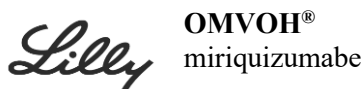


OMVOH[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Solução injetável– Frasco-ampola
20 mg/mL



APRESENTAÇÕES

OMVOH é apresentado na forma de solução para diluição para infusão, contendo 300 mg de miriquizumabe em 15 mL (20 mg/mL).

Cada embalagem contém 1 frasco-ampola de vidro transparente com 15 mL de solução. Frasco de uso único.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução contém 20 mg de miriquizumabe.

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Colite Ulcerativa:

OMVOH é indicado para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou que tenham sido intolerantes ao tratamento convencional ou a tratamento biológico.

Doença de Crohn:

OMVOH é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou que tenham sido intolerantes ao tratamento convencional ou a tratamento biológico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Colite Ulcerativa:

A segurança e eficácia de OMVOH foram avaliadas em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, um estudo de indução [UC-1 (NCT03518086)] e um estudo de manutenção [UC-2 (NCT03524092)], em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou que não toleraram qualquer um dos seguintes: corticosteroides, imunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina), terapia biológica (bloqueador de TNF, vedolizumabe) ou tofacitinibe. O estudo de indução intravenosa de 12 semanas (UC-1) foi seguido pelo estudo de manutenção subcutâneo com retirada randomizado de 40 semanas (UC-2) completando 52 semanas de terapia contínua. A avaliação da doença foi baseada no escore de Mayo modificado, que varia de 0 a 9 e tem três subpontuações que são pontuadas de 0 (normal) a 3 (mais grave): frequência de evacuação, sangramento retal e achados endoscópicos.

Estudo UC-1

Na população estudada em relação a eficácia primária do UC-1, 1.162 pacientes foram randomizados 3:1 na Semana 0 para receber 300 mg de OMVOH ou placebo por infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8. Pacientes que estavam em terapias concomitantes de colite ulcerativa antes da inscrição foram requeridos para continuar com doses estáveis de aminossalicilatos, agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato) e corticosteroides orais (prednisona $\leq$ 20 mg/dia ou equivalente, budesonida MMX 9 mg/dia, dipropionato de beclometasona 5 mg/dia). No período basal da indução, 39,9% dos

pacientes estavam recebendo corticosteroides orais, 24,1% estavam recebendo imunomoduladores e 74,3% estavam recebendo aminosalicilatos.

Da população estudada em relação a eficácia primária, 57,1% eram virgens de terapia biológica e inibidor de Janus Kinase (iJAK), 41,0% tinham falhado a pelo menos uma terapia biológica e 3,4% tinham falhado a um iJAK. Um adicional de 1,7% havia recebido anteriormente, mas não falhado, a uma terapia biológica ou a um iJAK.

A colite ulcerativa ativa moderada a grave foi definida no período basal do UC-1 (Semana 0) por um escore de Mayo modificado de 4 a 9, incluindo um subescore endoscópico de Mayo ≥ 2 . Um escore endoscópico de Mayo de 2 foi definido por um eritema acentuado, ausência de padrão vascular, friabilidade e erosões; e um escore de 3 foi definido por sangramento espontâneo e ulceração. No período basal do UC-1, os pacientes tinham um escore de Mayo modificado mediano de 7,0 e 53,2% tinham doença ativa grave (escore de Mayo modificado 7 a 9).

O desfecho primário do UC-1 foi remissão clínica na Semana 12. Os principais desfechos secundários foram remissão clínica alternativa, resposta clínica, melhora endoscópica, remissão sintomática, melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico e alteração média em relação ao período basal na gravidade da urgência para evacuar. Todos os desfechos estão definidos nas notas de rodapé da Tabela 1.

No UC-1, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH obteve remissão clínica, remissão clínica alternativa, resposta clínica, melhora endoscópica, remissão sintomática e melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico na Semana 12, em comparação com pacientes que receberam placebo (Tabela 1). Os pacientes que receberam OMVOH tiveram uma redução média significativamente maior em relação ao período basal até a Semana 12 na gravidade da urgência para evacuar em comparação com aqueles que receberam placebo (Tabela 1).

Na população de pacientes que tinham falhado a terapia biológica e iJAK, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH obteve resposta clínica na Semana 12, em comparação com pacientes que receberam placebo. Para pacientes virgens de terapia biológica e iJAK e pacientes que falharam anteriormente a uma ou mais terapia biológica ou iJAK, a eficácia observada de OMVOH foi maior do que a do placebo em todos os desfechos primários e secundários principais.

Tabela 1: Proporção de pacientes atingindo os desfechos de eficácia na Semana 12 do UC-1 n=1.162^a

	Placebo N=294		OMVOH N=868		Diferença de tratamento e IC 99,875% ^b
	N	%	N	%	
Remissão clínica ^c , Semana 12	39	13,3%	210	24,2%	11,1% (3,2%; 19,1%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	27/171	15,8%	152/492	30,9%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	10/118	8,5%	55/361	15,2%	
Remissão clínica alternativa ^g , Semana 12	43	14,6%	222	25,6%	11,1% (3,0%; 19,3%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	31/171	18,1%	160/492	32,5%	

Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	10/118	8,5%	59/361	16,3%	
Resposta clínica ^h , Semana 12	124	42,2%	551	63,5%	21,4% (10,8%; 32,0%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	86/171	50,3%	345/492	70,1%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	35/118	29,7%	197/361	54,6%	
Melhora endoscópica ⁱ , Semana 12	62	21,1%	315	36,3%	15,4% (6,3%; 24,5%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	48/171	28,1%	226/492	45,9%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	12/118	10,2%	85/361	23,5%	
Remissão sintomática ^j , Semana 4	38	12,9%	189	21,8%	9,2% (1,4%; 16,9%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	26/171	15,2%	120/492	24,4%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	10/118	8,5%	67/361	18,6%	
Remissão sintomática ^j , Semana 12	82	27,9%	395	45,5%	17,5% (7,5%; 27,6%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	57/171	33,3%	248/492	50,4%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	22/118	18,6%	139/361	38,5%	
Melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico ^k , Semana 12	41	13,9%	235	27,1%	13,4% (5,5%; 21,4%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	32/171	18,7%	176/492	35,8%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	8/118	6,8%	56/361	15,5%	
	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	
Gravidade da urgência para evacuar ^l , Semana 12	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47; -0,44) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	-2,08	0,174	-2,72	0,101	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	-0,95	0,227	-2,46	0,126	

^a Abreviações: IC = intervalo de confiança; SE = subescore endoscópico; IV = intravenoso; MMS = escore de Mayo modificado; SR = sangramento retal; FE = frequência de evacuação; UC = colite ulcerativa.

^b Diferença de tratamento ajustada (IC 99,875%).

^c A remissão clínica é baseada na MMS definida como um subescore de FE = 0, ou subescore de FE = 1 com uma diminuição de ≥ 1 ponto em relação ao período basal; e um subescore de SR = 0; e um SE = 0 ou 1 (excluindo friabilidade).

^d $p < 0,001$.

^e Cinco pacientes adicionais em placebo e 15 pacientes em OMVOH foram previamente expostos, mas não falharam a uma terapia biológica ou iJAK.

^f Falha à terapia biológica ou iJAK prévio é definida como perda de resposta, resposta inadequada ou intolerância a terapia biológica (bloqueador de TNF ou vedolizumabe) ou tofacitinibe.

^g A remissão clínica alternativa é baseada no MMS definido como um subescore de FE = 0 ou 1; e uma subescore de SR = 0; e um SE = 0 ou 1 (excluindo friabilidade).

^h A resposta clínica é definida como uma diminuição no MMS de ≥ 2 pontos com $\geq 30\%$ de diminuição em relação ao período basal e uma diminuição de ≥ 1 ponto no subescore de SR em relação ao período basal ou um subescore de SR de 0 ou 1.

ⁱ A melhora endoscópica é definida como um SE modificado = 0 (doença normal ou inativa) ou 1 (eritema, padrão vascular diminuído), excluindo friabilidade.

^j A remissão sintomática é definida como um subescore de FE = 0, ou FE = 1 com uma diminuição de >1 ponto em relação ao período basal e um subescore de SR = 0.

^k A melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico é definida como a obtenção de melhora endoscópica (SE = 0 ou 1, excluindo friabilidade) e melhora histológica (sistema de escore Geboes com infiltração de neutrófilos em $<5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações, ou tecido de granulação).

^l Gravidade da urgência para evacuar estimada pela alteração média dos mínimos quadrados em relação ao período basal na pontuação da Escala Numérica de Classificação de Urgência.

Gravidade da urgência para evacuar

Diminuições na gravidade da urgência para evacuar foram observadas já na Semana 2 em pacientes tratados com OMVOH em comparação com pacientes que receberam placebo. A gravidade da urgência para evacuar continuou a diminuir nos pacientes tratados com OMVOH em comparação com os pacientes que receberam placebo durante todo o período de indução.

Normalização endoscópica na Semana 12

A normalização endoscópica foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0. Na Semana 12 do UC-1, a normalização endoscópica foi obtida em 70/868 (8,1%) dos pacientes tratados com OMVOH em comparação com 14/294 (4,8%) dos pacientes que receberam placebo.

Subescores de sangramento retal e frequência de evacuação

Diminuições nos subescores de sangramento retal e de frequência de evacuação foram observadas já na Semana 2 em pacientes tratados com OMVOH em comparação com pacientes que receberam placebo. Os subescores de sangramento retal e frequência de evacuação continuaram melhorando em pacientes tratados com OMVOH em comparação com pacientes que receberam placebo durante todo o período de indução.

Estudo UC-2

O estudo de manutenção (UC-2) avaliou 544 pacientes que obtiveram resposta clínica na Semana 12 no Estudo UC-1. Esses pacientes foram randomizados 2:1 para receber 200 mg de OMVOH ou placebo por via subcutânea a cada 4 semanas por 40 semanas no Estudo UC-2, por 52 semanas de tratamento contínuo no UC-1 e UC-2. Os pacientes que estavam em terapias concomitantes para colite ulcerativa durante o UC-1 foram requeridos a continuar com doses estáveis de aminossalicilatos orais e agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato). Para o UC-2, os pacientes que estavam recebendo corticosteroides no período basal do UC-1 e que obtiveram resposta clínica no estudo UC-1 necessitaram de redução gradual do corticosteroide.

Entre os pacientes que obtiveram resposta clínica na Semana 12 no UC-1, o desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 40 (52 semanas de tratamento contínuo no UC-1 e UC-2). Entre os pacientes que obtiveram resposta clínica na Semana 12 no UC-1, os principais desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes em remissão clínica alternativa, melhora endoscópica, melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico associada a ausência de neutrófilos, remissão clínica livre de corticosteroide sem cirurgia e alteração média na gravidade da urgência para evacuar na Semana 40 em relação ao período basal de indução. Entre os pacientes que obtiveram remissão clínica na Semana 12 no UC-1, um desfecho secundário principal adicional foi a manutenção da remissão clínica na Semana 40 do UC-2. Todos os desfechos estão definidos nas notas de rodapé da Tabela 2.

No UC-2, entre os pacientes que obtiveram resposta clínica com o tratamento de indução com OMVOH, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH obteve remissão clínica, remissão clínica alternativa, melhora endoscópica, remissão livre de corticosteroide sem cirurgia e melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico associada a ausência de neutrófilos na Semana 40, em comparação com pacientes que receberam

placebo. Entre os pacientes que obtiveram remissão clínica com o tratamento de indução com OMVOH, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH manteve a remissão clínica na Semana 40, em comparação com os pacientes que receberam placebo. Entre os pacientes que obtiveram resposta clínica com o tratamento de indução com OMVOH, os pacientes tratados com OMVOH demonstraram uma redução significativamente maior na gravidade da urgência para evacuar em comparação com os pacientes que receberam placebo em relação ao período basal do UC-1 até a Semana 40 do UC-2.

No UC-2, a eficácia observada na Semana 40 de OMVOH foi maior do que a do placebo em todos os desfechos primários e secundários principais para pacientes virgens de terapia biológica e iJAK e pacientes que falharam anteriormente a uma ou mais terapia biológica ou iJAK.

Tabela 2: Proporção de pacientes atingindo os desfechos de eficácia na Semana 40 do UC-2 (52 semanas de tratamento contínuo no UC-1 e UC-2)^a

	Placebo ^b SC a cada 4 semanas N=179		OMVOH SC 200 mg a cada 4 semanas N=365		Diferença de tratamento e IC 95% ^c
	N	%	N	%	
Remissão clínica ^{d, e}	45	25,1%	182	49,9%	23,2% (15,2%; 31,2%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	35/114	30,7%	118/229	51,5%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	10/64	15,6%	59/128	46,1%	
Remissão clínica alternativa ^{d, i}	47	26,3%	189	51,8%	24,1% (16,0%; 32,2%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	37/114	32,5%	124/229	54,1%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	10/64	15,6%	60/128	46,9%	
Melhora endoscópica ^{d, j}	52	29,1%	214	58,6%	28,5% (20,2%; 36,8%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	39/114	34,2%	143/229	62,4%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	13/64	20,3%	65/128	50,8%	
Manutenção da remissão clínica ^{e, k}	24/65	36,9%	91/143	63,6%	24,8% (10,4%; 39,2%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	22/47	46,8%	65/104	62,5%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	2/18	11,1%	24/36	66,7%	
Remissão livre de corticosteroide ^{d, l}	39	21,8%	164	44,9%	21,3% (13,5%; 29,1%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	30/114	26,3%	107/229	46,7%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	9/64	14,1%	52/128	40,6%	

Melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico associada a ausência de neutrófilos ^{d, m}	39	21,8%	158	43,3%	19,9% (12,1%; 27,6%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	30/114	26,3%	108/229	47,2%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	9/64	14,1%	46/128	35,9%	
	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	
Gravidade da urgência para evacuar ^{d, n}	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51; -0,61) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	-2,69	0,233	-3,82	0,153	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	-2,66	0,346	-3,60	0,288	

^a Abreviações: IC = intervalo de confiança; SE = subescore endoscópico; MMS = escore de Mayo modificado; SR = sangramento retal; SC = subcutâneo; FE = frequência de evacuação.

^b O braço placebo inclui aqueles pacientes que receberam OMVOH durante o estudo de indução (UC-1) e foram randomizados para receber placebo até a Semana 40.

^c Diferença de tratamento ajustada (IC 95%).

^d Entre os pacientes que obtiveram resposta clínica com o tratamento de indução com OMVOH.

^e A remissão clínica é baseada no MMS definido como um subescore de FE = 0, ou subescore de FE = 1 com uma diminuição ≥ 1 ponto em relação ao período basal do UC-1; e um subescore de SR = 0; e um SE = 0 ou 1 (excluindo friabilidade).

^f $p < 0,001$.

^g Um paciente adicional em placebo e 8 pacientes em OMVOH foram previamente expostos, mas não falharam a uma terapia biológica ou iJAK.

^h Falha à terapia biológica ou iJAK prévio é definida como perda de resposta, resposta inadequada ou intolerância a terapia biológica (bloqueador de TNF ou vedolizumabe) ou tofacitinibe.

ⁱ A remissão clínica alternativa é baseada no MMS definido como um subescore de FE = 0 ou 1; e um subescore de SR = 0; e um SE = 0 ou 1 (excluindo friabilidade).

^j A melhora endoscópica é definida como um SE de Mayo modificado = 0 (doença normal ou inativa) ou 1 (eritema, padrão vascular diminuído), excluindo friabilidade.

^k Entre os pacientes que obtiveram remissão clínica na Semana 12 no UC-1 com tratamento de indução com OMVOH.

^l A remissão livre de corticosteroide é definida como remissão clínica na Semana 40; e remissão sintomática na Semana 28; e sem uso de corticosteroide por ≥ 12 semanas antes da Semana 40.

^m Melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico associada a ausência de neutrófilos é definida como melhora endoscópica (SE = 0 ou 1, excluindo friabilidade); e melhora histológica com resolução de neutrófilos da mucosa [sistema de escores Geboes com subescores de 0 para graus: 2b (neutrófilos da lâmina própria) e 3 (neutrófilos no epitélio) e 4 (destruição de criptas) e 5 (erosão ou ulceração)].

ⁿ Gravidade da urgência para evacuar estimada pela alteração média dos mínimos quadrados em relação ao período basal do UC-1 na pontuação da Escala Numérica de Classificação de Urgência.

Normalização endoscópica na Semana 40

A normalização da aparência endoscópica da mucosa foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0. Na Semana 40 do UC-2, a normalização endoscópica foi obtida em 81/365 (22,2%) dos pacientes tratados com OMVOH e em 24/179 (13,4%) dos pacientes do grupo placebo.

Manutenção estável da remissão sintomática

A manutenção estável da remissão sintomática foi definida como a proporção de pacientes em remissão sintomática por pelo menos 7 de 9 visitas da Semana 4 à Semana 36 e em remissão sintomática na Semana 40 entre os pacientes em remissão sintomática na Semana 12 do UC-1. Na Semana 40 do UC-2, a manutenção estável da remissão sintomática foi obtida em 184/264 (69,7%) dos pacientes tratados com OMVOH e em 43/112 (38,4%) dos pacientes no grupo placebo.

Indução prolongada de OMVOH

Os pacientes que não obtiveram resposta clínica 12 semanas após a indução com OMVOH no UC-1 não foram incluídos nas análises de eficácia primária para o UC-2. Esses pacientes foram elegíveis para receber 300 mg de OMVOH por infusão intravenosa nas Semanas 0, 4 e 8 do UC-2. Destes pacientes, 146/272 (53,7%) obtiveram resposta clínica na Semana 12 (24 semanas após a primeira dose de indução) e foram elegíveis para receber 200 mg de OMVOH por via subcutânea a cada 4 semanas durante o UC-2. Na Semana 40, dos pacientes que obtiveram resposta clínica após a indução prolongada, houve 52/144 (36,1%) pacientes que obtiveram remissão clínica e 104/144 (72,2%) pacientes que mantiveram resposta clínica.

Recuperação da eficácia após perda de resposta à manutenção de OMVOH

Pacientes no UC-2 que foram re-randomizados para receber 200 mg de OMVOH ou placebo por via subcutânea a cada 4 semanas e que apresentaram perda de resposta, foram elegíveis para receber 3 doses de 300 mg de infusão intravenosa de OMVOH, administradas a cada 4 semanas (referido como dosagem de resgate). Dos pacientes atribuídos ao tratamento de manutenção com OMVOH que perderam resposta, 7/19 (36,8%) obtiveram remissão sintomática e 12/19 (63,2%) obtiveram resposta dos sintomas, após 12 semanas de dosagem de resgate. Os pacientes que tiveram benefício terapêutico após a dosagem de resgate foram capazes de retomar a dosagem de manutenção de OMVOH.

Doença de Crohn:

A eficácia e segurança de OMVOH foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e comparador ativo denominado VIVID-1, para tratar pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave ativa que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, imunomoduladores (por exemplo, azatioprina, 6-mercaptopurina) ou um tratamento biológico (por exemplo, antagonista do TNF α ou antagonista do receptor de integrina). Este estudo incluiu um período de indução com infusão intravenosa de OMVOH de 12 semanas, seguido por um período de manutenção com aplicação subcutânea de 40 semanas. Este estudo também incluiu um braço comparador de ustekinumabe nos períodos de indução e manutenção. O estudo VIVID-1 excluiu mulheres grávidas ou lactantes, pacientes com infecções ativas graves (incluindo tuberculose não tratada), pacientes com cirurgia abdominal recente, pacientes com neoplasias malignas atuais ou recentes e pacientes com condições sistêmicas graves não controladas, neuropsiquiátricas ou relacionadas a transplante. A segurança e a eficácia do OMVOH não foram estabelecidas nessas populações.

Estudo VIVID-1

No estudo VIVID-1, a eficácia foi avaliada em 1.065 pacientes que foram randomizados na proporção de 6:3:2 para receber OMVOH 900 mg por infusão intravenosa (IV) na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, seguido por uma dose de manutenção de 300 mg por injeção subcutânea (SC) na Semana 12 e depois a cada 4 semanas (Q4W) por 40 semanas; ou ustekinumabe aproximadamente 6 mg/kg por administração IV na Semana 0 seguido por administração SC de 90 mg a cada 8 semanas (Q8W) a partir da Semana 8; ou placebo. Pacientes randomizados para placebo no período basal que alcançaram resposta clínica conforme Desfecho Reportado pelo Paciente (PRO, do inglês *Patient-Reported Outcome*) na Semana 12 (definido como pelo menos uma diminuição de 30% na frequência de fezes (FF) e/ou dor abdominal (DA) com nenhuma pontuação pior do que o período basal) permaneceram no placebo. Pacientes randomizados para placebo no período basal que não alcançaram resposta clínica conforme PRO na Semana 12 receberam OMVOH 900 mg por infusão IV na Semana 12, Semana 16 e Semana 20, seguido por uma dose de manutenção de 300 mg Q4W SC na Semana 24 até a Semana 48.

A atividade da doença no período basal foi avaliada por (1) a média diária não ponderada de FF (2), a média diária não ponderada de DA (variando de 0 a 3) e (3) Pontuação Endoscópica Simples para doença de Crohn (SES-CD, do inglês *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) (variando de 0 a 56).

Doença de Crohn ativa moderada a grave foi definida por FF ≥ 4 e/ou DA ≥ 2 e SES-CD ≥ 7 (leitura central) para pacientes com doença ileal-colônica e doença colônica isolada ou ≥ 4 para pacientes com doença ileal isolada. No período basal, os pacientes tinham uma FF mediana de 6, DA de 2 e SES-CD de 12.

Os pacientes tinham uma idade média de 36 anos (variação de 18 a 76 anos); 45% eram mulheres; e 72% se identificaram como brancos, 25% como asiáticos, 2% como negros e 1% como outro grupo racial. Os pacientes foram autorizados a usar doses estáveis de corticosteroides, imunomoduladores (por exemplo, 6-mercaptopurina, azatioprina ou metotrexato) e/ou aminossalicilatos. No período basal, 31% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais, 27% estavam recebendo imunomoduladores e 44% estavam recebendo aminossalicilatos.

No período basal, 49% tiveram perda de resposta, resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias biológicas (falha biológica anterior).

Os desfechos co-primários foram (1) resposta clínica conforme PRO na Semana 12 e resposta endoscópica na Semana 52 versus placebo e (2) resposta clínica conforme PRO na Semana 12 e remissão clínica conforme Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI, do inglês *Crohn's Disease Activity Index*) na Semana 52; os resultados para os desfechos co-primários e os principais desfechos secundários na Semana 52 versus placebo são fornecidos na Tabela 3. Os principais desfechos secundários na Semana 12 versus placebo são fornecidos na Tabela 4.

Tabela 3. Proporção de pacientes com doença de Crohn que atingiram os desfechos de eficácia no estudo VIVID-1 na Semana 52

	Placebo N=199		Aplicação SC OMVOH 300 mg ^a N=579		Diferença de tratamento para Placebo ^b (99,5% IC)
	n/N	%	n/N	%	
Desfechos co-primários					
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e resposta endoscópica ^d na Semana 52					
População total	18/199	9%	220/579	38%	29% ^c (21%, 37%)
Sem falha à terapia biológica prévia	12/102	12%	117/298	39%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	6/97	6%	103/281	37%	
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e remissão clínica conforme CDAI ^g na Semana 52					
População total	39/199	20%	263/579	45%	26% ^c (16%, 36%)
Sem falha à terapia biológica prévia	27/102	27%	141/298	47%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	12/97	12%	122/281	43%	

Desfechos adicionais					
Resposta endoscópica ^d na Semana 52					
População total	18/199 ^h	9%	280/579	48%	39% ^e (31%, 47%)
Sem falha à terapia biológica prévia	12/102 ^h	12 %	154/298	52%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	6/97 ^h	6%	126/281	45%	
Remissão clínica conforme CDAI ^h na Semana 52					
População total	39/199 ^h	20%	313/579	54%	35% ^e (25%, 44%)
Sem falha à terapia biológica prévia	27/102 ^h	27%	169/298	57%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	12/97 ^h	12%	144/281	51%	
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e remissão clínica conforme PRO ⁱ na Semana 52					
População total	39/199	20%	263/579	45%	26% ^e (16%, 36%)
Sem falha à terapia biológica prévia	28/102	28%	141/298	47%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	11/97	11%	122/281	43%	
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e remissão endoscópica ^j na Semana 52					
População total	8/199	4%	136/579	24%	19% ^e (13 %, 26 %)
Sem falha à terapia biológica prévia	6/102	6%	82/298	28%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	2/97	2%	54/281	19%	
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e remissão clínica livre de corticosteroide conforme CDAI ^{g, k} na Semana 52					
População total	37/199	19%	253/579	44%	25% ^e (15%, 35%)
Sem falha à terapia biológica prévia	25/102	25%	139/298	47%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	12/97	12%	114/281	41%	

Siglas: DA = dor abdominal; CDAI = Índice de Atividade da Doença de Crohn; IC = intervalo de confiança; PRO = 2 dos itens relatados pelo paciente no CDAI (FF e DA); SES-CD = Escore Endoscópico Simples para Doença de Crohn; FF = frequência de fezes.

^a Após receberem OMVOH 900 mg como uma infusão IV na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, os pacientes receberam OMVOH 300 mg como uma injeção SC na Semana 12 e a cada 4 semanas após isso por até 40 semanas adicionais.

^b Para os desfechos binários, a diferença de tratamento ajustada foi baseada no método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para covariáveis basais.

^c Resposta clínica conforme PRO é definida como uma redução de pelo menos 30% na FF e/ou DA e nenhuma pontuação pior do que o período basal.

^d Resposta endoscópica é definida como uma redução de $\geq 50\%$ em relação ao basal na pontuação total do SES-CD, baseada na leitura central.

^e $p < 0,000001$.

^f Falha à terapia biológica prévia inclui perda de resposta, resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias biológicas (por exemplo, antagonista de $TNF\alpha$ ou antagonista de receptor de integrina).

^g Remissão clínica conforme CDAI é definida como pontuação total do CDAI < 150 .

^h O tamanho da amostra do placebo inclui todos os pacientes randomizados para placebo no período basal. Os pacientes do placebo que não alcançaram resposta clínica conforme PRO na Semana 12 foram considerados não respondedores na Semana 52.

ⁱ Remissão clínica conforme PRO é definida como $FF \leq 3$ e não pior do que o basal (de acordo com a Categoria 6 ou 7 da Escala de Bristol) e $DA \leq 1$ e não pior do que o basal.

^j Remissão endoscópica é definida como pontuação total do SES-CD ≤ 4 e pelo menos uma redução de 2 pontos em relação ao basal e nenhuma subpontuação > 1 em qualquer variável individual, baseada na leitura central.

^k Livre de corticosteroides é definido como pacientes que ficaram livres de corticosteroides da Semana 40 à Semana 52.

Remissão da urgência para evacuar

A remissão da urgência para evacuar foi avaliada durante o VIVID-1 com uma escala numérica de avaliação (NRS, do inglês *numeric rating scale*) de urgência de 0 a 10. Uma proporção maior de pacientes com uma pontuação média semanal de urgência NRS no período basal ≥ 3 tratados com OMVOH em comparação com placebo alcançou resposta clínica conforme PRO na Semana 12 e uma pontuação média semanal de urgência NRS ≤ 2 na Semana 52 (33% versus 11%).

Tabela 4. Proporção de pacientes com doença de Crohn que atingiram os desfechos de eficácia no VIVID-1 na Semana 12

Desfecho	Placebo N=199		Infusão IV ^a OMVOH 900 mg N=579		Diferença de tratamento para Placebo ^b (99,5% IC)
	n/N	%	n/N	%	
Resposta clínica por PRO ^c					
População total	103/199	52%	409/579	71%	19% ^c (8%, 30%)
Sem falha à terapia biológica prévia	59/102	58%	205/298	69%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	44/97	45%	204/281	73%	
Remissão clínica por CDAI ^g					
População total	50/199	25%	218/579	38%	12% ^h (2%, 23%)
Sem falha à terapia biológica prévia	26/102	25%	118/298	40%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	24/97	25%	100/281	36%	

Resposta endoscópica ^d					
População total	25/199	13%	188/579	32%	20% ^e (11%, 28%)
Sem falha à terapia biológica prévia	17/102	17%	113/298	38%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	8/97	8%	75/281	27%	
Remissão endoscópica ⁱ					
População total	14/199	7%	102/579	18%	11% ^h (4%, 17%)
Sem falha à terapia biológica prévia	12/102	12%	65/298	22%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	2/97	2%	37/281	13%	
Mudança em relação ao período basal no FACIT-fadiga ^k					
	MMQ	EP	MMQ	EP	
População total	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^h (1,2; 5,2)
Sem falha à terapia biológica prévia	4,0	0,86	6,7	0,51	
Falha à terapia biológica prévia ^f	1,2	0,85	5,0	0,50	

Abreviações: FACIT-fadiga= Avaliação Funcional de Terapia de Doenças Crônicas – Fadiga (do inglês, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue*); MMQ= Média dos Mínimos Quadrados; EP = Erro Padrão; outros, ver Tabela 3 acima.

^a Semanas 0, 4, 8.

^b ver Tabela 3. Além disso, ver rodapé k.

c, d, e, f, g, j ver Tabela 3.

^h valor-p <0,005.

^k Para a mudança do período basal na FACIT-fadiga, as médias dos mínimos quadrados e a diferença de tratamento foram baseadas em um modelo de ANCOVA ajustado para a FACIT-fadiga basal e outras covariáveis. No período basal, os valores médios de FACIT-fadiga foram semelhantes entre os grupos de tratamento e variaram de 32,3 a 31,5.

Melhorias na remissão clínica conforme CDAI foram observadas já na quarta semana em uma proporção maior de pacientes tratados com OMVOH em comparação com placebo.

Reduções na dor abdominal foram observadas já na Semana 4 e na frequência de evacuações já na Semana 6 em pacientes tratados com OMVOH em comparação com placebo.

O perfil de eficácia e segurança de OMVOH foi consistente entre os subgrupos, ou seja, idade, sexo, peso corporal, gravidade da atividade da doença no início do estudo e região. O tamanho do efeito pode variar.

Braço comparador ativo

VIVID-1 incluiu um braço comparador ativo. Na Semana 52, OMVOH demonstrou não inferioridade (margem pré-especificada de -10%) em relação a ustequinumabe na remissão clínica conforme CDAI. Comparações adicionais para superioridade em relação a ustequinumabe na Semana 52 incluíram resposta endoscópica (OMVOH 48%; ustequinumabe 46%), remissão endoscópica (OMVOH 28%; ustequinumabe 28%) e remissão clínica conforme CDAI (OMVOH 54%; ustequinumabe 48%). Nenhuma das diferenças observadas nestes desfechos foi

estatisticamente significativa. OMVOH demonstrou melhorias significativamente maiores a partir do início do estudo na calprotectina fecal (FCP) e na proteína C-reativa (PCR) em comparação com uestequinumabe na Semana 52.

Desfecho histológico

VIVID-1 avaliou sistematicamente os dados histológicos como um indicador objetivo adicional do efeito anti-inflamatório e preditor de efeito sustentado. Resposta histológica foi definida como ausência de neutrófilos no epitélio e ausência de dano epitelial, erosões e ulcerações; ou diminuição de pelo menos 50% a partir do início do estudo de qualquer um dos índices ativos *Robarts Histopathology Index* (RHI) ou *Global Histologic Disease Activity Score* (GHAS) em todos os segmentos intestinais. A proporção de pacientes em uso de OMVOH que atingiu o desfecho composto de resposta clínica conforme PRO na Semana 12 e resposta histológica na Semana 52 foi de 44,4% em comparação com os pacientes no grupo placebo (16,1%; $p < 0,000001$). A proporção de pacientes em uso de OMVOH que atingiram o desfecho de tratamento contínuo de resposta histológica na Semana 52 foi de 58,2% em comparação com os pacientes no grupo uestequinumabe (48,8%; $p = 0,00752$).

Resolução de manifestações extra-intestinais (EIMs, do inglês resolution of extra-intestinal manifestations)

Entre os pacientes com EIMs no início do estudo, a resolução de EIMs na Semana 52 (e a obtenção de resposta clínica conforme PRO na Semana 12) foi observada em uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH (43,2%) em comparação com placebo (14,6%).

Qualidade de vida relacionada à saúde

Na Semana 12, foram observadas melhorias maiores com OMVOH comparado ao placebo no escore total do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), todos os domínios do IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social), *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) Escore Resumo de Componente Físico e Mental e FACIT-Fadiga. Essas melhorias foram mantidas na Semana 52. Para o *Work Productivity and Activity Impairment CD* (WPAI-CD), foram observadas maiores reduções no tempo de trabalho perdido, prejuízo no trabalho, prejuízo geral no trabalho e prejuízo na atividade com OMVOH em comparação com placebo na Semana 12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Miriquizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado, anti-interleucina-23, que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade p19 da citocina IL-23 humana e inibe sua interação com o receptor de IL-23. Não tem reatividade cruzada observada com outros membros da família de citocinas IL-12 (isto é, IL-12, IL-27 e IL-35).

A IL-23 é uma importante condutora da inflamação da mucosa na colite ulcerativa e na doença de Crohn e afeta a diferenciação, expansão e sobrevivência de subconjuntos de células T e subconjuntos de células imunes inatas, que representam fontes de citocinas pró-inflamatórias. Pesquisas em modelos animais mostraram que a deleção genética ou inibição farmacológica de IL-23p19 pode melhorar ou prevenir a inflamação intestinal.

Propriedades farmacodinâmicas

Os biomarcadores inflamatórios foram medidos nos estudos de fase 3 de colite ulcerativa e doença de Crohn. OMVOH, administrado por via intravenosa a cada 4 semanas (dosagem de indução), reduziu significativamente os níveis de calprotectina fecal e proteína C reativa por 12 semanas. Além disso, OMVOH administrado por via subcutânea a cada 4 semanas (dosagem de manutenção) manteve níveis significativamente reduzidos de calprotectina fecal e proteína C reativa por até 52 semanas.

O início do efeito terapêutico de OMVOH na colite ulcerativa e na doença de Crohn foi observado com redução significativa dos níveis de calprotectina fecal já na Semana 4.

Propriedades farmacocinéticas

OMVOH tem características farmacocinéticas típicas de um anticorpo monoclonal IgG4. Não houve acúmulo aparente na concentração sérica de miriquizumabe ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 4 semanas.

Colite ulcerativa: a $C_{\text{máx}}$ média (coeficiente de variação [CV%]) e a área sob a curva (AUC) após a dosagem de indução (300 mg a cada 4 semanas administrado por infusão intravenosa) em pacientes com colite ulcerativa foram 99,7 (22,7) $\mu\text{g/mL}$ e 538 (34,4) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$, respectivamente. A $C_{\text{máx}}$ média (CV%) e a AUC após a dosagem de manutenção (200 mg a cada 4 semanas por administração subcutânea) foram 10,1 (52,1) $\mu\text{g/mL}$ e 160 (57,6) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$, respectivamente.

Doença de Crohn: a $C_{\text{máx}}$ média (coeficiente de variação [CV%]) e a área sob a curva (AUC) após a dosagem de indução (900 mg a cada 4 semanas administrado por infusão intravenosa) em pacientes com doença de Crohn foram 332 (20,6) $\mu\text{g/mL}$ e 1.820 (38,1) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$, respectivamente. A $C_{\text{máx}}$ média e a AUC após a dosagem de manutenção (300 mg a cada 4 semanas por administração subcutânea) foram 13,6 (48,1) $\mu\text{g/mL}$ e 220 (55,9) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$, respectivamente.

Absorção: após a dosagem subcutânea de OMVOH, as concentrações séricas máximas foram alcançadas 3-7 dias após a dose com uma média geométrica (CV%) de biodisponibilidade absoluta de 44% (34%) para colite ulcerativa e 36,3% (31%) para doença de Crohn. O local da aplicação da injeção não influenciou significativamente a absorção de miriquizumabe.

Distribuição: a média geométrica do volume de distribuição total foi de 4,83 L (21%) em pacientes com colite ulcerativa e 4,40 L (14%) em pacientes com doença de Crohn.

Metabolismo/eliminação: miriquizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado e é esperado que seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas da mesma maneira que as IgGs endógenas.

Na análise farmacocinética populacional, em pacientes com colite ulcerativa, a média geométrica (CV%) do *clearance* foi de 0,0229 L/h (34%) e a média geométrica da meia-vida foi de aproximadamente 9,3 dias (40%). Em pacientes com doença de Crohn, a média geométrica (CV%) do *clearance* foi de 0,0202 L/h (38%) e a média geométrica (CV%) da meia-vida é de aproximadamente 9,3 dias (26%). O *clearance* é independente da dose.

Proporcionalidade da dose: OMVOH exibiu farmacocinética linear com aumento proporcional à dose na exposição em uma faixa de dose de 5 a 2.400 mg administrada por infusão intravenosa ou em uma faixa de dose de 120 a 400 mg administrada por injeção subcutânea em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn ou em voluntários saudáveis.

Populações especiais:

Idade, sexo, peso, raça, etnia: uma análise farmacocinética populacional mostrou que a idade, sexo, peso ou raça/etnia não tiveram um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de OMVOH em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Insuficiência renal ou hepática: não foram realizados estudos de farmacologia clínica específicos para avaliar os efeitos da insuficiência renal e da insuficiência hepática na farmacocinética de OMVOH.

Em pacientes com colite ulcerativa, a análise farmacocinética populacional mostrou que o *clearance* de creatinina (intervalo de 36,2 a 291 mL/min) ou de bilirrubina total (intervalo de 1,5 a 29 $\mu\text{mol/L}$) não afetou a farmacocinética de OMVOH.

Em pacientes com doença de Crohn, a análise farmacocinética populacional mostrou que o *clearance* de creatinina (intervalo de 26,5 a 269 mL/min) ou de bilirrubina total (intervalo de 1,5 a 36 µmol/L) não afetou a farmacocinética de OMVOH.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OMVOH é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a miriquizumabe ou a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações graves de hipersensibilidade: reações graves de hipersensibilidade incluindo anafilaxia podem ocorrer com a administração de OMVOH. Caso uma reação de hipersensibilidade grave ocorra, descontinue OMVOH imediatamente e inicie terapia apropriada.

Infecções: OMVOH pode aumentar o risco de infecção. O tratamento com OMVOH não deve ser iniciado em pacientes com infecção ativa clinicamente importante até que a infecção se resolva ou seja tratada adequadamente. Considere os riscos e benefícios do tratamento antes de iniciar o uso de OMVOH em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Instrua os pacientes a procurarem atendimento médico caso ocorram sinais ou sintomas de infecção aguda ou crônica clinicamente importantes. Caso uma infecção grave se desenvolva, considere descontinuação de OMVOH até que a infecção se resolva.

OMVOH não deve ser administrado em pacientes com tuberculose ativa. Considere tratamento antituberculose antes de começar a administração de OMVOH em pacientes com tuberculose latente.

Avaliação pré-tratamento para a tuberculose: antes de ser iniciado o tratamento, os pacientes devem ser avaliados quanto à infecção por tuberculose (TB). Os pacientes que receberem OMVOH devem ser monitorados para sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento. O tratamento anti-TB deve ser considerado antes de iniciar o tratamento com OMVOH em pacientes com história de TB latente ou de TB ativa nos quais não pode ser confirmado um tratamento adequado.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Elevações nas enzimas hepáticas: elevações de aminotransferases foram reportadas em pacientes recebendo OMVOH. Avalie as enzimas hepáticas conforme clinicamente indicado. Caso sejam observados aumentos na alanina aminotransferase (ALT) ou na aspartato aminotransferase (AST) e haja suspeita de lesão hepática associada ao medicamento, descontinue OMVOH até que este diagnóstico seja excluído. As enzimas hepáticas e a bilirrubina devem ser avaliadas no início e mensalmente durante a indução (incluindo o período de indução prolongada, se aplicável). Posteriormente, as enzimas hepáticas devem ser avaliadas conforme indicação clínica.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática conforme clinicamente indicado.

Imunizações: evite o uso de vacinas vivas atenuadas em pacientes tratados com OMVOH. Não há dados disponíveis para respostas às vacinas vivas atenuadas ou inativadas. Antes de iniciar o tratamento com OMVOH, deve ser considerada a conclusão de todas as vacinas apropriadas de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Sódio no tratamento de colite ulcerativa: este medicamento contém 60 mg de sódio por dose de 300 mg, equivalente a 3% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Se preparado com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), a quantidade de sódio fornecida pelo diluente de cloreto de sódio variará de 177 mg (para uma bolsa de 50 mL) a 885 mg (para uma bolsa de 250 mL), equivalente a 9-44% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS. Isto é adicional à quantidade aportada pelo medicamento.

Sódio no tratamento de doença de Crohn: este medicamento contém 180 mg de sódio por dose de 900 mg, equivalente a 9% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Se preparado com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), a quantidade de sódio fornecida pelo diluente de cloreto de sódio variará de 195 mg (para uma bolsa de 100 mL) a 726 mg (para uma bolsa de 250 mL), equivalente a 10-36% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS. Isto é adicional à quantidade aportada pelo medicamento.

Este medicamento contém 4 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Toxicologia não-clínica

Toxicidade geral: dados não-clínicos de macacos cinomolgos não revelaram perigos especiais para humanos baseados em estudos de toxicidade de dose repetida, avaliações de segurança farmacológica e estudos de toxicidade de desenvolvimento e reprodutiva realizados com OMVOH.

Carcinogênese/mutagênese: não foram conduzidos estudos não-clínicos para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico de OMVOH.

Comprometimento da fertilidade: não foram observados efeitos no peso dos órgãos ou efeitos histopatológicos no trato reprodutivo de macacos cinomolgos machos e fêmeas sexualmente maduros que receberam OMVOH uma vez por semana por 26 semanas, na dosagem de 100 mg/kg (no mínimo 20 vezes a dose humana de manutenção).

Uso durante a gestação, lactação e em pessoas com potencial reprodutivo

Uso durante a gravidez (categoria B): estudos de toxicidade de desenvolvimento em macacas grávidas não revelaram efeitos de desenvolvimento adversos para o feto ou para a criança. Não há dados suficientes em humanos para estabelecer a segurança de OMVOH durante a gravidez. OMVOH só deve ser utilizado durante a gestação se o benefício potencial justificar o risco potencial para a mãe e para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação: não se sabe se OMVOH é excretado no leite humano ou se é absorvido sistemicamente após a ingestão. Apenas administrar OMVOH em lactantes se o benefício potencial para a mãe justificar o potencial risco para a criança.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Uso em pessoas com potencial reprodutivo: não foi avaliado o efeito de OMVOH na fertilidade humana.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há efeitos conhecidos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas associados ao uso de OMVOH.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapias concomitantes

Em estudos de colite ulcerativa e doença de Crohn, o uso concomitante de corticosteroides ou imunomoduladores orais não interferiram na segurança de OMVOH.

Análises de dados de farmacocinética populacional indicaram que o *clearance* de miriquizumabe não foi impactado pela administração concomitante de 5-ASAs, corticosteroides ou imunomoduladores orais (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina e metotrexato) em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OMVOH deve ser armazenado sob refrigeração de 2°C a 8°C em sua embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Não agitar. O prazo de validade do medicamento nestas condições de armazenagem é de 24 meses.

OMVOH deve ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou solução injetável de dextrose/glicose 5%. Se a solução para infusão não for utilizada imediatamente, armazená-la sob refrigeração de 2°C a 8°C.

A solução para infusão diluída, preparada com cloreto de sódio 0,9% ou com dextrose/glicose 5%, deve ser administrada dentro de 48 horas, das quais não mais que 5 horas são permitidas em temperatura não refrigerada, que não exceda 25°C, a partir do momento que o frasco-ampola é perfurado.

Após preparo, manter entre 2°C e 8°C por até 48 horas ou a temperatura não refrigerada que não exceda 25°C por até 5 horas.

Não agite a solução diluída preparada na bolsa de infusão (inverta gentilmente a bolsa de infusão para misturar).

Não congele a solução diluída preparada na bolsa de infusão.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Solução para diluição para infusão (estéril), transparente a opalescente, incolor a levemente amarela, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose recomendada

Colite ulcerativa

O regime de dose recomendado de OMVOH para colite ulcerativa possui duas etapas:

1. Dosagem de indução de 300 mg de OMVOH por infusão intravenosa (apresentação frasco-ampola), durante pelo menos 30 minutos na Semana 0, Semana 4 e Semana 8.
2. Dosagem de manutenção de 200 mg de OMVOH por administração subcutânea (apresentação caneta aplicadora ou seringa preenchida) a cada 4 semanas, iniciando na Semana 12.

Avaliar os pacientes na Semana 12, após as dosagens de indução e, se houver resposta terapêutica adequada, faça a transição para a dosagem de manutenção. Se os pacientes não tiverem resposta terapêutica adequada na Semana 12, após as dosagens de indução, considere continuar a dose de 300 mg de OMVOH por infusão intravenosa nas Semanas 12, 16 e 20. Se o benefício terapêutico for alcançado com a terapia intravenosa adicional, os pacientes podem iniciar a dosagem de manutenção por administração subcutânea de OMVOH a cada 4 semanas, começando na Semana 24. Descontinuar OMVOH em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico na Semana 24.

Pacientes com perda de resposta terapêutica durante o tratamento de manutenção por administração subcutânea podem receber 300 mg de OMVOH por infusão intravenosa a cada 4 semanas, por um total de 3 doses (re-indução). Se o benefício clínico for obtido com esta terapia intravenosa adicional, os pacientes podem retomar a administração subcutânea a cada 4 semanas. A eficácia e a segurança da terapia de re-indução repetida não foram avaliadas.

Doença de Crohn:

O regime de dose recomendado de OMVOH para doença de Crohn possui duas etapas:

1. Dosagem de indução de 900 mg de OMVOH por infusão intravenosa (apresentação frasco-ampola), durante pelo menos 90 minutos na Semana 0, Semana 4 e Semana 8.
2. Dosagem de manutenção de 300 mg de OMVOH por administração subcutânea (apresentação caneta aplicadora ou seringa preenchida) a cada 4 semanas, iniciando na Semana 12.

Pacientes com perda de resposta terapêutica durante o tratamento de manutenção por administração subcutânea podem receber 900 mg de OMVOH por infusão intravenosa a cada 4 semanas, por um total de 3 doses (re-indução). Se o benefício clínico for obtido com esta terapia intravenosa adicional, os pacientes podem retomar a administração subcutânea a cada 4 semanas. A eficácia e a segurança da terapia de re-indução repetida não foram avaliadas.

Modo de administração: dosagem de indução – administração intravenosa

Diluição de OMVOH para o preparo da solução para infusão

1. Cada frasco é somente para uso único.
2. Prepare a solução para infusão utilizando técnica asséptica para garantir a esterilidade da solução preparada.
3. Inspeção o conteúdo do frasco. A solução deve ser transparente a opalescente, incolor a levemente amarela e livre de partículas visíveis.
4. Prepare a bolsa de infusão para o tratamento de colite ulcerativa ou doença de Crohn, como especificado abaixo. Note que há instruções únicas e volumes específicos para cada indicação.

Colite Ulcerativa: um frasco de 15 mL (300 mg)

Retire 15 mL do frasco de OMVOH (300 mg) utilizando uma agulha de tamanho apropriado (recomenda-se calibre de 18 a 21) e transfira para a bolsa de infusão. OMVOH deve ser diluído apenas em bolsas de infusão (tamanho da bolsa variando de 50 a 250 mL) contendo solução injetável de cloreto de sódio 0,9% OU solução injetável de dextrose/glicose 5%. Não dilua a solução para infusão com outras soluções ou co-infunda com outros eletrólitos ou medicamentos.

Doença de Crohn: três frascos de 15 mL, totalizando 45 mL (900 mg)

Primeiro, retire e descarte 45 mL de diluente da bolsa de infusão. Depois, retire 15 mL de cada um dos três frascos de OMVOH para obter um total de 45 mL (900 mg) e transfira para a bolsa de infusão, utilizando uma seringa e agulha de tamanho apropriado (recomenda-se uma agulha de calibre 18 a 21). OMVOH deve ser diluído somente em bolsas de infusão (tamanho da bolsa variando de 100-250 mL) contendo solução injetável de cloreto de sódio 0,9% OU solução injetável de dextrose/glicose 5%. Não dilua a solução para infusão com outras soluções ou co-infunda com outros eletrólitos ou medicamentos.

5. Inverta gentilmente a bolsa de infusão para misturar. Não agite a bolsa preparada.

Administração da solução de OMVOH

6. Conecte o conjunto de administração intravenosa (equipo de soro) à bolsa de infusão e prepare o equipo.
 - Para colite ulcerativa, administre a infusão por pelo menos 30 minutos.
 - Para doença de Crohn, administre a infusão por pelo menos 90 minutos.
7. Ao final da infusão, para assegurar a administração de uma dose completa, o equipo de soro deve ser lavado com solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou solução injetável de dextrose/glicose 5%. A lavagem deve ser administrada na mesma taxa de infusão utilizada para a administração de OMVOH. O tempo necessário para lavar a solução de OMVOH do equipo de soro é adicional ao tempo mínimo de infusão de 30 minutos (colite ulcerativa) ou 90 minutos (doença de Crohn).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

Tabela 5: Reações adversas ao medicamento de estudos controlados por placebo em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn

Classe de Sistemas e Órgãos Termo	Muito Comum ≥10%	Comum ≥1% e <10%	Incomum ≥0,1% e <1%
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração			
Reações no local da injeção ^a	X		
Reações no local da infusão ^b			X
Distúrbios do sistema imunitário			
Reação de hipersensibilidade relacionada à infusão			X
Infecções e infestações			
Infecções do trato respiratório superior ^c		X	
Herpes zóster			X
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Artralgia		X	
Investigações			
Alanina aminotransferase aumentada			X
Aspartato aminotransferase aumentada			X
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia		X	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Exantema ^d		X	

^a Reportado durante tratamento de manutenção de OMVOH.

^b Reportado durante tratamento de indução de OMVOH.

^c Inclui: sinusite aguda, COVID-19, nasofaringite, desconforto orofaríngeo, dor orofaríngea, faringite, rinite, sinusite, amigdalite, infecção no trato respiratório superior e infecção viral do trato respiratório superior.

^d Inclui: exantema, exantema macular, exantema maculopapular, exantema eritrodérmico e exantema urticariforme.

Imunogenicidade

Nos estudos de colite ulcerativa, com 12 meses de tratamento, até 23% dos pacientes tratados com OMVOH desenvolveram anticorpos antidroga, sendo a maioria de baixo título e com resultado positivo para atividade neutralizante. Em aproximadamente 2% dos indivíduos tratados com OMVOH, títulos de anticorpos mais altos foram associados a concentrações séricas de miriquizumabe mais baixas e resposta clínica reduzida.

No estudo de doença de Crohn, com 12 meses de tratamento, 12,7% dos pacientes tratados com OMVOH desenvolveram anticorpos antidroga, sendo a maioria de baixo título e com resultado positivo para atividade neutralizante. Não foi identificado efeito clinicamente significativo dos anticorpos antidroga na farmacocinética ou eficácia de OMVOH.

Nenhuma associação foi encontrada entre anticorpos antidroga e hipersensibilidade ou eventos relacionados à injeção, em estudos de colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem

ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de até 2.400 mg de OMVOH administrada por infusão intravenosa e de até 500 mg por administração subcutânea foram avaliadas em estudos clínicos sem uma toxicidade limitante de dose. Em caso de superdosagem, monitorar o paciente para sinais e sintomas de reações adversas e iniciar o tratamento sintomático apropriado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0206

Produzido por:

BSP Pharmaceuticals S.p.A - Latina Scalo - Itália

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

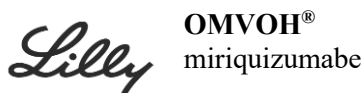
www.lilly.com.br

Uso restrito a estabelecimentos de saúde.

Venda sob prescrição.

OMVOH[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Solução injetável– Canetas aplicadoras
100 mg/mL + 200 mg/mL



APRESENTAÇÕES

OMVOH é apresentado na forma de solução injetável, contendo 100 mg de miriquizumabe em 1 mL (100 mg/mL).

Apresentação para colite ulcerativa: cada embalagem contém 1 caneta aplicadora de 2 mL cada.

Apresentação para doença de Crohn: cada embalagem contém 2 canetas aplicadoras, uma de 1 mL e uma de 2 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução contém 100 mg de miriquizumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloreto de sódio, manitol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Colite ulcerativa:

OMVOH é indicado para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou que tenham sido intolerantes ao tratamento convencional ou a tratamento biológico.

Doença de Crohn:

OMVOH é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou que tenham sido intolerantes ao tratamento convencional ou a tratamento biológico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Colite ulcerativa:

A segurança e eficácia de OMVOH foram avaliadas em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, um estudo de indução [UC-1 (NCT03518086)] e um estudo de manutenção [UC-2 (NCT03524092)], em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou que não toleraram qualquer um dos seguintes: corticosteroides, imunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina), terapia biológica (bloqueador de TNF, vedolizumabe) ou tofacitinibe. O estudo de indução intravenosa de 12 semanas (UC-1) foi seguido pelo estudo de manutenção subcutâneo com retirada randomizado de 40 semanas (UC-2) completando 52 semanas de terapia contínua. A avaliação da doença foi baseada no escore de Mayo modificado, que varia de 0 a 9 e tem três subpontuações que são pontuadas de 0 (normal) a 3 (mais grave): frequência de evacuação, sangramento retal e achados endoscópicos.

Estudo UC-1

Na população estudada em relação a eficácia primária do UC-1, 1.162 pacientes foram randomizados 3:1 na Semana 0 para receber 300 mg de OMVOH ou placebo por infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8. Pacientes que estavam em terapias concomitantes de colite ulcerativa antes da inscrição foram requeridos para continuar com doses

estáveis de aminossalicilatos, agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato) e corticosteroides orais (prednisona ≤ 20 mg/dia ou equivalente, budesonida MMX 9 mg/dia, dipropionato de beclometasona 5 mg/dia). No período basal da indução, 39,9% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais, 24,1% estavam recebendo imunomoduladores e 74,3% estavam recebendo aminossalicilatos.

Da população estudada em relação a eficácia primária, 57,1% eram virgens de terapia biológica e inibidor de Janus Kinase (iJAK), 41,0% tinham falhado a pelo menos uma terapia biológica e 3,4% tinham falhado a um iJAK. Um adicional de 1,7% havia recebido anteriormente, mas não falhado, a uma terapia biológica ou a um iJAK.

A colite ulcerativa ativa moderada a grave foi definida no período basal do UC-1 (Semana 0) por um escore de Mayo modificado de 4 a 9, incluindo um subescore endoscópico de Mayo ≥ 2 . Um escore endoscópico de Mayo de 2 foi definido por um eritema acentuado, ausência de padrão vascular, friabilidade e erosões; e um escore de 3 foi definido por sangramento espontâneo e ulceração. No período basal do UC-1, os pacientes tinham um escore de Mayo modificado mediano de 7,0 e 53,2% tinham doença ativa grave (escore de Mayo modificado 7 a 9).

O desfecho primário do UC-1 foi remissão clínica na Semana 12. Os principais desfechos secundários foram remissão clínica alternativa, resposta clínica, melhora endoscópica, remissão sintomática, melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico e alteração média em relação ao período basal na gravidade da urgência para evacuar. Todos os desfechos estão definidos nas notas de rodapé da Tabela 1.

No UC-1, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH obteve remissão clínica, remissão clínica alternativa, resposta clínica, melhora endoscópica, remissão sintomática e melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico na Semana 12, em comparação com pacientes que receberam placebo (Tabela 1). Os pacientes que receberam OMVOH tiveram uma redução média significativamente maior em relação ao período basal até a Semana 12 na gravidade da urgência para evacuar em comparação com aqueles que receberam placebo (Tabela 1).

Na população de pacientes que tinham falhado a terapia biológica e iJAK, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH obteve resposta clínica na Semana 12, em comparação com pacientes que receberam placebo. Para pacientes virgens de terapia biológica e iJAK e pacientes que falharam anteriormente a uma ou mais terapia biológica ou iJAK, a eficácia observada de OMVOH foi maior do que a do placebo em todos os desfechos primários e secundários principais.

Tabela 1: Proporção de pacientes atingindo os desfechos de eficácia na Semana 12 do UC-1 n=1.162^a

	Placebo N=294		OMVOH N=868		Diferença de tratamento e IC 99,875% ^b
	N	%	N	%	
Remissão clínica ^c , Semana 12	39	13,3%	210	24,2%	11,1% (3,2%; 19,1%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^c	27/171	15,8%	152/492	30,9%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	10/118	8,5%	55/361	15,2%	
Remissão clínica alternativa ^g , Semana 12	43	14,6%	222	25,6%	11,1% (3,0%; 19,3%) ^d

Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	31/171	18,1%	160/492	32,5%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	10/118	8,5%	59/361	16,3%	
Resposta clínica ^h , Semana 12	124	42,2%	551	63,5%	21,4% (10,8%; 32,0%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	86/171	50,3%	345/492	70,1%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	35/118	29,7%	197/361	54,6%	
Melhora endoscópica ⁱ , Semana 12	62	21,1%	315	36,3%	15,4% (6,3%; 24,5%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	48/171	28,1%	226/492	45,9%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	12/118	10,2%	85/361	23,5%	
Remissão sintomática ^j , Semana 4	38	12,9%	189	21,8%	9,2% (1,4%; 16,9%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	26/171	15,2%	120/492	24,4%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	10/118	8,5%	67/361	18,6%	
Remissão sintomática ^j , Semana 12	82	27,9%	395	45,5%	17,5% (7,5%; 27,6%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	57/171	33,3%	248/492	50,4%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	22/118	18,6%	139/361	38,5%	
Melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico ^k , Semana 12	41	13,9%	235	27,1%	13,4% (5,5%; 21,4%) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	32/171	18,7%	176/492	35,8%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	8/118	6,8%	56/361	15,5%	
	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	
Gravidade da urgência para evacuar ^l , Semana 12	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47; -0,44) ^d
Virgem de terapia biológica e iJAK ^e	-2,08	0,174	-2,72	0,101	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^f	-0,95	0,227	-2,46	0,126	

^a Abreviações: IC = intervalo de confiança; SE = subescore endoscópico; IV = intravenoso; MMS = escore de Mayo modificado; SR = sangramento retal; FE = frequência de evacuação; UC = colite ulcerativa.

^b Diferença de tratamento ajustada (IC 99,875%).

^c A remissão clínica é baseada na MMS definida como um subescore de FE = 0, ou subescore de FE = 1 com uma diminuição de ≥ 1 ponto em relação ao período basal; e um subescore de SR = 0; e um SE = 0 ou 1 (excluindo friabilidade).

^d $p < 0,001$.

^e Cinco pacientes adicionais em placebo e 15 pacientes em OMVOH foram previamente expostos, mas não falharam a uma terapia biológica ou iJAK.

^f Falha à terapia biológica ou iJAK prévio é definida como perda de resposta, resposta inadequada ou intolerância a terapia biológica (bloqueador de TNF ou vedolizumabe) ou tofacitinibe.

^g A remissão clínica alternativa é baseada no MMS definido como um subescore de FE = 0 ou 1; e uma subescore de SR = 0; e um SE = 0 ou 1 (excluindo friabilidade).

^h A resposta clínica é definida como uma diminuição no MMS de ≥ 2 pontos com $\geq 30\%$ de diminuição em relação ao período basal e uma diminuição de ≥ 1 ponto no subescore de SR em relação ao período basal ou um subescore de SR de 0 ou 1.

ⁱ A melhora endoscópica é definida como um SE modificado = 0 (doença normal ou inativa) ou 1 (eritema, padrão vascular diminuído), excluindo friabilidade.

^j A remissão sintomática é definida como um subescore de FE = 0, ou FE = 1 com uma diminuição de >1 ponto em relação ao período basal e um subescore de SR = 0.

^k A melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico é definida como a obtenção de melhora endoscópica (SE = 0 ou 1, excluindo friabilidade) e melhora histológica (sistema de escore Geboes com infiltração de neutrófilos em $<5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações, ou tecido de granulação).

^l Gravidade da urgência para evacuar estimada pela alteração média dos mínimos quadrados em relação ao período basal na pontuação da Escala Numérica de Classificação de Urgência.

Gravidade da urgência para evacuar

Diminuições na gravidade da urgência para evacuar foram observadas já na Semana 2 em pacientes tratados com OMVOH em comparação com pacientes que receberam placebo. A gravidade da urgência para evacuar continuou a diminuir nos pacientes tratados com OMVOH em comparação com os pacientes que receberam placebo durante todo o período de indução.

Normalização endoscópica na Semana 12

A normalização endoscópica foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0. Na Semana 12 do UC-1, a normalização endoscópica foi obtida em 70/868 (8,1%) dos pacientes tratados com OMVOH em comparação com 14/294 (4,8%) dos pacientes que receberam placebo.

Subescores de sangramento retal e frequência de evacuação

Diminuições nos subescores de sangramento retal e de frequência de evacuação foram observadas já na Semana 2 em pacientes tratados com OMVOH em comparação com pacientes que receberam placebo. Os subescores de sangramento retal e frequência de evacuação continuaram melhorando em pacientes tratados com OMVOH em comparação com pacientes que receberam placebo durante todo o período de indução.

Estudo UC-2

O estudo de manutenção (UC-2) avaliou 544 pacientes que obtiveram resposta clínica na Semana 12 no Estudo UC-1. Esses pacientes foram randomizados 2:1 para receber 200 mg de OMVOH ou placebo por via subcutânea a cada 4 semanas por 40 semanas no Estudo UC-2, por 52 semanas de tratamento contínuo no UC-1 e UC-2. Os pacientes que estavam em terapias concomitantes para colite ulcerativa durante o UC-1 foram requeridos a continuar com doses estáveis de aminossalicilatos orais e agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato). Para o UC-2, os pacientes que estavam recebendo corticosteroides no período basal do UC-1 e que obtiveram resposta clínica no estudo UC-1 necessitaram de redução gradual do corticosteroide.

Entre os pacientes que obtiveram resposta clínica na Semana 12 no UC-1, o desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 40 (52 semanas de tratamento contínuo no UC-1 e UC-2). Entre os pacientes que obtiveram resposta clínica na Semana 12 no UC-1, os principais desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes em remissão clínica alternativa, melhora endoscópica, melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico associada a ausência de neutrófilos, remissão clínica livre de corticosteroide sem cirurgia e alteração média na gravidade da urgência para evacuar na Semana 40 em relação ao período basal de indução. Entre os pacientes que obtiveram remissão clínica na Semana 12 no UC-1, um desfecho secundário principal adicional foi a manutenção da remissão clínica na Semana 40 do UC-2. Todos os desfechos estão definidos nas notas de rodapé da Tabela 2.

No UC-2, entre os pacientes que obtiveram resposta clínica com o tratamento de indução com OMVOH, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH obteve remissão clínica, remissão clínica alternativa, melhora endoscópica, remissão livre de corticosteroide sem cirurgia e melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico associada a ausência de neutrófilos na Semana 40, em comparação com pacientes que receberam placebo. Entre os pacientes que obtiveram remissão clínica com o tratamento de indução com OMVOH, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH manteve a remissão clínica na Semana 40, em comparação com os pacientes que receberam placebo. Entre os pacientes que obtiveram resposta clínica com o tratamento de indução com OMVOH, os pacientes tratados com OMVOH demonstraram uma redução significativamente maior na gravidade da urgência para evacuar em comparação com os pacientes que receberam placebo em relação ao período basal do UC-1 até a Semana 40 do UC-2.

No UC-2, a eficácia observada na Semana 40 de OMVOH foi maior do que a do placebo em todos os desfechos primários e secundários principais para pacientes virgens de terapia biológica e iJAK e pacientes que falharam anteriormente a uma ou mais terapia biológica ou iJAK.

Tabela 2: Proporção de pacientes atingindo os desfechos de eficácia na Semana 40 do UC-2 (52 semanas de tratamento contínuo no UC-1 e UC-2)^a

	Placebo ^b SC a cada 4 semanas N=179		OMVOH SC 200 mg a cada 4 semanas N=365		Diferença de tratamento e IC 95% ^c
	N	%	N	%	
Remissão clínica ^{d, e}	45	25,1%	182	49,9%	23,2% (15,2%; 31,2%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	35/114	30,7%	118/229	51,5%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	10/64	15,6%	59/128	46,1%	
Remissão clínica alternativa ^{d, i}	47	26,3%	189	51,8%	24,1% (16,0%; 32,2%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	37/114	32,5%	124/229	54,1%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	10/64	15,6%	60/128	46,9%	
Melhora endoscópica ^{d, j}	52	29,1%	214	58,6%	28,5% (20,2%; 36,8%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	39/114	34,2%	143/229	62,4%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	13/64	20,3%	65/128	50,8%	
Manutenção da remissão clínica ^{e, k}	24/65	36,9%	91/143	63,6%	24,8% (10,4%; 39,2%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	22/47	46,8%	65/104	62,5%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	2/18	11,1%	24/36	66,7%	
Remissão livre de corticosteroide ^{d, l}	39	21,8%	164	44,9%	21,3% (13,5%; 29,1%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	30/114	26,3%	107/229	46,7%	

Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^b	9/64	14,1%	52/128	40,6%	
Melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico associada a ausência de neutrófilos ^{d, m}	39	21,8%	158	43,3%	19,9% (12,1%; 27,6%) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	30/114	26,3%	108/229	47,2%	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	9/64	14,1%	46/128	35,9%	
	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	
Gravidade da urgência para evacuar ^{d, n}	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51; -0,61) ^f
Virgem de terapia biológica e iJAK ^g	-2,69	0,233	-3,82	0,153	
Falha à terapia biológica ou iJAK prévio ^h	-2,66	0,346	-3,60	0,288	

^a Abreviações: IC = intervalo de confiança; SE = subescore endoscópico; MMS = escore de Mayo modificado; SR = sangramento retal; SC = subcutâneo; FE = frequência de evacuação.

^b O braço placebo inclui aqueles pacientes que receberam OMVOH durante o estudo de indução (UC-1) e foram randomizados para receber placebo até a Semana 40.

^c Diferença de tratamento ajustada (IC 95%).

^d Entre os pacientes que obtiveram resposta clínica com o tratamento de indução com OMVOH.

^e A remissão clínica é baseada no MMS definido como um subescore de FE = 0, ou subescore de FE = 1 com uma diminuição ≥ 1 ponto em relação ao período basal do UC-1; e um subescore de SR = 0; e um SE = 0 ou 1 (excluindo friabilidade).

^f $p < 0,001$.

^g Um paciente adicional em placebo e 8 pacientes em OMVOH foram previamente expostos, mas não falharam a uma terapia biológica ou iJAK.

^h Falha à terapia biológica ou iJAK prévio é definida como perda de resposta, resposta inadequada ou intolerância a terapia biológica (bloqueador de TNF ou vedolizumabe) ou tofacitinibe.

ⁱ A remissão clínica alternativa é baseada no MMS definido como um subescore de FE = 0 ou 1; e um subescore de SR = 0; e um SE = 0 ou 1 (excluindo friabilidade).

^j A melhora endoscópica é definida como um SE de Mayo modificado = 0 (doença normal ou inativa) ou 1 (eritema, padrão vascular diminuído), excluindo friabilidade.

^k Entre os pacientes que obtiveram remissão clínica na Semana 12 no UC-1 com tratamento de indução com OMVOH.

^l A remissão livre de corticosteroide é definida como remissão clínica na Semana 40; e remissão sintomática na Semana 28; e sem uso de corticosteroide por ≥ 12 semanas antes da Semana 40.

^m Melhora da mucosa do ponto de vista histológico e endoscópico associada a ausência de neutrófilos é definida como melhora endoscópica (SE = 0 ou 1, excluindo friabilidade); e melhora histológica com resolução de neutrófilos da mucosa [sistema de escores Geboes com subescores de 0 para graus: 2b (neutrófilos da lâmina própria) e 3 (neutrófilos no epitélio) e 4 (destruição de criptas) e 5 (erosão ou ulceração)].

ⁿ Gravidade da urgência para evacuar estimada pela alteração média dos mínimos quadrados em relação ao período basal do UC-1 na pontuação da Escala Numérica de Classificação de Urgência.

Normalização endoscópica na Semana 40

A normalização da aparência endoscópica da mucosa foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0. Na Semana 40 do UC-2, a normalização endoscópica foi obtida em 81/365 (22,2%) dos pacientes tratados com OMVOH e em 24/179 (13,4%) dos pacientes do grupo placebo.

Manutenção estável da remissão sintomática

A manutenção estável da remissão sintomática foi definida como a proporção de pacientes em remissão sintomática por pelo menos 7 de 9 visitas da Semana 4 à Semana 36 e em remissão sintomática na Semana 40 entre os pacientes em remissão sintomática na Semana 12 do UC-1. Na Semana 40 do UC-2, a manutenção estável da remissão sintomática foi obtida em 184/264 (69,7%) dos pacientes tratados com OMVOH e em 43/112 (38,4%) dos pacientes no grupo placebo.

Indução prolongada de OMVOH

Os pacientes que não obtiveram resposta clínica 12 semanas após a indução com OMVOH no UC-1 não foram incluídos nas análises de eficácia primária para o UC-2. Esses pacientes foram elegíveis para receber 300 mg de OMVOH por infusão intravenosa nas Semanas 0, 4 e 8 do UC-2. Destes pacientes, 146/272 (53,7%) obtiveram resposta clínica na Semana 12 (24 semanas após a primeira dose de indução) e foram elegíveis para receber 200 mg de OMVOH por via subcutânea a cada 4 semanas durante o UC-2. Na Semana 40, dos pacientes que obtiveram resposta clínica após a indução prolongada, houve 52/144 (36,1%) pacientes que obtiveram remissão clínica e 104/144 (72,2%) pacientes que mantiveram resposta clínica.

Recuperação da eficácia após perda de resposta à manutenção de OMVOH

Pacientes no UC-2 que foram re-randomizados para receber 200 mg de OMVOH ou placebo por via subcutânea a cada 4 semanas e que apresentaram perda de resposta, foram elegíveis para receber 3 doses de 300 mg de infusão intravenosa de OMVOH, administradas a cada 4 semanas (referido como dosagem de resgate). Dos pacientes atribuídos ao tratamento de manutenção com OMVOH que perderam resposta, 7/19 (36,8%) obtiveram remissão sintomática e 12/19 (63,2%) obtiveram resposta dos sintomas, após 12 semanas de dosagem de resgate. Os pacientes que tiveram benefício terapêutico após a dosagem de resgate foram capazes de retomar a dosagem de manutenção de OMVOH.

Doença de Crohn:

A eficácia e segurança de OMVOH foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e comparador ativo denominado VIVID-1, para tratar pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave ativa que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, imunomoduladores (por exemplo, azatioprina, 6-mercaptopurina) ou um tratamento biológico (por exemplo, antagonista do TNF α ou antagonista do receptor de integrina). Este estudo incluiu um período de indução com infusão intravenosa de OMVOH de 12 semanas, seguido por um período de manutenção com aplicação subcutânea de 40 semanas. Este estudo também incluiu um braço comparador de ustekinumabe nos períodos de indução e manutenção. O estudo VIVID-1 excluiu mulheres grávidas ou lactantes, pacientes com infecções ativas graves (incluindo tuberculose não tratada), pacientes com cirurgia abdominal recente, pacientes com neoplasias malignas atuais ou recentes e pacientes com condições sistêmicas graves não controladas, neuropsiquiátricas ou relacionadas a transplante. A segurança e a eficácia do OMVOH não foram estabelecidas nessas populações.

Estudo VIVID-1

No estudo VIVID-1, a eficácia foi avaliada em 1.065 pacientes que foram randomizados na proporção de 6:3:2 para receber OMVOH 900 mg por infusão intravenosa (IV) na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, seguido por uma dose de manutenção de 300 mg por injeção subcutânea (SC) na Semana 12 e depois a cada 4 semanas (Q4W) por 40 semanas; ou ustekinumabe aproximadamente 6 mg/kg por administração IV na Semana 0 seguido por administração SC de 90 mg a cada 8 semanas (Q8W) a partir da Semana 8; ou placebo. Pacientes randomizados para placebo no período basal que alcançaram resposta clínica conforme Desfecho Reportado pelo Paciente (PRO, do inglês *Patient-Reported Outcome*) na Semana 12 (definido como pelo menos uma diminuição de 30% na frequência de fezes (FF) e/ou dor abdominal (DA) com nenhuma pontuação pior do que o período basal) permaneceram no placebo. Pacientes randomizados para placebo no período basal que não alcançaram resposta clínica conforme PRO na Semana 12 receberam OMVOH 900 mg por infusão IV na Semana 12, Semana 16 e Semana 20, seguido por uma dose de manutenção de 300 mg Q4W SC na Semana 24 até a Semana 48.

A atividade da doença no período basal foi avaliada por (1) a média diária não ponderada de FF (2), a média diária não ponderada de DA (variando de 0 a 3) e (3) Pontuação Endoscópica Simples para doença de Crohn (SES-CD, do inglês *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) (variando de 0 a 56).

Doença de Crohn ativa moderada a grave foi definida por FF ≥ 4 e/ou DA ≥ 2 e SES-CD ≥ 7 (leitura central) para pacientes com doença ileal-colônica e doença colônica isolada ou ≥ 4 para pacientes com doença ileal isolada. No período basal, os pacientes tinham uma FF mediana de 6, DA de 2 e SES-CD de 12.

Os pacientes tinham uma idade média de 36 anos (variação de 18 a 76 anos); 45% eram mulheres; e 72% se identificaram como brancos, 25% como asiáticos, 2% como negros e 1% como outro grupo racial. Os pacientes foram autorizados a usar doses estáveis de corticosteroides, imunomoduladores (por exemplo, 6-mercaptopurina, azatioprina ou metotrexato) e/ou aminossalicilatos. No período basal, 31% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais, 27% estavam recebendo imunomoduladores e 44% estavam recebendo aminossalicilatos.

No período basal, 49% tiveram perda de resposta, resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias biológicas (falha biológica anterior).

Os desfechos co-primários foram (1) resposta clínica conforme PRO na Semana 12 e resposta endoscópica na Semana 52 versus placebo e (2) resposta clínica conforme PRO na Semana 12 e remissão clínica conforme Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI, do inglês *Crohn's Disease Activity Index*) na Semana 52; os resultados para os desfechos co-primários e os principais desfechos secundários na Semana 52 versus placebo são fornecidos na Tabela 3. Os principais desfechos secundários na Semana 12 versus placebo são fornecidos na Tabela 4.

Tabela 3. Proporção de pacientes com doença de Crohn que atingiram os desfechos de eficácia no estudo VIVID-1 na Semana 52

	Placebo N=199		Aplicação SC OMVOH 300 mg ^a N=579		Diferença de tratamento para Placebo ^b (99,5% IC)
	n/N	%	n/N	%	
Desfechos co-primários					
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e resposta endoscópica ^d na Semana 52					
População total	18/199	9%	220/579	38%	29% ^c (21%, 37%)
Sem falha à terapia biológica prévia	12/102	12%	117/298	39%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	6/97	6%	103/281	37%	
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e remissão clínica conforme CDAI ^g na Semana 52					
População total	39/199	20%	263/579	45%	26% ^c (16%, 36%)
Sem falha à terapia biológica prévia	27/102	27%	141/298	47%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	12/97	12%	122/281	43%	

Desfechos adicionais					
Resposta endoscópica ^d na Semana 52					
População total	18/199 ^h	9%	280/579	48%	39% ^e (31%, 47%)
Sem falha à terapia biológica prévia	12/102 ^h	12 %	154/298	52%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	6/97 ^h	6%	126/281	45%	
Remissão clínica conforme CDAI ^h na Semana 52					
População total	39/199 ^h	20%	313/579	54%	35% ^e (25%, 44%)
Sem falha à terapia biológica prévia	27/102 ^h	27%	169/298	57%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	12/97 ^h	12%	144/281	51%	
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e remissão clínica conforme PRO ⁱ na Semana 52					
População total	39/199	20%	263/579	45%	26% ^e (16%, 36%)
Sem falha à terapia biológica prévia	28/102	28%	141/298	47%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	11/97	11%	122/281	43%	
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e remissão endoscópica ^j na Semana 52					
População total	8/199	4%	136/579	24%	19% ^e (13 %, 26 %)
Sem falha à terapia biológica prévia	6/102	6%	82/298	28%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	2/97	2%	54/281	19%	
Resposta clínica conforme PRO ^c na Semana 12 e remissão clínica livre de corticosteroide conforme CDAI ^{g, k} na Semana 52					
População total	37/199	19%	253/579	44%	25% ^e (15%, 35%)
Sem falha à terapia biológica prévia	25/102	25%	139/298	47%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	12/97	12%	114/281	41%	

Siglas: DA = dor abdominal; CDAI = Índice de Atividade da Doença de Crohn; IC = intervalo de confiança; PRO = 2 dos itens relatados pelo paciente no CDAI (FF e DA); SES-CD = Escore Endoscópico Simples para Doença de Crohn; FF = frequência de fezes.

^a Após receberem OMVOH 900 mg como uma infusão IV na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, os pacientes receberam OMVOH 300 mg como uma injeção SC na Semana 12 e a cada 4 semanas após isso por até 40 semanas adicionais.

^b Para os desfechos binários, a diferença de tratamento ajustada foi baseada no método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para covariáveis basais.

^c Resposta clínica conforme PRO é definida como uma redução de pelo menos 30% na FF e/ou DA e nenhuma pontuação pior do que o período basal.

^d Resposta endoscópica é definida como uma redução de $\geq 50\%$ em relação ao basal na pontuação total do SES-CD, baseada na leitura central.

^e $p < 0,000001$.

^f Falha à terapia biológica prévia inclui perda de resposta, resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias biológicas (por exemplo, antagonista de $TNF\alpha$ ou antagonista de receptor de integrina).

^g Remissão clínica conforme CDAI é definida como pontuação total do CDAI < 150 .

^h O tamanho da amostra do placebo inclui todos os pacientes randomizados para placebo no período basal. Os pacientes do placebo que não alcançaram resposta clínica conforme PRO na Semana 12 foram considerados não respondedores na Semana 52.

ⁱ Remissão clínica conforme PRO é definida como $FF \leq 3$ e não pior do que o basal (de acordo com a Categoria 6 ou 7 da Escala de Bristol) e $DA \leq 1$ e não pior do que o basal.

^j Remissão endoscópica é definida como pontuação total do SES-CD ≤ 4 e pelo menos uma redução de 2 pontos em relação ao basal e nenhuma subpontuação > 1 em qualquer variável individual, baseada na leitura central.

^k Livre de corticosteroides é definido como pacientes que ficaram livres de corticosteroides da Semana 40 à Semana 52.

Remissão da urgência para evacuar

A remissão da urgência para evacuar foi avaliada durante o VIVID-1 com uma escala numérica de avaliação (NRS, do inglês *numeric rating scale*) de urgência de 0 a 10. Uma proporção maior de pacientes com uma pontuação média semanal de urgência NRS no período basal ≥ 3 tratados com OMVOH em comparação com placebo alcançou resposta clínica conforme PRO na Semana 12 e uma pontuação média semanal de urgência NRS ≤ 2 na Semana 52 (33% versus 11%).

Tabela 4. Proporção de pacientes com doença de Crohn que atingiram os desfechos de eficácia no VIVID-1 na Semana 12

Desfecho	Placebo N=199		Infusão IV ^a OMVOH 900 mg N=579		Diferença de tratamento para Placebo ^b (99,5% IC)
	n/N	%	n/N	%	
Resposta clínica por PRO ^c					
População total	103/199	52%	409/579	71%	19% ^e (8%, 30%)
Sem falha à terapia biológica prévia	59/102	58%	205/298	69%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	44/97	45%	204/281	73%	
Remissão clínica por CDAI ^g					
População total	50/199	25%	218/579	38%	12% ^h (2%, 23%)
Sem falha à terapia biológica prévia	26/102	25%	118/298	40%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	24/97	25%	100/281	36%	

Resposta endoscópica ^d					
População total	25/199	13%	188/579	32%	20% ^e (11%, 28%)
Sem falha à terapia biológica prévia	17/102	17%	113/298	38%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	8/97	8%	75/281	27%	
Remissão endoscópica ⁱ					
População total	14/199	7%	102/579	18%	11% ^h (4%, 17%)
Sem falha à terapia biológica prévia	12/102	12%	65/298	22%	
Falha à terapia biológica prévia ^f	2/97	2%	37/281	13%	
Mudança em relação ao período basal no FACIT-fadiga ^k					
	MMQ	EP	MMQ	EP	
População total	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^h (1,2; 5,2)
Sem falha à terapia biológica prévia	4,0	0,86	6,7	0,51	
Falha à terapia biológica prévia ^f	1,2	0,85	5,0	0,50	

Abreviações: FACIT-fadiga= Avaliação Funcional de Terapia de Doenças Crônicas – Fadiga (do inglês, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue*); MMQ= Média dos Mínimos Quadrados; EP = Erro Padrão; outros, ver Tabela 3 acima.

^a Semanas 0, 4, 8.

^b ver Tabela 3. Além disso, ver rodapé k.

c, d, e, f, g, j ver Tabela 3.

^h valor-p <0,005.

^k Para a mudança do período basal na FACIT-fadiga, as médias dos mínimos quadrados e a diferença de tratamento foram baseadas em um modelo de ANCOVA ajustado para a FACIT-fadiga basal e outras covariáveis. No período basal, os valores médios de FACIT-fadiga foram semelhantes entre os grupos de tratamento e variaram de 32,3 a 31,5.

Melhorias na remissão clínica conforme CDAI foram observadas já na quarta semana em uma proporção maior de pacientes tratados com OMVOH em comparação com placebo.

Reduções na dor abdominal foram observadas já na Semana 4 e na frequência de evacuações já na Semana 6 em pacientes tratados com OMVOH em comparação com placebo.

O perfil de eficácia e segurança de OMVOH foi consistente entre os subgrupos, ou seja, idade, sexo, peso corporal, gravidade da atividade da doença no início do estudo e região. O tamanho do efeito pode variar.

Braço comparador ativo

VIVID-1 incluiu um braço comparador ativo. Na Semana 52, OMVOH demonstrou não inferioridade (margem pré-especificada de -10%) em relação a ustekinumabe na remissão clínica conforme CDAI. Comparações adicionais para superioridade em relação a ustekinumabe na Semana 52 incluíram resposta endoscópica (OMVOH 48%; ustekinumabe 46%), remissão endoscópica (OMVOH 28%; ustekinumabe 28%) e remissão clínica conforme CDAI (OMVOH 54%; ustekinumabe 48%). Nenhuma das diferenças observadas nestes desfechos foi

estatisticamente significativa. OMVOH demonstrou melhorias significativamente maiores a partir do início do estudo na calprotectina fecal (FCP) e na proteína C-reativa (PCR) em comparação com uestequinumabe na Semana 52.

Desfecho histológico

VIVID-1 avaliou sistematicamente os dados histológicos como um indicador objetivo adicional do efeito anti-inflamatório e preditor de efeito sustentado. Resposta histológica foi definida como ausência de neutrófilos no epitélio e ausência de dano epitelial, erosões e ulcerações; ou diminuição de pelo menos 50% a partir do início do estudo de qualquer um dos índices ativos *Robarts Histopathology Index* (RHI) ou *Global Histologic Disease Activity Score* (GHAS) em todos os segmentos intestinais. A proporção de pacientes em uso de OMVOH que atingiu o desfecho composto de resposta clínica conforme PRO na Semana 12 e resposta histológica na Semana 52 foi de 44,4% em comparação com os pacientes no grupo placebo (16,1%; $p < 0,000001$). A proporção de pacientes em uso de OMVOH que atingiram o desfecho de tratamento contínuo de resposta histológica na Semana 52 foi de 58,2% em comparação com os pacientes no grupo uestequinumabe (48,8%; $p = 0,00752$).

Resolução de manifestações extra-intestinais (EIMs, do inglês resolution of extra-intestinal manifestations)

Entre os pacientes com EIMs no início do estudo, a resolução de EIMs na Semana 52 (e a obtenção de resposta clínica conforme PRO na Semana 12) foi observada em uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com OMVOH (43,2%) em comparação com placebo (14,6%).

Qualidade de vida relacionada à saúde

Na Semana 12, foram observadas melhorias maiores com OMVOH comparado ao placebo no escore total do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), todos os domínios do IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social), *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) Escore Resumo de Componente Físico e Mental e FACIT-Fadiga. Essas melhorias foram mantidas na Semana 52. Para o *Work Productivity and Activity Impairment CD* (WPAI-CD), foram observadas maiores reduções no tempo de trabalho perdido, prejuízo no trabalho, prejuízo geral no trabalho e prejuízo na atividade com OMVOH em comparação com placebo na Semana 12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Miriquizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado, anti-interleucina-23, que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade p19 da citocina IL-23 humana e inibe sua interação com o receptor de IL-23. Não tem reatividade cruzada observada com outros membros da família de citocinas IL-12 (isto é, IL-12, IL-27 e IL-35).

A IL-23 é uma importante condutora da inflamação da mucosa na colite ulcerativa e na doença de Crohn e afeta a diferenciação, expansão e sobrevivência de subconjuntos de células T e subconjuntos de células imunes inatas, que representam fontes de citocinas pró-inflamatórias. Pesquisas em modelos animais mostraram que a deleção genética ou inibição farmacológica de IL-23p19 pode melhorar ou prevenir a inflamação intestinal.

Propriedades farmacodinâmicas

Os biomarcadores inflamatórios foram medidos nos estudos de fase 3 de colite ulcerativa e doença de Crohn. OMVOH, administrado por via intravenosa a cada 4 semanas (dosagem de indução), reduziu significativamente os níveis de calprotectina fecal e proteína C reativa por 12 semanas. Além disso, OMVOH administrado por via subcutânea a cada 4 semanas (dosagem de manutenção) manteve níveis significativamente reduzidos de calprotectina fecal e proteína C reativa por até 52 semanas.

O início do efeito terapêutico de OMVOH na colite ulcerativa e na doença de Crohn foi observado com redução significativa dos níveis de calprotectina fecal já na Semana 4.

Propriedades farmacocinéticas

OMVOH tem características farmacocinéticas típicas de um anticorpo monoclonal IgG4. Não houve acúmulo aparente na concentração sérica de miriquizumabe ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 4 semanas.

Colite ulcerativa: a $C_{\text{máx}}$ média (coeficiente de variação [CV%]) e a área sob a curva (AUC) após a dosagem de indução (300 mg a cada 4 semanas administrado por infusão intravenosa) em pacientes com colite ulcerativa foram 99,7 (22,7) $\mu\text{g/mL}$ e 538 (34,4) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$, respectivamente. A $C_{\text{máx}}$ média (CV%) e a AUC após a dosagem de manutenção (200 mg a cada 4 semanas por administração subcutânea) foram 10,1 (52,1) $\mu\text{g/mL}$ e 160 (57,6) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$, respectivamente.

Doença de Crohn: a $C_{\text{máx}}$ média (coeficiente de variação [CV%]) e a área sob a curva (AUC) após a dosagem de indução (900 mg a cada 4 semanas administrado por infusão intravenosa) em pacientes com doença de Crohn foram 332 (20,6) $\mu\text{g/mL}$ e 1.820 (38,1) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$, respectivamente. A $C_{\text{máx}}$ média e a AUC após a dosagem de manutenção (300 mg a cada 4 semanas por administração subcutânea) foram 13,6 (48,1) $\mu\text{g/mL}$ e 220 (55,9) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$, respectivamente.

Absorção: após a dosagem subcutânea de OMVOH, as concentrações séricas máximas foram alcançadas 3-7 dias após a dose com uma média geométrica (CV%) da biodisponibilidade absoluta de 44% (34%) para colite ulcerativa e 36,3% (31%) para doença de Crohn. O local da aplicação da injeção não influenciou significativamente a absorção de miriquizumabe.

Distribuição: a média geométrica do volume de distribuição total foi de 4,83 L (21%) em pacientes com colite ulcerativa e 4,40 L (14%) em pacientes com doença de Crohn.

Metabolismo/eliminação: miriquizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado e é esperado que seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas da mesma maneira que as IgGs endógenas.

Na análise farmacocinética populacional, em pacientes com colite ulcerativa, a média geométrica (CV%) do *clearance* foi de 0,0229 L/h (34%) e a média geométrica da meia-vida foi de aproximadamente 9,3 dias (40%). Em pacientes com doença de Crohn, a média geométrica (CV%) do *clearance* foi de 0,0202 L/h (38%) e a média geométrica (CV%) da meia-vida é de aproximadamente 9,3 dias (26%). O *clearance* é independente da dose.

Proporcionalidade da dose: OMVOH exibiu farmacocinética linear com aumento proporcional à dose na exposição em uma faixa de dose de 5 a 2.400 mg administrada por infusão intravenosa ou em uma faixa de dose de 120 a 400 mg administrada por injeção subcutânea em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn ou em voluntários saudáveis.

Populações especiais

Idade, sexo, peso, raça, etnia: uma análise farmacocinética populacional mostrou que a idade, sexo, peso ou raça/etnia não tiveram um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de OMVOH em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Insuficiência renal ou hepática: não foram realizados estudos de farmacologia clínica específicos para avaliar os efeitos da insuficiência renal e da insuficiência hepática na farmacocinética de OMVOH.

Em pacientes com colite ulcerativa, a análise farmacocinética populacional mostrou que o *clearance* de creatinina (intervalo de 36,2 a 291 mL/min) ou de bilirrubina total (intervalo de 1,5 a 29 $\mu\text{mol/L}$) não afetou a farmacocinética de OMVOH.

Em pacientes com doença de Crohn, a análise farmacocinética populacional mostrou que o *clearance* de creatinina (intervalo de 26,5 a 269 mL/min) ou de bilirrubina total (intervalo de 1,5 a 36 µmol/L) não afetou a farmacocinética de OMVOH.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OMVOH é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a miriquizumabe ou a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações graves de hipersensibilidade: reações graves de hipersensibilidade incluindo anafilaxia podem ocorrer com a administração de OMVOH. Caso uma reação de hipersensibilidade grave ocorra, descontinue OMVOH imediatamente e inicie terapia apropriada.

Infecções: OMVOH pode aumentar o risco de infecção. O tratamento com OMVOH não deve ser iniciado em pacientes com infecção ativa clinicamente importante até que a infecção se resolva ou seja tratada adequadamente. Considere os riscos e benefícios do tratamento antes de iniciar o uso de OMVOH em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Instrua os pacientes a procurarem atendimento médico caso ocorram sinais ou sintomas de infecção aguda ou crônica clinicamente importantes. Caso uma infecção grave se desenvolva, considere descontinuação de OMVOH até que a infecção se resolva. OMVOH não deve ser administrado em pacientes com tuberculose ativa. Considere tratamento antituberculose antes de começar a administração de OMVOH em pacientes com tuberculose latente.

Avaliação pré-tratamento para a tuberculose: antes de ser iniciado o tratamento, os pacientes devem ser avaliados quanto à infecção por tuberculose (TB). Os pacientes que receberem OMVOH devem ser monitorados para sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento. O tratamento anti-TB deve ser considerado antes de iniciar o tratamento com OMVOH em pacientes com história de TB latente ou de TB ativa nos quais não pode ser confirmado um tratamento adequado.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Elevações nas enzimas hepáticas: elevações de aminotransferases foram reportadas em pacientes recebendo OMVOH. Avalie as enzimas hepáticas conforme clinicamente indicado. Caso sejam observados aumentos na alanina aminotransferase (ALT) ou na aspartato aminotransferase (AST) e tenha suspeita de lesão hepática associada ao medicamento, descontinue OMVOH até que este diagnóstico seja excluído. As enzimas hepáticas e a bilirrubina devem ser avaliadas no início e mensalmente durante a indução (incluindo o período de indução prolongada, se aplicável). Posteriormente, as enzimas hepáticas devem ser avaliadas conforme indicação clínica.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática conforme clinicamente indicado.

Imunizações: evite o uso de vacinas vivas atenuadas em pacientes tratados com OMVOH. Não há dados disponíveis para respostas às vacinas vivas atenuadas ou inativadas. Antes de iniciar o tratamento com OMVOH, deve ser considerada a conclusão de todas as vacinas apropriadas de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Toxicologia não-clínica

Toxicidade geral: dados não-clínicos de macacos cinomolgos não revelaram perigos especiais para humanos baseados em estudos de toxicidade de dose repetida, avaliações de segurança

farmacológica e estudos de toxicidade de desenvolvimento e reprodutiva realizados com OMVOH.

Carcinogênese/mutagênese: não foram conduzidos estudos não-clínicos para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico de OMVOH.

Comprometimento da fertilidade: não foram observados efeitos no peso dos órgãos ou efeitos histopatológicos no trato reprodutivo de macacos cinomolgos machos e fêmeas sexualmente maduros que receberam OMVOH uma vez por semana por 26 semanas, na dosagem de 100 mg/kg (no mínimo 20 vezes a dose humana de manutenção).

Uso durante a gestação, lactação e em pessoas com potencial reprodutivo

Uso durante a gravidez (categoria B): estudos de toxicidade de desenvolvimento em macacas grávidas não revelaram efeitos de desenvolvimento adversos para o feto ou para a criança. Não há dados suficientes em humanos para estabelecer a segurança de OMVOH durante a gravidez. OMVOH só deve ser utilizado durante a gestação se o benefício potencial justificar o risco potencial para a mãe e para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação: não se sabe se OMVOH é excretado no leite humano ou se é absorvido sistemicamente após a ingestão. Apenas administrar OMVOH em lactantes se o benefício potencial para a mãe justificar o potencial risco para a criança.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Uso em pessoas com potencial reprodutivo: não foi avaliado o efeito de OMVOH na fertilidade humana.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há efeitos conhecidos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas associados ao uso de OMVOH.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapias concomitantes

Em estudos de colite ulcerativa e doença de Crohn, o uso concomitante de corticosteroides ou imunomoduladores orais não interferiram na segurança de OMVOH.

Análises de dados de farmacocinética populacional indicaram que o *clearance* de miriquizumabe não foi impactado pela administração concomitante de 5-ASAs, corticosteroides ou imunomoduladores orais (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina e metotrexato) em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OMVOH deve ser armazenado sob refrigeração de 2°C a 8°C em sua embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Não agitar. O prazo de validade do medicamento nestas condições de armazenagem é de 24 meses.

OMVOH pode ser armazenado fora de refrigeração a não mais que 30°C por até 2 semanas. Uma vez armazenado fora de refrigeração, não volte a refrigerá-lo. Se essas condições forem excedidas, OMVOH deve ser descartado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Solução injetável (estéril), transparente a opalescente, incolor a levemente amarela ou levemente marrom, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose recomendada

Colite ulcerativa: o regime de dose recomendado de OMVOH para colite ulcerativa possui duas etapas:

1. Dosagem de indução de 300 mg de OMVOH por infusão intravenosa (apresentação frasco-ampola), durante pelo menos 30 minutos na Semana 0, Semana 4 e Semana 8.
2. Dosagem de manutenção de 200 mg de OMVOH por administração subcutânea (apresentação caneta aplicadora) a cada 4 semanas, iniciando na Semana 12.

Avaliar os pacientes na Semana 12, após as dosagens de indução e, se houver resposta terapêutica adequada, faça a transição para a dosagem de manutenção. Se os pacientes não tiverem resposta terapêutica adequada na Semana 12, após as dosagens de indução, considere continuar a dose de 300 mg de OMVOH por infusão intravenosa nas Semanas 12, 16 e 20. Se o benefício terapêutico for alcançado com a terapia intravenosa adicional, os pacientes podem iniciar a dosagem de manutenção por administração subcutânea de OMVOH a cada 4 semanas, começando na Semana 24. Descontinuar OMVOH em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico na Semana 24.

Pacientes com perda de resposta terapêutica durante o tratamento de manutenção por administração subcutânea podem receber 300 mg de OMVOH por infusão intravenosa a cada 4 semanas, por um total de 3 doses (re-indução). Se o benefício clínico for obtido com esta terapia intravenosa adicional, os pacientes podem retomar a administração subcutânea a cada 4 semanas. A eficácia e a segurança da terapia de re-indução repetida não foram avaliadas.

Doença de Crohn: o regime de dose recomendado de OMVOH para doença de Crohn possui duas etapas:

1. Dosagem de indução de 900 mg de OMVOH por infusão intravenosa (apresentação frasco-ampola), durante pelo menos 90 minutos na Semana 0, Semana 4 e Semana 8.
2. Dosagem de manutenção de 300 mg de OMVOH por administração subcutânea (apresentação caneta aplicadora) a cada 4 semanas, iniciando na Semana 12.

Pacientes com perda de resposta terapêutica durante o tratamento de manutenção por administração subcutânea podem receber 900 mg de OMVOH por infusão intravenosa a cada 4 semanas, por um total de 3 doses (re-indução). Se o benefício clínico for obtido com esta terapia intravenosa adicional, os pacientes podem retomar a administração subcutânea a cada 4 semanas. A eficácia e a segurança da terapia de re-indução repetida não foram avaliadas.

Modo de administração: dosagem de manutenção – administração subcutânea

Colite ulcerativa - dose total de 2 mL (200 mg):

O regime de dosagem de manutenção de OMVOH recomendado é 200 mg por administração subcutânea a cada 4 semanas após ter completado a dosagem de indução. É necessária uma caneta aplicadora de 2 mL (200 mg/mL) para uma dose completa de 200 mg.

Doença de Crohn - dose total de 3 mL (300 mg):

O regime de dosagem de manutenção de OMVOH recomendado é 300 mg por administração subcutânea a cada 4 semanas após ter completado a dosagem de indução. São necessárias duas canetas aplicadoras, uma de 100 mg e uma de 200 mg, para uma dose completa de 300 mg. As injeções de 1 mL (100 mg/mL) e 2 mL (200 mg/2 mL) podem ser administradas em qualquer ordem.

Consulte as **Instruções de Uso** para informações sobre como utilizar as canetas aplicadoras OMVOH.

Instruções adicionais aplicáveis a ambas as indicações:

Um paciente pode se auto aplicar OMVOH após ser treinado na técnica de administração subcutânea. Os locais de administração incluem o abdome, a coxa e a parte posterior do braço. Instrua os pacientes a administrarem em um local diferente a cada aplicação. Por exemplo, se a primeira administração for no abdome, a segunda administração – para concluir uma dose completa – pode ser em outro local do abdome.

Em caso de esquecimento de uma dose, instrua os pacientes a administrarem o quanto antes. Em seguida, retomar a dosagem a cada 4 semanas.

A caneta aplicadora OMVOH deve ser inspecionada visualmente para verificar a presença de material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e envase permitirem. Não use OMVOH se estiver turvo ou com partículas visíveis.

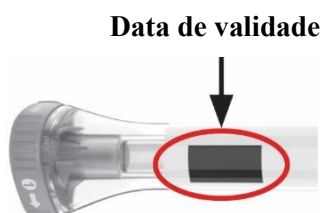
Instruções de Uso – Colite Ulcerativa

Preparando para administrar OMVOH

Reúna os suprimentos

- 1 caneta de OMVOH retirada da geladeira;
- 1 lenço umedecido com álcool;
- 1 algodão ou gaze;
- Recipiente para descarte de materiais perfurocortantes.

Inspecione a Caneta e o medicamento



Certifique-se que você esteja com o medicamento correto.

O medicamento dentro da caneta deve estar transparente. Este pode estar incolor a levemente amarelo ou levemente marrom.

Não utilize a caneta se (veja **Descartando OMVOH**):

- A caneta parecer danificada;
- O medicamento estiver turvo, descolorido ou apresente partículas;
- A data de validade impressa na etiqueta estiver expirada;

Espere 45 minutos

Com a tampa cinza da base colocada, espere a caneta esquentar em temperatura ambiente por 45 minutos antes da administração.

Não aqueça a caneta no micro-ondas, com água quente ou com a luz solar direta

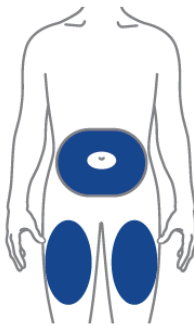
Não utilize a caneta se o medicamento tiver sido congelado

Escolha e limpe o seu local de aplicação

Seu médico pode ajudá-lo a escolher os locais de aplicação que sejam melhores para você.

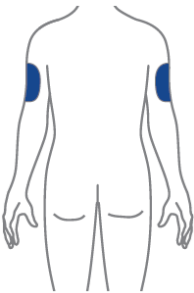
Limpe o local da aplicação com lenço umedecido com álcool e deixe secar.

Não aplique nas áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou endurecida.



Você ou outra pessoa podem aplicar nessas áreas

- **Área do estômago (abdômen):** deve ser ao menos 5 centímetros de distância do umbigo.
- **Parte da frente das coxas:** deve ser ao menos 5 centímetros acima do joelho e 5 centímetros abaixo da virilha.



Outra pessoa deve aplicar nessa área

- **Parte detrás do braço:** outra pessoa deve aplicar na parte detrás do seu braço.

Aplicando OMVOH

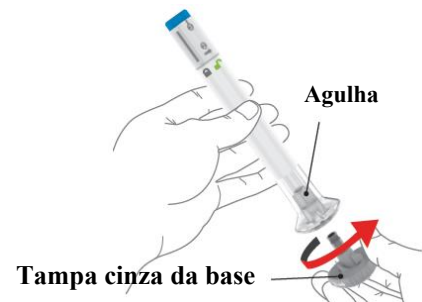
1 Destampe a caneta



Certifique-se que a caneta esteja **travada**.



- **Gire para fora** a tampa cinza da base e **descarte-a** em seu lixo doméstico quando estiver pronto para aplicar.
- **Não** coloque a tampa cinza da base de volta – isto pode danificar a agulha.
- **Não** toque na agulha dentro da base transparente.

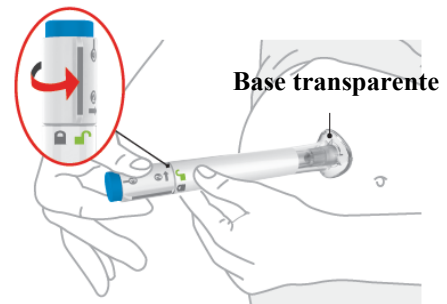


2 Posicione e destrave

- **Posicione** e segure a base transparente de forma plana e firme contra sua pele.



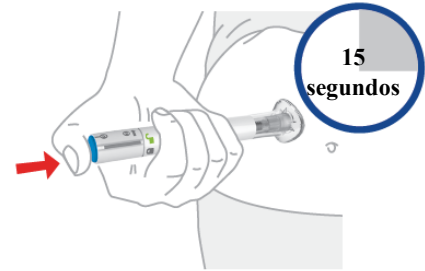
Mantenha a base transparente na pele e depois gire o anel de travamento para a posição **destravada**.



3 Pressione e segure por 15 segundos

- **Pressione e segure** o botão de injeção azul.
- Você **escutará** dois cliques altos:
- Primeiro clique: injeção iniciada.
- Segundo clique: injeção concluída.

A aplicação pode durar até 15 segundos.



- Você saberá que a injeção está concluída quando o êmbolo cinza estiver visível.



Instruções de Uso – Doença de Crohn

Preparando para administrar OMVOH

Reúna os suprimentos

- 2 canetas de OMVOH retiradas da geladeira;
- 2 lenços umedecidos com álcool;
- 2 algodões ou gazes;
- Recipiente para descarte de materiais perfurocortantes.

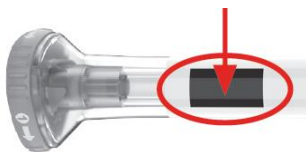
Inspecione as Canetas e o medicamento

Retire ambas as canetas da caixa

Certifique-se que você esteja com o medicamento correto.

O medicamento dentro da caneta deve estar transparente. Este pode estar incolor a levemente amarelo.

Data de validade



Não utilize as canetas se:

- Uma ou ambas as canetas parecerem danificadas;
- O medicamento estiver turvo, descolorido ou apresente partículas;
- A data de validade impressa na etiqueta estiver expirada;
- O medicamento estiver congelado ou se tenha sido congelado.

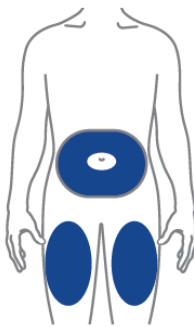
Espere 45 minutos

Não aqueça as canetas no micro-ondas, com água quente ou com a luz solar direta.

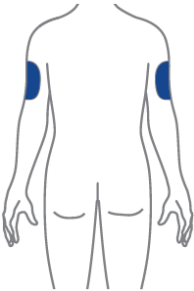
Com a tampa cinza da base colocada, espere as canetas esquentarem em temperatura ambiente por 45 minutos antes da administração.

Escolha e limpe o seu local de aplicação

Seu médico pode ajudá-lo a escolher os locais de aplicação que sejam melhores para você.



Você ou outra pessoa podem aplicar nessas áreas



Outra pessoa deve aplicar nessa área

Limpe os locais da aplicação com lenços umedecidos com álcool e deixe secar.

Não aplique nas áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou endurecida.

- **Área do estômago (abdômen):** deve ser ao menos 5 centímetros de distância do umbigo.
- **Parte da frente das coxas:** deve ser ao menos 5 centímetros acima do joelho e 5 centímetros abaixo da virilha.
- **Parte atrás do braço:** outra pessoa deve aplicar na parte atrás do seu braço.

As aplicações devem ser feitas a pelo menos 5 centímetros de distância entre elas.

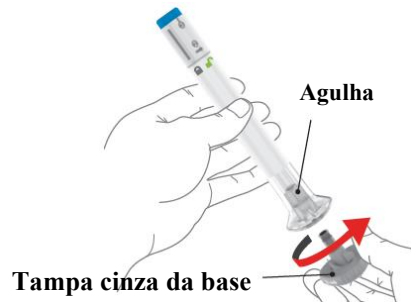
Aplicando OMVOH

1 Destampe a primeira caneta (as canetas podem ser utilizadas em qualquer ordem)



Certifique-se que a caneta esteja **travada**.

- **Gire para fora** a tampa cinza da base e **descarte-a** em seu lixo doméstico quando estiver pronto para aplicar.
- **Não** coloque a tampa cinza da base de volta – isto pode danificar a agulha.
- **Não** toque na agulha dentro da base transparente.

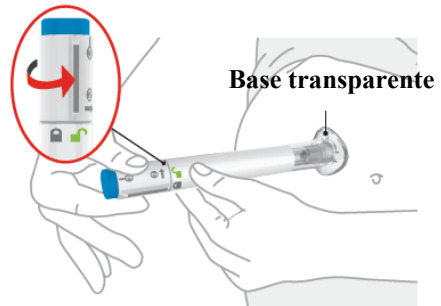


2 Posicione e destrave

- **Posicione** e segure a base transparente de forma plana e firme contra sua pele.



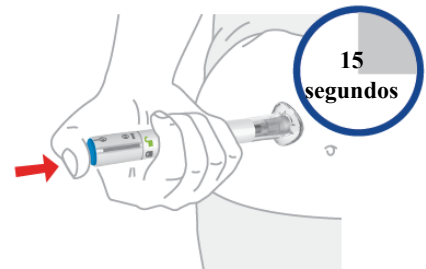
Mantenha a base transparente na pele e depois gire o anel de travamento para a posição **destravada**.



3 Pressione e segure por 15 segundos

- **Pressione e segure** o botão de injeção azul. Você escutará dois cliques altos:
- Primeiro clique: injeção iniciada.
- Segundo clique: injeção concluída.

A aplicação pode durar até 15 segundos.



- Você saberá que a injeção está concluída quando o êmbolo cinza estiver visível.



Êmbolo cinza

- Caso você apresente sangramento no local da aplicação, pressione um algodão ou uma gaze sobre o local da aplicação.
- **Não** esfregue o local da aplicação.

São necessárias 2 aplicações para uma dose completa de 300 mg. Aplique uma caneta seguida imediatamente pela outra caneta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

Tabela 5: Reações adversas ao medicamento de estudos controlados por placebo em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn

Classe de Sistemas e Órgãos Termo	Muito Comum ≥10%	Comum ≥1% e <10%	Incomum ≥0,1% e <1%
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração			
Reações no local da injeção ^a	X		
Reações no local da infusão ^b			X
Distúrbios do sistema imunitário			
Reação de hipersensibilidade relacionada à infusão			X
Infecções e infestações			
Infecções do trato respiratório superior ^c		X	
Herpes zóster			X
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Artralgia		X	
Investigações			
Alanina aminotransferase aumentada			X
Aspartato aminotransferase aumentada			X
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia		X	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Exantema ^d		X	

^a Reportado durante tratamento de manutenção de OMVOH.

^b Reportado durante tratamento de indução de OMVOH.

^c Inclui: sinusite aguda, COVID-19, nasofaringite, desconforto orofaríngeo, dor orofaríngea, faringite, rinite, sinusite, amigdalite, infecção no trato respiratório superior e infecção viral do trato respiratório superior.

^d Inclui: exantema, exantema macular, exantema maculopapular, exantema eritodérmico e exantema urticariforme.

Imunogenicidade

Nos estudos de colite ulcerativa, com 12 meses de tratamento, até 23% dos pacientes tratados com OMVOH desenvolveram anticorpos antidroga, sendo a maioria de baixo título e com resultado positivo para atividade neutralizante. Em aproximadamente 2% dos indivíduos tratados com OMVOH, títulos de anticorpos mais altos foram associados a concentrações séricas de miriquizumabe mais baixas e resposta clínica reduzida.

No estudo de doença de Crohn, com 12 meses de tratamento, 12,7% dos pacientes tratados com OMVOH desenvolveram anticorpos antidroga, sendo a maioria de baixo título e com resultado positivo para atividade neutralizante. Não foi identificado efeito clinicamente significativo dos anticorpos antidroga na farmacocinética ou eficácia de OMVOH.

Nenhuma associação foi encontrada entre anticorpos antidroga e hipersensibilidade ou eventos relacionados à injeção em estudos de colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de até 2.400 mg de OMVOH administrada por infusão intravenosa e de até 500 mg por administração subcutânea foram avaliadas em estudos clínicos sem uma toxicidade limitante de dose. Em caso de superdosagem, monitorar o paciente para sinais e sintomas de reações adversas e iniciar o tratamento sintomático apropriado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0206

Produzido por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Venda sob prescrição.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2022	5050012/22-1	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	02/12/2024	Inclusão inicial do texto de bula	VP/VPS	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 15 ML
			09/10/2024	1395556/24-0	11967 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77A. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	22/04/2026			100MG/ML SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1ML
			09/10/2024	1395567/24-5	11922 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado	27/04/2026			+100MG/ML SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 2ML