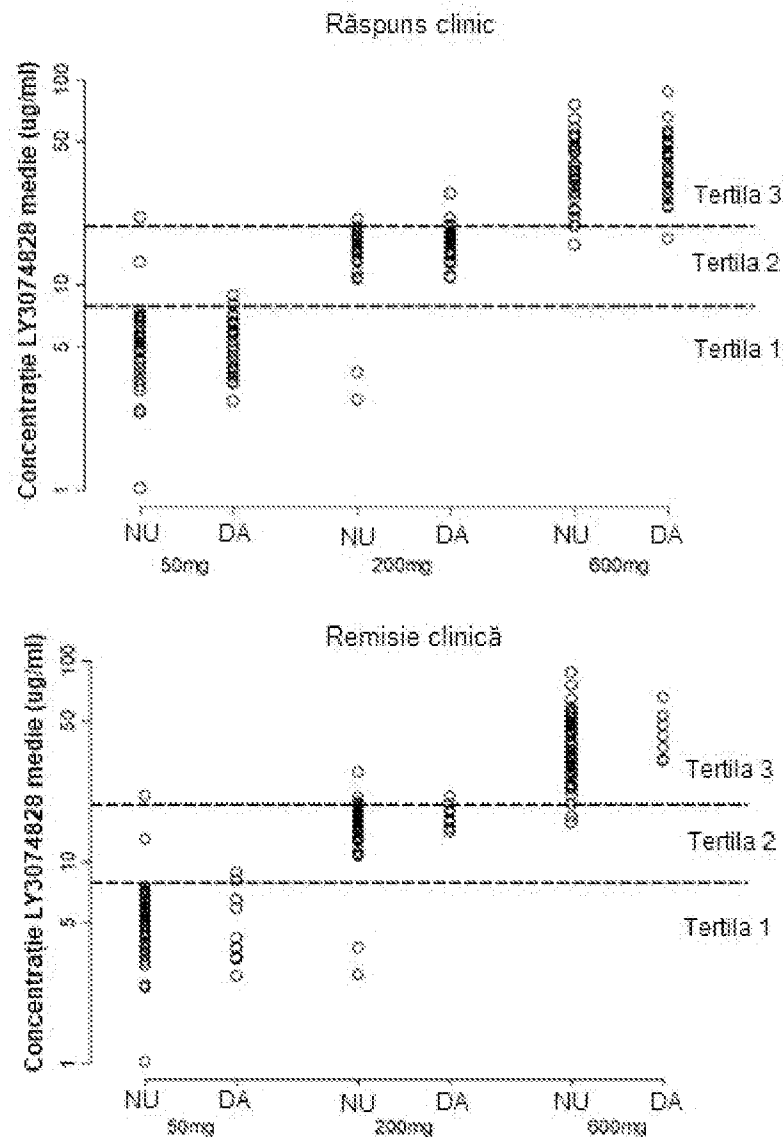
Notă: Linia întreruptă reprezintă unde se așteaptă ca concentrația medie mediană să fie pentru o doză IV fixă de 300 mg. Dozele medii globale din cohortele de 50 mg și 200 mg din timpul inducerii au fost de 100 mg și respectiv de 250 mg.

**Figura 1: Concentrații serice medii de mirikizumab estimate pe baza modelului PK populațional**



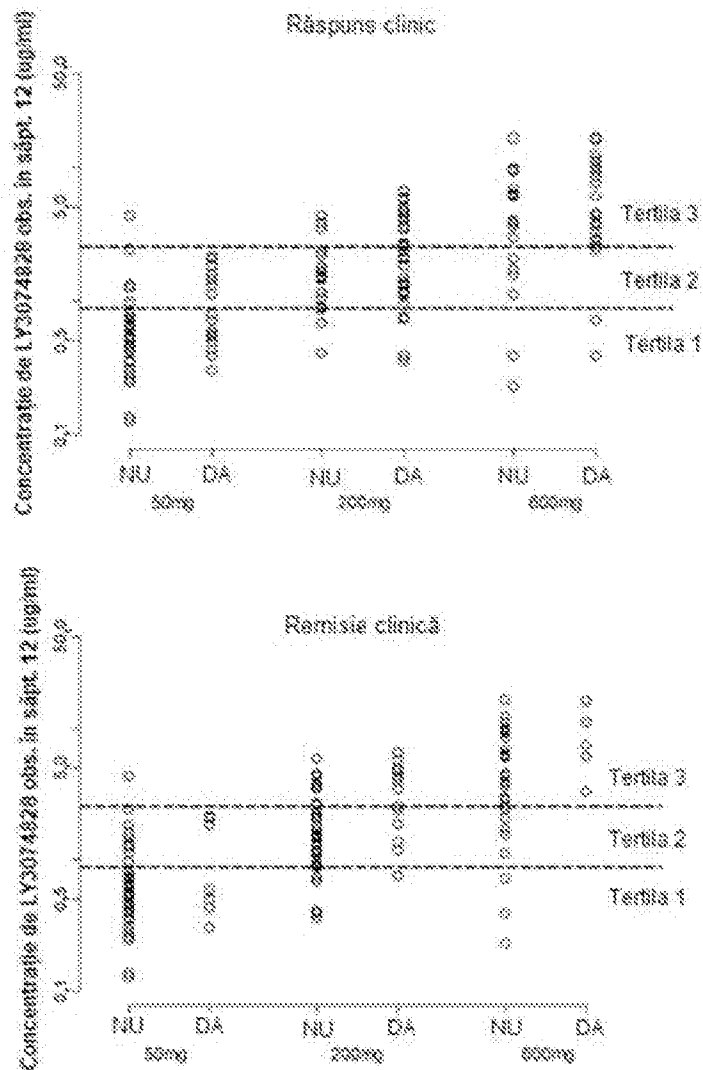
Notă: Punctele de concentrare sunt la mediana concentrației medii estimate cu modelul PK în grupurile cu placebo, 50 mg, 200 mg, și 500 mg de la stânga la dreapta.

Figura 2: Ratele în săptămâna 12 pt. obiectivele de inducere de interes în raport cu concentrația medie de mirikizumab din fiecare grup de dozare



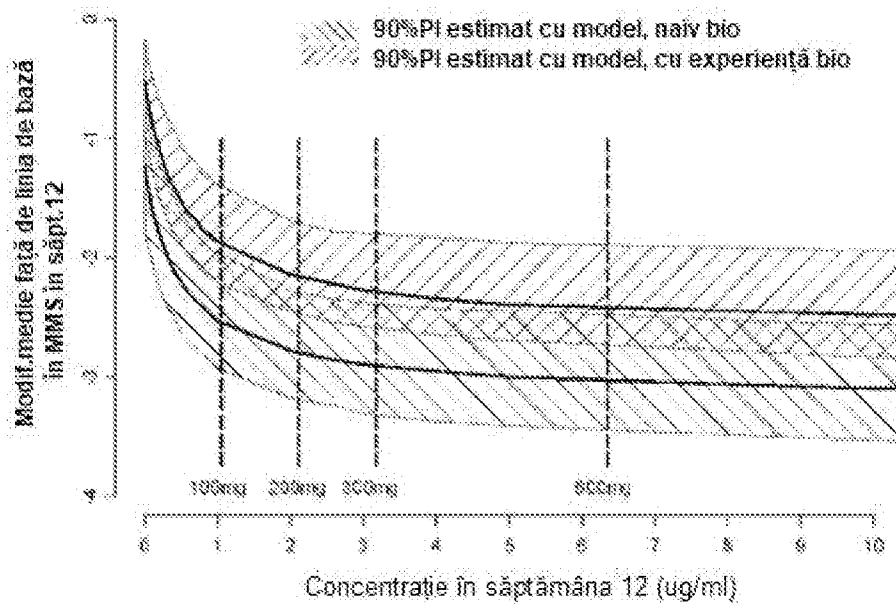
Notă: Ariile etichetate Tertila 1, 2, și 3 sunt tertilele concentrațiilor medii estimate ale modelului pentru pacienții care au primit LY3074828 (mirikizumab). Dozele medii globale în grupurile de 50 mg și 200 mg în timpul inducerii au fost de 100 mg și respectiv de 250 mg.

**Figura 3:** Concentrația de mirikizumab medie estimată cu modelul în timpul inducerii la pacienți pe baza stării răspunsului clinic (panoul de sus) sau a remisie clinice (panoul de jos)



Notă: Anile etichetate Tertila 1, 2, și 3 sunt tertilele concentrațiilor observate în săptămâna 12 pentru toți pacienții care au primit LY3074828 (mirikizumab). Dozele medii globale în grupurile de 50 mg și 200 mg în timpul inducerii au fost de 100 mg și respectiv de 250 mg.

Figura 4: Concentrația de mirikizumab observată în săptămâna 12 în timpul inducerii la pacienți pe baza stării răspunsului clinic (panoul de sus) sau a remisiei clinice (panoul de jos)



Abrevieri: PI = interval de proiecție; naiv bio = naiv biologic; cu experiență bio = cu experiență biologică

Notă: Intervalele de proiecție sunt pe baza simulării a 500 de studii replicate cu un  $N = 500$  fiecare pentru pacienții naivi bio și cu experiență bio. Liniiile verticale întrerupte reprezintă mediana așteptată pentru concentrațiile din săptămâna 12 pentru dozele IV fixate administrate Q4W.

Figura 5: Modificare în scorul Mayo modificat simulată cu model în săptămâna 12 versus concentrația de mirikizumab în săptămâna 12