

EPYZTEK
(ustequinumabe)

Samsung Bioepis BR
Pharmaceutical Ltda.

Solução injetável

45 mg / 0,5 mL

90 mg/1,0 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EPYZTEK
ustequinumabe

Solução injetável

APRESENTAÇÕES

EPYZTEK 45 mg/0,5 mL solução injetável em embalagem com 1 seringa preenchida.

EPYZTEK 90 mg/1,0 mL solução injetável em embalagem com 1 seringa preenchida.

As seringas preenchidas possuem um dispositivo de proteção da agulha.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS E ACIMA DE 60 KG (seringa preenchida)

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável de **EPYZTEK** contém 90 mg de ustequinumabe.

- 45 mg/0,5 mL.
- 90 mg/1,0 mL.

Excipientes: água para injetáveis, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, polissorbato 80 e sacarose

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Psoríase em Placa

Adultos

EPYZTEK é indicado no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA).

População pediátrica

EPYZTEK é indicado para o tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em crianças maiores de 6 anos e adolescentes, que estão inadequadamente controlados por, ou que são intolerantes a outras terapias sistêmicas ou fototerapia.

Artrite Psoriásica

Adultos

EPYZTEK, isolado ou em combinação com metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta ao tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) foi inadequada.

Doença de Crohn

EPYZTEK é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.

Colite Ulcerativa

EPYZTEK é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Colite Ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que tem contraindicações para tais terapias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

EPYZTEK é um anticorpo monoclonal totalmente humano (IgG1 kappa imunoglobulina) produzido por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de células de mamíferos de ovário de hamster chinês (CHO) e purificado por várias etapas de cromatografia. O **EPYZTEK** é um produto biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o **EPYZTEK** e o **Stelara**. A comparabilidade de **EPYZTEK** e **Stelara** em termos de eficácia clínica foi demonstrada no Estudo SB17-3001, um estudo clínico de fase III em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave.

Comparabilidade de EPHYZTEK com Stelara – Ensaios Clínicos

Estudo SB17-3001

O estudo SB17-3001 é um estudo clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico para avaliar a eficácia, segurança, tolerabilidade, farmacocinética e imunogenicidade do

EPYZTEK (biossimilar proposto) em comparação com **Stelara** em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave. Para o Estudo SB17-3001, os indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber **EPYZTEK** ou **Stelara** por injeção subcutânea. Produtos experimentais (IPs; **EPYZTEK** ou **Stelara**) foram administrados na semana 0, 4 e depois a cada 12 semanas até a semana 40, e a última avaliação foi feita na semana 52. Na semana 28, os indivíduos que atingiram uma resposta PASI 50 e foram considerados elegíveis entraram no período de transição. No período de transição, os indivíduos que receberam **Stelara** foram randomizados novamente em uma proporção de 1:1 para continuar com **Stelara** ou fazer a transição para **EPYZTEK** até a semana 40. Os indivíduos que receberam **EPYZTEK** continuaram a receber **EPYZTEK** até a semana 40, mas seguiram o procedimento de randomização para manter o estudo cego.

O objetivo primário do Estudo SB17-3001 é demonstrar a equivalência de **EPYZTEK** a **Stelara**, em termos de alteração percentual desde a linha de base no Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI) na Semana 12 em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave. O objetivo secundário é avaliar a eficácia, segurança, tolerabilidade, farmacocinética de **EPYZTEK** em comparação com **Stelara** e segurança e imunogenicidade em indivíduos que fizeram a transição para **EPYZTEK** e que mantiveram **Stelara** na semana 28 durante o período de transição.

Resultados dos Estudos

O estudo clínico de Fase III (SB17-3001) demonstrou a equivalência na eficácia do biossimilar proposto **EPYZTEK** e do produto de referência **Stelara** em pacientes com psoríase em placas moderada a grave com os seguintes resultados:

A alteração percentual da linha de base no PASI na semana 12 foi equivalente entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** no conjunto por protocolo (PPS). A diferença ajustada em LSMeans na Semana 12 foi de -0,6 (SE: 1,62) e o IC de 95% da diferença de tratamento ajustada foi [-3,780 a 2,579], que estava totalmente contida dentro da margem de equivalência pré-definida de [-15% , 15%] (Tabela 1).

Tabela 1 Análise de equivalência da alteração percentual da linha de base no PASI na semana 12 (por conjunto de protocolo)

Tempo	Tratamento	n	LSMeans (SE)	Diferença (EPYZTEK – Stelara)	
				LSMeans	95% CI
Semana 12	EPYZTEK (N=243)	243	85,7 (2,53)	-0,6 (1,62)	[-3,780, 2.579]
	Stelara (N=249)	249	86,3 (2,41)	-	-

IC: Intervalo de confiança; LSMeans: Médias dos Mínimos Quadrados; N: Número total de indivíduos no conjunto por protocolo em cada grupo de tratamento; n: Número de indivíduos com dados disponíveis na Semana 12; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade; SE: Erro padrão As estatísticas inferenciais para alteração percentual do valor basal no PASI na Semana 12 foram baseadas na análise do modelo de covariância com o valor basal do PASI como uma covariável e centros agrupados (país) e grupos de tratamento como fatores.

A equivalência terapêutica é declarada se o IC bilateral de 95% da diferença LSMeans das alterações percentuais da linha de base na Semana 12 entre **EPYZTEK** e **Stelara** estiver dentro da margem de equivalência predefinida de [-15%, 15%].

Quando analisado usando um IC de 90%, a diferença de LSMeans para o PPS é de -0,6 (SE: 1,62, IC de 90% [-3,267, 2,066]), que estava totalmente contida dentro da margem de equivalência pré-definida de [-10%, 10%]. O LSMeans para os casos disponíveis do *Full Analysis Set* (FAS) é -0,7 (SE: 1,60, 90% CI [-3,329, 1,948]), e a imputação múltipla FAS é -0,7 (SE: 1,60, 90% CI [-3,343, 1,933]) (Tabela 2). A equivalência foi demonstrada tanto no FAS quanto no PPS, ao usar diferentes margens de equivalência de [-10%, 10%] e [-15%, 15%].

Tabela 2 Análise de sensibilidade da alteração percentual da linha de base no PASI na semana 12 usando imputação múltipla (conjunto de análise completo)

Tempo	Tratamento	n	LSMeans (SE)	Diferença (EPYZTEK – Stelara)	
				LSMeans (SE)	90% CI
Semana 12	EPYZTEK (N=249)	249	85,7 (2,43)	-0,7 (1,60)	[-3,343, 1,933]
	Stelara (N=254)	254	86,4 (2,32)	-	-

IC: Intervalo de confiança; LSMeans: Médias dos Mínimos Quadrados; N: Número total de indivíduos no Conjunto de Análise Completo em cada grupo de tratamento; n: Número de indivíduos com dados disponíveis na Semana 12; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade; SE: Erro padrão As estatísticas inferenciais para alteração percentual do valor basal no PASI na Semana 12 foram baseadas na análise do modelo de covariância

com o valor basal do PASI como uma covariável e centros agrupados (país) e grupos de tratamento como fatores.

A mudança da linha de base nas pontuações do PASI foi imputada pelo método de imputação múltipla sob a suposição de falta aleatória.

As curvas de resposta ao tempo dos grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** mostrando a variação percentual desde a linha de base no PASI até a semana 28 demonstraram curvas de resposta quase sobrepostas ao longo do tempo e, portanto, apoiaram a robustez da análise de eficácia primária (Figura 1).

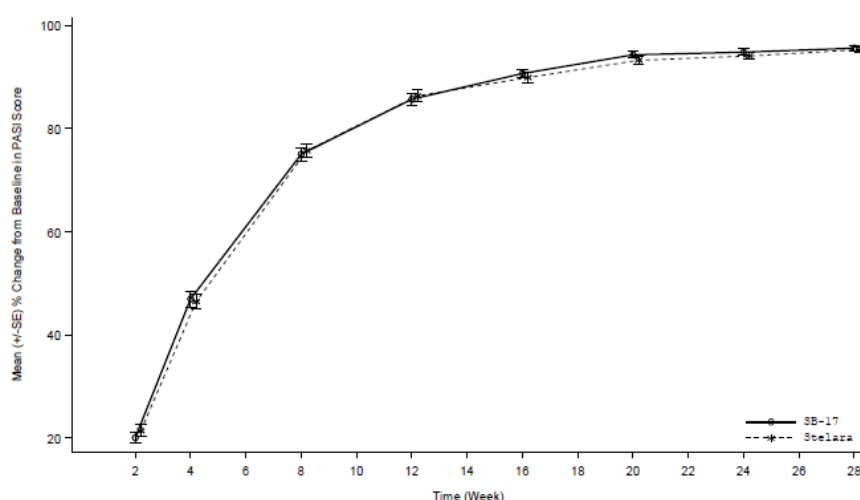


Figura 1 Alteração percentual da linha de base no PASI até a semana 28 (conjunto de análise completa)

PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade; SE: Erro padrão.

% de alteração da linha de base no escore PASI na semana X = $[(\text{pontuação PASI na linha de base} - \text{pontuação PASI na semana X}) / \text{pontuação PASI na linha de base}] \times 100$.

O símbolo e a barra de erro representam a média e o erro padrão em cada ponto de tempo.

Os resultados da análise de subgrupo do desfecho primário de eficácia (alteração percentual da linha de base no PASI na semana 12) também foram semelhantes entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** para subgrupos de idade (< 65 anos ou ≥ 65 anos), sexo, *status* de ADA, uso biológico anterior, e história prévia de artrite psoriática (Tabela 3).

Tabela 3 Análise de subgrupo de alteração percentual da linha de base em PASI na semana 12 (por conjunto de protocolo)

				Diferença (EPYZTEK – Stelara)	
Subgrupo	Tratamento	n	LSMeans (SE)	LSMeans (SE)	95% IC
Idade					
< 65 anos	EPYZTEK (N=229)	229	85,30 (3,02)	0,04 (1,67)	[–3,234. 3,313]
	Stelara (N=230)	230	85,26 (2,94)		
≥ 65 anos	EPYZTEK (N=14)	14	82,0 (7,39)	–7,4 (6,51)	[–20,837. 6,017]
	Stelara (N=19)	19	89,5 (5,55)		
Gênero					
Masculino	EPYZTEK (N=146)	146	81,8 (2,99)	–2,4 (1,99)	[–6,369. 1,472]
	Stelara (N=160)	160	84,3 (2,84)		
Feminino	EPYZTEK (N=97)	97	89,1 (3,44)	3,0 (2,80)	[–2,536. 8,500]
	Stelara (N=89)	89	86,1 (3,30)		
ADA Geral (até Semana 52) ^a					
Positivo	EPYZTEK (N=40)	40	85,4 (3,99)	2,4 (3,14)	[–3,781. 8,646]
	Stelara (N=104)	104	83,0 (3,22)		
Negativo	EPYZTEK (N=199)	199	86,4 (3,59)	–2,2 (2,03)	[–6,194. 1,805]
	Stelara (N=144)	144	88,6 (3,59)		
Antes do uso do biológico					
Sim	EPYZTEK (N=16)	16	87,0 (4,02)	–2,4 (4,44)	[–11,545. 6,661]
	Stelara (N=19)	19	89,5 (4,15)		
Não	EPYZTEK (N=227)	227	85,8 (2,61)	–0,3 (1,71)	[–3,639. 3,069]
	Stelara (N=230)	230	86,1 (2,48)		

História de artrite psoriásica

Sim	EPYZTEK (N=61)	61	83,5 (3,53)	-0,4 (2,91)	[-6,129. 5,411]
	Stelara (N=54)	54	83,8 (3,76)		
Não	EPYZTEK (N=182)	182	86,0 (2,83)	-0,5 (1,93)	[-4,295. 3,314]
	Stelara (N=195)	195	86,5 (2,63)		

ADA: Anticorpo anti-fármaco; IC: Intervalo de confiança; LSM: Médias dos Mínimos Quadrados; N: Número total de indivíduos no conjunto por protocolo em cada grupo e subgrupo de tratamento; n: Número de indivíduos com dados disponíveis na Semana 12; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade; SE: Erro padrão.

Estatísticas inferenciais para variação percentual da linha de base no PASI na Semana 12 foram baseadas na análise do modelo de covariância com o valor da linha de base do PASI como uma covariável e centros agrupados (país) e grupos de tratamento como fatores.

^a Indivíduos com status ADA inconclusivo (**EPYZTEK**: 4 indivíduos, **Stelara**: 1 indivíduo) não estão incluídos nesta tabela.

As taxas de resposta PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 também foram semelhantes entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** por visita, até a Semana 52 (Tabela 4). A proporção de indivíduos que atingiram uma resposta PGA 'limpa' ou 'mínima' (ou seja, PGA 0 ou 1) foi semelhante entre o grupo de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** por visita, até a Semana 52 (Tabela 5). O grau de melhora do DLQI foi semelhante entre o grupo de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** por visita, até a Semana 52 (Tabela 6). Em conclusão, o **EPYZTEK** demonstrou bioequivalência com **Stelara** em vários tipos de parâmetros de eficácia na psoríase, ao longo do estudo.

Tabela 4 Resumo da taxa de resposta PASI por visita e grupo de tratamento (conjunto de análise completo)

Responsivo Categoria Tempo	EPYZTEK N=249 n/n' (%)	Stelara Geral N=254 n/n' (%)	Stelara+EPYZTEK^a N=122 n/n' (%)	Stelara+Stelara^a N=122 n/n' (%)
PASI 50				
Semana 2	17/249 (6,8)	24/254 (9,4)		
Semana 4	116/249 (46,6)	116/254 (45,7)		
Semana 8	214/248 (86,3)	225/253 (88,9)		
Semana 12	234/246 (95,1)	243/252 (96,4)		
Semana 16	240/244 (98,4)	242/249 (97,2)		
Semana 20	229/231 (99,1)	239/242 (98,8)		
Semana 24	232/235 (98,7)	242/244 (99,2)		
Semana 28	237/238 (99,6)	245/245 (100,0)	122/122 (100,0)	122/122 (100,0)
Semana 40	235/235 (100,0)	240/240 (100,0)	120/120 (100,0)	120/120 (100,0)
Semana 52	233/233 (100,0)	234/235 (99,6)	117/117 (100,0)	117/118 (99,2)
PASI 75				

Semana 2	2/249 (0,8)	1/254 (0,4)		
Semana 4	30/249 (12,0)	34/254 (13,4)		
Semana 8	137/248 (55,2)	149/253 (58,9)		
Semana 12	201/246 (81,7)	204/252 (81,0)		
Semana 16	219/244 (89,8)	221/249 (88,8)		
Semana 20	221/231 (95,7)	228/242 (94,2)		
Semana 24	229/235 (97,4)	232/244 (95,1)		
Semana 28	234/238 (98,3)	240/245 (98,0)	120/122 (98,4)	119/122 (97,5)
Semana 40	231/235 (98,3)	233/240 (97,1)	116/120 (96,7)	117/120 (97,5)
Semana 52	221/233 (94,8)	223/235 (94,9)	111/117 (94,9)	112/118 (94,9)
PASI 90				
Semana 2	0/249 (0,0)	0/254 (0,0)		
Semana 4	11/249 (4,4)	5/254 (2,0)		
Semana 8	67/248 (27,0)	78/253 (30,8)		
Semana 12	132/246 (53,7)	145/252 (57,5)		

N: Número total de indivíduos no Conjunto de Análise Completo em cada grupo de tratamento; n: Número total de sujeitos com cada resposta PASI em cada visita de avaliação; n': Número de indivíduos com dados disponíveis em cada visita de avaliação; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade.

PASI 50: melhora de 50% do escore PASI desde o início; PASI 75: melhora de 75% do escore PASI desde o início; PASI 90: melhora de 90% do escore PASI desde o início; PASI 100: melhora de 100% do escore PASI desde o início.

As porcentagens foram baseadas em n'.

^a Com base em indivíduos no Conjunto de Análise Completo que foram randomizados novamente na Semana 28, Stelara+EPYZTEK e Stelara+Stelara podem não corresponder a Stelara em Geral.

Tabela 5 Proporção de Indivíduos com uma Resposta PGA de Limpa ou Mínima por Visita e Grupo de Tratamento (Conjunto de Análise Completo)

Tempo	EPYZTE K N=249 n/n' (%)	Stelara Geral N=254 n/n' (%)	Stelara+EPYZT EK^a N=122 n/n' (%)	Stelara+Stelara^a N=122 n/n' (%)
Linha de base	0/249 (0,0)	0/254 (0,0)	0/122 (0,0)	0/122 (0,0)
Semana 2	5/249 (2,0)	4/254 (1,6)		
Semana 4	47/249 (18,9)	48/254 (18,9)		
Semana 8	167/248 (67,3)	173/253 (68,4)		
Semana 12	209/246 (85,0)	220/252 (87,3)		
Semana 16	214/244 (87,7)	216/249 (86,7)		
Semana 20	213/231 (92,2)	226/242 (93,4)		

Semana 24	218/235 (92,8)	226/244 (92,6)		
Semana 28	223/238 (93,7)	226/245 (92,2)	113/122 (92,6)	112/122 (91,8)
Semana 40	216/235 (91,9)	224/240 (93,3)	112/120 (93,3)	112/120 (93,3)
Semana 52	210/233 (90,1)	205/235 (87,2)	102/117 (87,2)	103/118 (87,3)

N: Número total de indivíduos no Conjunto de Análise Completo em cada grupo de tratamento; n: Número de sujeitos com cada resposta PGA em cada visita de avaliação; n': Número de indivíduos com dados disponíveis em cada visita de avaliação; PGA: Avaliação Global do Médico.

As porcentagens foram baseadas em n'.

Resposta PGA: 0 = Limpo; 1 = Mínimo.

^a Com base em indivíduos no Conjunto de Análise Completo que foram randomizados novamente na Semana 28, Stelara+EPYZTEK e Stelara+Stelara podem não corresponder a Stelara em geral.

Tabela 6 Resumo do DLQI por visita e grupo de tratamento (conjunto de análise completo)

	EPYZTEK		Stelara Geral		Stelara +EPYZTEK ^a		Stelara +Stelara ^a	
	N=249		N=254		N=122		N=122	
	Valor	CFB	Valor	CFB	Valor	CFB	Valor	CFB
	Médio	Média	Médio	Média	Médio	Média	Médio	Média
Tempo	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)
Linha de base	13,4		13,2		12,9		13,5	
	(7,24)		(6,96)		(7,07)		(6,97)	
Semana 4	7,6	5,9	7,8	5,4				
	(5,62)	(5,79)	(6,01)	(5,18)				
Semana 12	3,5	9,9	3,4	9,7				
	(4,12)	(6,79)	(4,11)	(6,55)				
Semana 16	3,1	10,3	3,4	9,8				
	(4,19)	(7,40)	(4,39)	(6,90)				
Semana 28	2,5	11,0	2,5	10,7	2,4	10,5	2,4	11,1
	(3,54)	(7,48)	(3,73)	(6,91)	(3,53)	(6,63)	(3,85)	(7,21)

Semana 40	1,9 (3,35)	11,5 (7,48)	1,8 (3,10)	11,3 (6,86)	1,9 (3,10)	10,8 (6,61)	1,8 (3,11)	11,7 (7,11)
Semana 52	1,9 (3,35)	11,5 (7,31)	1,9 (3,29)	11,2 (7,06)	1,8 (3,64)	10,9 (6,81)	2,0 (2,91)	11,5 (7,32)

CFB: Mudança da linha de base; DLQI: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia;

N: Número total de indivíduos no Conjunto de Análise Completo em cada grupo de tratamento; SD: Desvio Padrão

Mudança da linha de base para pontuação DLQI na semana X = pontuação DLQI na linha de base – pontuação DLQI na semana X. Os números realmente significam diminuição da linha de base, embora descritos em números positivos.

^a Com base em indivíduos no Conjunto de Análise Completo que foram randomizados novamente na Semana 28, Stelara+EPYZTEK e Stelara+Stelara podem não corresponder a Stelarem geral.

▪ Eficácia Clínica em Adultos com Psoríase em Placa

A segurança e a eficácia de **Stelara** foram avaliadas em 2 estudos de Fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes com psoríase em placa de intensidade moderada a grave (PHOENIX 1 e PHOENIX 2). No total, 1.996 pacientes foram incluídos nesses estudos.

Os estudos incluíram adultos (≥ 18 anos) com psoríase em placas crônica (> 6 meses) com envolvimento mínimo da área de superfície corpórea (BSA) de 10% e pontuação do PASI ≥ 12 e que eram candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia. Os pacientes com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular foram excluídos dos estudos. Não foram permitidas terapias antipsoriásicas concomitantes durante o estudo, exceto corticosteroides tópicos de baixa potência na face e na virilha após a Semana 12.

O PASI é uma pontuação composta que avalia a fração da área de superfície corpórea envolvida com psoríase e a gravidade das alterações psoriásicas nas regiões afetadas (espessura/infiltração da placa, eritema e descamação). As pontuações numéricas do PASI variam de 0 a 72, com as pontuações mais altas representando doença mais grave.

Os pacientes que atingiram melhora $\geq 75\%$ no PASI em relação à fase basal (PASI 75) foram considerados respondedores PASI 75. Os pacientes randomizados originalmente para **Stelara** que eram respondedores PASI 75 nas Semanas 28 e 40 foram considerados respondedores PASI 75 de longo prazo. Os pacientes que atingiram melhora $\geq 90\%$ no PASI em relação à fase basal (PASI 90) foram considerados respondedores PASI 90 e os pacientes com melhora $\geq 50\%$ no PASI em relação à fase basal (PASI 50) foram considerados respondedores PASI 50. Os pacientes que atingiram melhora $\geq 50\%$ mas menor que 75% no PASI em relação à fase basal foram considerados respondedores parciais. Os pacientes com melhora $< 50\%$ no PASI em relação à fase basal foram considerados não-respondedores.

Outras avaliações importantes de eficácia incluíram:

- Avaliação Médica Global (PGA), escala de 6 categorias: 0 = sem psoríase (clareamento completo), 1 = doença mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = acentuada e 5 = grave, que indica a avaliação global pelo médico da psoríase com foco na espessura/infiltração da placa, eritema e descamação. A PGA foi realizada nos estudos PHOENIX 1 e 2.
- Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), um instrumento de qualidade de vida específico para dermatologia desenhado para avaliar o impacto da doença sobre a qualidade de vida do paciente. As pontuações do DLQI variam de 0 a 30, com pontuação menor representando melhor qualidade de vida. Diminuição de 5 na pontuação do DLQI em relação à fase basal é considerada melhora clinicamente significativa. O DLQI foi realizado nos estudos PHOENIX 1 e 2.
- SF-36, um questionário de saúde que consiste em escala de múltiplos itens que medem 8 conceitos de saúde. O SF-36 resulta em pontuações compostas que fornecem uma medida do impacto da doença sobre o status de saúde física e mental. Pontuações do SF-36 mais altas indicam uma qualidade de vida melhor. O SF-36 foi realizado no PHOENIX 1.
- Índice de Gravidade de Psoríase Ungueal (NAPSI), uma pontuação utilizada pelo médico para avaliar a gravidade do envolvimento ungueal. A escala consiste em 4 componentes de doença da matriz ungueal e 4 componentes de doença do leito ungueal com pontuações de 0 a 8, com pontuações menores representando doença mais leve. O NAPSI foi realizado no PHOENIX 1.
- Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS), um instrumento de autoavaliação desenvolvido para avaliar as medidas psicológicas em pacientes com doenças físicas. Consiste em 2 subescalas, uma que mede Ansiedade (escala A) e uma que mede Depressão (escala D), que são pontuadas separadamente. Pontuações mais baixas na HADS correspondem a um comprometimento psicológico menor. A HADS foi realizada no PHOENIX 2.
- Questionário de Limitações no Trabalho (WLQ), um questionário de 25 itens, autoaplicado que foi usado para medir o impacto das condições crônicas de saúde sobre o desempenho ocupacional e a produtividade no trabalho nas populações que possuem emprego. O WLQ avalia quatro aspectos do trabalho e da produtividade: Demandas Físicas, Gerenciamento do Tempo, Demanda Mental Interpessoal e

Demanda de Produção. As quatro subescalas variam de 0 -100 com a pontuação mais baixa indicando menos limitações no trabalho. O WLQ foi aplicado no PHOENIX 2.

– Escala Visual Analógica para Prurido, usada para avaliar a gravidade do prurido na ocasião da avaliação. O prurido é avaliado usando uma linha horizontal de 10 cm ou uma Escala Visual Analógica (VAS), representando o intervalo de gravidade do prurido, de zero (sem nenhum prurido) a 10 (prurido intenso). A VAS para prurido foi aplicada no PHOENIX 1.

PHOENIX 1

O estudo PHOENIX 1 avaliou a segurança e a eficácia de **Stelara** *versus* placebo em 766 pacientes com psoríase em placa e a eficácia da administração a cada 12 semanas em pacientes que eram respondedores PASI 75.

Os pacientes randomizados para **Stelara** receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas Semanas 0 e 4 seguidas pelas mesmas doses a cada 12 semanas. Os pacientes randomizados para receber placebo nas Semanas 0 e 4 foram cruzados para receber **Stelara** (45 mg ou 90 mg) nas Semanas 12 e 16 seguido pela mesma dose a cada 12 semanas.

Dose de manutenção (a cada 12 semanas)

Para avaliar o benefício terapêutico da dose de manutenção com **Stelara**, pacientes originalmente randomizados para **Stelara** que eram respondedores PASI 75 em ambas as Semanas 28 e 40 foram randomizados novamente para a dose de manutenção de **Stelara** a cada 12 semanas ou para placebo (isto é, descontinuação da terapia). Os pacientes que foram randomizados novamente para placebo na Semana 40 reiniciaram ustekinumabe no esquema posológico original de quando apresentaram perda de no mínimo 50% da melhora do PASI obtida na Semana 40.

Ajuste de dose (a cada 8 semanas)

Na Semana 28, os pacientes que foram não-respondedores descontinuaram o tratamento e a dose dos pacientes que foram respondedores parciais tiveram a dose ajustada para cada 8 semanas.

Os respondedores PASI 75 na Semana 28 que se tornaram respondedores parciais ou não-respondedores na Semana 40 tiveram a dose ajustada para a cada 8 semanas.

Todos os pacientes foram acompanhados por até 76 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

PHOENIX 2

O PHOENIX 2 avaliou a segurança e a eficácia de **Stelara** *versus* placebo em 1.230 pacientes com psoríase em placa. Os pacientes randomizados para ustekinumabe receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas Semanas 0 e 4 seguidas de uma dose adicional na Semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo nas Semanas 0 e 4 foram cruzados para receber **Stelara** (45 mg ou 90 mg) nas Semanas 12 e 16 seguidos pela mesma dose a cada 12 semanas.

Ajuste de dose (a cada 8 semanas)

Na Semana 28, os pacientes não-respondedores descontinuaram o tratamento e os pacientes que eram respondedores parciais foram randomizados novamente para continuar a receber as doses a cada 12 semanas ou trocar para a cada 8 semanas.

Os respondedores PASI 75, na Semana 28, que se tornaram respondedores parciais ou não respondedores na Semana 40 tiveram a dose ajustada para a cada 8 semanas.

Todos os pacientes foram seguidos por até 52 semanas após a primeira administração do agente do estudo.

Características da doença na fase basal: PHOENIX 1 e 2

As características da doença na fase basal nos Estudos PHOENIX 1 e 2 foram semelhantes (Tabela 7).

Tabela 7: Características da doença na fase basal

	PHOENIX 1		PHOENIX 2	
	Placebo	Stelara	Placebo	Stelara
Pacientes randomizados na Semana 0	n= 255	n= 511	n= 410	n= 820
BSA mediana	22,0	21,0	20,0	21,0
BSA $\geq$ 20%	145 (57%)	276 (54%)	217 (53%)	445 (54%)
PASI mediano	17,80	17,40	16,90	17,60
PASI $\geq$ 20	91 (36%)	169 (33%)	133 (32%)	300 (37%)
PGA acentuado ou grave	112 (44%)	223 (44%)	160 (39%)	328 (40%)
História de artrite psoriásica	90 (35%)	168 (33%)	105 (26%)	200 (24%)
Fototerapia anterior	150 (59%)	342 (67%)	276 (67%)	553 (67%)
Terapia sistêmica convencional anterior, excluindo produtos biológicos	142 (56%)	282 (55%)	241 (59%)	447 (55%)
Terapia sistêmica convencional ou biológica anterior	189 (74%)	364 (71%)	287 (70%)	536 (65%)
Não respondeu, tinha contraindicação ou era intolerante a $\geq$ 1 terapia convencional	139 (55%)	270 (53%)	254 (62%)	490 (60%)

Não respondeu, tinha contraindicação ou era intolerante a ≥ 3 terapias convencionais	30 (12%)	54 (11%)	66 (16%)	134 (16%)
---	----------	----------	----------	-----------

Eficácia no desfecho primário, PHOENIX 1 e 2

Em ambos os estudos PHOENIX 1 e PHOENIX 2, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para o tratamento com **Stelara** foi respondedor PASI 75 em comparação ao placebo na Semana 12 (Tabela 2). No estudo PHOENIX 1, 67% e 66% dos pacientes que receberam **Stelara** 45 mg e 90 mg, respectivamente, atingiram resposta PASI 75 na Semana 12 em comparação a 3% dos pacientes do grupo placebo. No estudo PHOENIX 2, 67% e 76% dos pacientes que receberam ustekinumabe 45 mg e 90 mg, respectivamente, atingiram resposta PASI 75 na Semana 12 em comparação a 4% dos pacientes que receberam placebo.

Os 3 componentes do PASI (espessura/espessamento da placa, eritema e descamação) contribuíram de modo equivalente para a melhora do PASI.

A eficácia de **Stelara** foi significativamente superior ($p < 0,001$) à do placebo em todos os subgrupos definidos pelos dados demográficos da fase basal, características clínicas da doença (incluindo pacientes com história de artrite psoriásica) e uso prévio de medicamentos. Embora o modelo de farmacocinética tivesse sugerido uma tendência a uma depuração aparente (CL/F) maior em pacientes com diabetes, não foi observado um efeito consistente sobre a eficácia.

Outras medidas de eficácia na Semana 12

Em ambos os estudos PHOENIX 1 e PHOENIX 2, em comparação ao placebo, proporções significativamente maiores de pacientes randomizados para **Stelara** 45 mg ou 90 mg atingiram pontuação PGA indicativa de sem psoríase (clareamento completo) ou doença mínima, e proporções significativamente maiores de pacientes randomizados para **Stelara** 45 mg ou 90 mg foram respondedores PASI 90 e PASI 50 na Semana 12 (Tabela 7). No estudo PHOENIX 1, 59% e 61% dos pacientes tratados com **Stelara** 45 mg e 90 mg, respectivamente, atingiram pontuações PGA indicativa de sem psoríase (clareamento completo) ou doença mínima em comparação a 4% dos pacientes tratados com o placebo. No estudo PHOENIX 2, 68% e 73% dos pacientes que receberam ustekinumabe 45 mg ou 90 mg, respectivamente, apresentaram pontuações na PGA de sem psoríase ou doença mínima em comparação a 4% dos pacientes do grupo placebo. No PHOENIX 1, PASI 90 foi atingido por 42% e 37% dos pacientes tratados com **Stelara** 45 mg e 90 mg, respectivamente, em comparação a 2% dos pacientes tratados com o placebo. No estudo

PHOENIX 2, a porcentagem dos pacientes que atingiu PASI 90 foi de 42% no grupo **Stelara** 45 mg, 51% no grupo **Stelara** 90 mg e 1% no grupo placebo. A porcentagem de pacientes que atingiu PASI 50 no PHOENIX 1 foi de 84% e 86% nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg, respectivamente, em comparação a 10% no grupo placebo. Da mesma forma, 84% dos pacientes tratados com **Stelara** 45 mg, 89% dos pacientes tratados com **Stelara** 90 mg e 10% dos pacientes tratados com o placebo atingiram PASI 50 no PHOENIX 2 (Tabela 8).

Tabela 8: Principais desfechos de psoríase - PHOENIX 1 e PHOENIX 2

Semana 12						
	PHOENIX 1			PHOENIX 2		
	Placebo	Stelara		Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na Semana 0	255	255	256	410	409	411
Resposta PASI						
Resposta PASI 50 ^a	26 (10%)	213 (84%)	220 (86%)	41 (10%)	342 (84%)	367 (89%)
Resposta PASI 75 ^a	8 (3%)	171 (67%)	170 (66%)	15 (4%)	273 (67%)	311 (76%)
Resposta PASI 90 ^a	5 (2%)	106 (42%)	94 (37%)	3 (1%)	173 (42%)	209 (51%)
PGA de sem psoríase (clareamento completo) ou doença mínima ^{a,b}	10 (4%)	151 (59%)	156 (61%)	18 (4%)	277 (68%)	300 (73%)
Resposta PASI 75 por peso						
≤ 100 kg						
N	166	168	164	290	297	289
Resposta PASI 75	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)
>100 kg						
N	89	87	92	120	112	121
Resposta PASI 75	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)
PGA de sem psoríase ou doença mínima por peso						
≤ 100 kg						
N	166	168	164	290	297	289
Resposta PGA ^b	7 (4%)	108 (64%)	103 (63%)	14 (5%)	220 (74%)	216 (75%)
>100 kg						
N	89	87	92	120	112	121
Resposta PGA ^b	3 (3%)	43 (49%)	53 (58%)	4 (3%)	57 (51%)	84 (69%)
Semana 28						
	PHOENIX 1			PHOENIX 2		
	Stelara			Stelara		

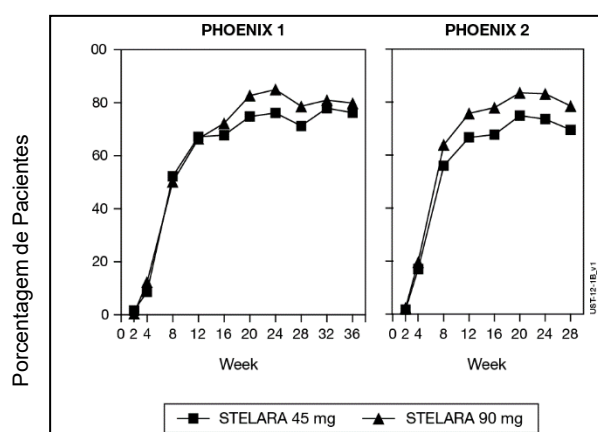
	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
N	250	243	397	400
Resposta PASI				
Resposta PASI 50	228 (91%)	234 (96%)	369 (93%)	380 (95%)
Resposta PASI 75	178 (71%)	191 (79%)	276 (70%)	314 (79%)
Resposta PASI 90	123 (49%)	135 (56%)	178 (45%)	217 (54%)
PGA de sem psoríase ou doença mínima ^b	146 (58%)	160 (66%)	241 (61%)	279 (70%)
Resposta PASI 75 por peso				
≤ 100 kg				
N	164	153	287	280
Resposta PASI 75	130 (79%)	124 (81%)	217 (76%)	226 (81%)
> 100 kg				
N	86	90	110	119
Resposta PASI 75	48 (56%)	67 (74%)	59 (54%)	88 (74%)
PGA de sem psoríase ou doença mínima por peso				
≤ 100 kg				
N	164	153	287	280
Resposta PGA ^b	106 (65%)	106 (69%)	192 (67%)	207 (74%)
> 100 kg				
N	86	90	110	119
Resposta PGA	40 (47%)	54 (60%)	49 (45%)	71 (60%)
^a p < 0,001 para comparação de 45 mg ou 90 mg com o placebo.				
^b dados corrigidos após inspeção do EMEA.				

Resposta ao longo do tempo

No estudo PHOENIX 1, proporções significativamente maiores de pacientes tratados com **Stelara** apresentaram respostas PASI 50 (9% e 10% para os grupos de 45 mg e 90 mg, respectivamente) em comparação ao placebo (2%) na Semana 2 ($p<0,001$). Proporções significativamente maiores de pacientes tratados com **Stelara** atingiram respostas PASI 75 (9% e 12% para os grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg, respectivamente) em comparação ao placebo (0,4%) na Semana 4 ($p<0,001$). A resposta máxima foi em geral atingida na Semana 24 nos grupos de tratamento com **Stelara** 45 mg e 90 mg e as taxas de resposta foram em geral mantidas até a Semana 36 (Figura 1). No PHOENIX 1, as taxas de PASI 75 na Semana 24 foram 76% para o grupo 45 mg e 85% para o grupo 90 mg. As taxas de resposta observadas nos pacientes que receberam **Stelara** 90 mg foram maiores do que as observadas nos que receberam **Stelara** 45 mg na Semana 16 e essas taxas de resposta maiores foram mantidas até a Semana 36 (Figura 2). Resultados semelhantes foram observados no estudo PHOENIX 2 até a Semana 28.

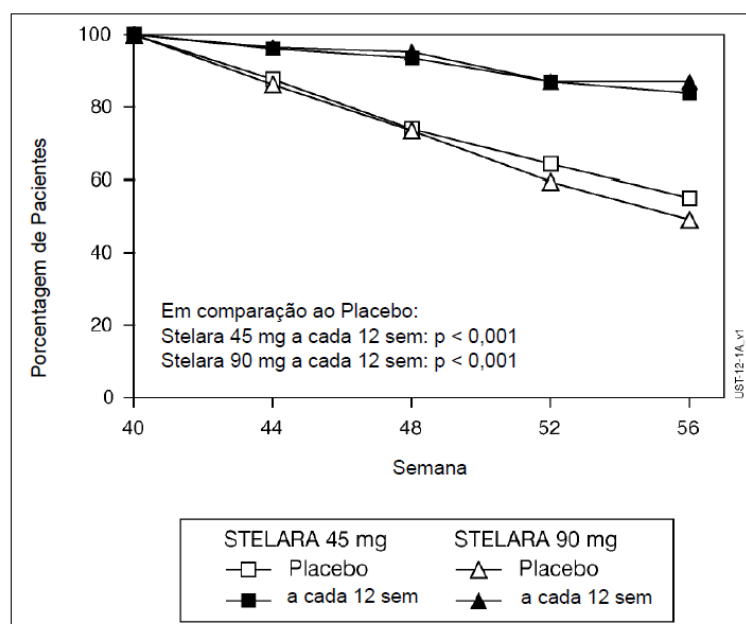
Nas análises pré-especificadas de eficácia pelo peso corpóreo nos estudos PHOENIX 1 e PHOENIX 2, nenhum padrão consistente de resposta à dose foi observado nos pacientes ≤ 100 kg. Nos pacientes com peso > 100 kg, maiores taxas de resposta PASI 75 foram observadas com a dose de 90 mg em comparação às observadas com 45 mg e uma proporção maior de pacientes que receberam a dose de 90 mg apresentou pontuações na PGA de sem psoríase (clareamento completo) ou doença mínima em comparação aos pacientes que receberam a dose de 45 mg (Tabela 8).

Figura 2 mostra a Resposta PASI 75 ao longo do tempo nos estudos PHOENIX 1 e 2: Benefício terapêutico do uso contínuo em longo prazo



Na Semana 40 do PHOENIX 1, 162 pacientes foram randomizados para receber **Stelara** (manutenção) e 160 foram randomizados para receber placebo (descontinuação do tratamento). A manutenção do PASI 75 foi significativamente superior com o tratamento contínuo em comparação à descontinuação do tratamento ($p < 0,001$). Resultados semelhantes foram observados com cada dose de **Stelara** (Figura 3). Em 1 ano (Semana 52), 89% dos pacientes randomizados novamente para o tratamento de manutenção foram respondedores PASI 75 em comparação a 63% dos pacientes randomizados novamente para placebo (descontinuação do tratamento) ($p < 0,001$). Aos 18 meses (Semana 76), 84% dos pacientes randomizados novamente para o tratamento de manutenção eram respondedores PASI 75 comparados a 19% dos pacientes randomizados novamente para placebo (descontinuação do tratamento). Aos 3 anos (Semana 148), 82% dos pacientes randomizados novamente para o tratamento de manutenção eram respondedores PASI 75. Em 5 anos (Semana 244), 80% dos pacientes randomizados novamente para o tratamento de manutenção eram respondedores PASI 75.

Figura 3 Estimativa de tabela de vida da porcentagem de pacientes que mantiveram Resposta PASI 75; pacientes randomizados na Semana 40 (PHOENIX 1)



Eficácia do retratamento

No estudo PHOENIX 1, após a descontinuação da terapia, os pacientes reiniciaram o seu tratamento original com **Stelara** após perda de $\geq 50\%$ da melhora do PASI. O

retratamento com **Stelara** resultou em recuperação da resposta PASI 75 em até 8 semanas após o reinício da terapia por 71% dos pacientes avaliados em até 8 semanas após o reinício da terapia e 85% dos pacientes avaliados em 12 semanas após o reinício da terapia.

Ajuste do intervalo de administração

No PHOENIX 1, o intervalo de administração para os respondedores parciais na Semana 28 e na Semana 40 e para os não- respondedores na Semana 40 foi ajustado de a cada 12 semanas para a cada 8 semanas. Aproximadamente 40%-50% dos respondedores parciais na Semana 28 à posologia a cada 12 semanas atingiram resposta PASI 75 após ajuste para a posologia a cada 8 semanas e essa proporção de respondedores PASI 75 foi mantida até a Semana 52. Uma proporção semelhante de pacientes que foram respondedores PASI 75 na Semana 28 e subsequentemente tornaram-se respondedores parciais ou não-respondedores na Semana 40, atingiriam resposta PASI 75 após ajuste do intervalo de administração para a cada 8 semanas.

Qualidade de vida

Nos estudos PHOENIX 1 e 2, as pontuações médias do DLQI na fase basal variaram de 11 a 12. No PHOENIX 1, a média do componente físico do SF-36 na fase basal variou entre 47 e 49 e a do componente mental do SF-36 na fase basal foi de aproximadamente 50. A qualidade de vida melhorou significativamente nos pacientes randomizados para **Stelara** 45 mg ou 90 mg em comparação aos pacientes randomizados para placebo, conforme avaliado pelo DLQI nos estudos PHOENIX 1 e 2 e pelo SF-36 no estudo PHOENIX 1 (Tabelas 9 e 10). As melhoras de qualidade de vida foram significativas já em 2 semanas nos pacientes tratados com **Stelara** e essas melhoras foram mantidas ao longo do tempo com a continuação da administração.

Tabela 9: Resultados de qualidade de vida até a Semana 40 - PHOENIX 1.

	Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na Semana 0	255	255	256
DLQI			
Fase basal			
N	254	255	255
Média $\pm$ DP	11,8 $\pm$ 7,41	11,1 $\pm$ 7,09	11,6 $\pm$ 6,92
Mediana	10,0	10,0	11,0
Mudança em relação à fase basal			

Semana 2 ^a			
N	253	255	254
Média $\pm$ DP	-0,9 $\pm$ 4,88	-3,6 $\pm$ 4,51	-4,5 $\pm$ 5,31
Mediana	-1,0	-3,0	-4,0
Semana 12 ^a			
N	252	254	249
Média $\pm$ DP	-0,6 $\pm$ 5,97	-8,0 $\pm$ 6,87	-8,7 $\pm$ 6,47
Mediana	0,0	-6,0	-7,0
Semana 28			
N	NA	249	241
Média $\pm$ DP	NA	-8,1 $\pm$ 7,23	-9,6 $\pm$ 7,17
Mediana	NA	-7,0	-8,0
Semana 40			
N	NA	246	236
Média $\pm$ DP	NA	-8,2 $\pm$ 7,23	-9,5 $\pm$ 6,96
Mediana	NA	-7,0	-9,0
SF-36			
Resumo do componente físico			
Fase basal			
N	254	255	255
Média $\pm$ DP	47,22 $\pm$ 10,240	48,90 $\pm$ 9,555	47,51 $\pm$ 9,224
Mediana	50,70	51,60	49,60
Mudança em relação à fase basal			

		Stelara	
		Placebo	45 mg 90 mg
Semana 12 ^a			
N	250	255	249
Média $\pm$ DP	-0,53 $\pm$ 7,457	1,97 $\pm$ 7,422	3,23 $\pm$ 7,590
Mediana	-0,25	1,30	1,50
Semana 28			
N	NA	250	239
Média $\pm$ DP	NA	1,86 $\pm$ 8,301	3,17 $\pm$ 7,855
Mediana	NA	1,00	1,90
Semana 40			
N	NA	246	236
Média $\pm$ DP	NA	1,77 $\pm$ 8,402	2,96 $\pm$ 8,027
Mediana	NA	0,80	2,10
Resumo do componente mental			
Fase basal			
N	254	255	255
Média $\pm$ DP	49,62 $\pm$ 10,582	50,02 $\pm$ 10,425	49,86 $\pm$ 10,175
Mediana	53,35	52,90	53,10
Mudança em relação à fase basal			
Semana 12 ^a			
N	250	255	249
Média $\pm$ DP	-1,33 $\pm$ 7,473	2,12 $\pm$ 9,308	2,54 $\pm$ 9,506
Mediana	-0,60	0,80	1,50
Semana 28			
N	NA	250	239
Média $\pm$ DP	NA	1,80 $\pm$ 9,578	3,47 $\pm$ 9,587
Mediana	NA	0,40	1,50
Semana 40			
N	NA	246	236
Média $\pm$ DP	NA	2,17 $\pm$ 9,137	2,91 $\pm$ 9,418
Mediana	NA	0,95	1,10

^ap < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

NA = não se aplica.

Tabela 10: Resultados de qualidade de vida até a Semana 24 - PHOENIX 2.

	Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0	41 0	409	411
DLQI			
Fase basal			
N	40 8	406	408
Média $\pm$ DP	12,3 $\pm$ 6,86	12,2 $\pm$ 7,07	12,6 $\pm$ 7,29
Mediana	11, 0	12,0	12,0
Mudança em relação à fase basal			
	Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg
Semana 4 ^a			
N	405	404	404
Média $\pm$ DP	-1,4 $\pm$ 4,68	-6,9 $\pm$ 6,07	-7,0 $\pm$ 5,86
Mediana	-1,0	-6,0	-6,0
Semana 12 ^a			
N	400	401	402
Média $\pm$ DP	-0,5 $\pm$ 5,66	-9,3 $\pm$ 7,12	-10,0 $\pm$ 6,67
Mediana	-0,5	-8,0	-9,0
Semana 24			
N	NA	394	399
Média $\pm$ DP	NA	-9,5 $\pm$ 7,26	-10,3 $\pm$ 6,96
Mediana	NA	-8,0	-9,0

^ap < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.
NA = não se aplica.

Psoríase ungueal

No PHOENIX 1, a pontuação mediana do NAPSÍ na fase basal para psoríase ungueal foi de 4,0 e o número mediano de unhas dos dedos das mãos com psoríase foi de 8,0. A psoríase ungueal melhorou significativamente nos pacientes randomizados para **Stelara** 45 mg ou 90 mg em comparação aos pacientes randomizados para placebo quando avaliada pela pontuação do NAPSÍ (Tabelas 11 e 12). A psoríase ungueal continuou a

melhorar ao longo do tempo até a Semana 52 nos pacientes tratados com **Stelara**.

Tabela 11: Resumo da melhora percentual em relação à fase basal no NAPSI na Semana 12; pacientes randomizados na Semana 0 com psoríase ungueal presente na Semana 0 - PHOENIX 1

	Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na Semana 0 com psoríase ungueal presente na Semana 0	17	182	187
Semana 12 ^a	6		
N	17	182	184
	4		
Média ± DP	11,8 ± 51,09	26,7 ± 56,80	24,9 ± 48,90
Mediana	0,0	25,0	25,0

^ap ≤ 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

Tabela 12: Resumo da melhora percentual em relação à fase basal no NAPSI na Semana 24; pacientes randomizados na Semana 0 com psoríase ungueal presente na Semana 0 - PHOENIX 1

	Stelara			
	Placebo → 45 mg	Placebo → 90 mg	45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na Semana 0 com psoríase ungueal presente na Semana 0	93	83	182	187
Semana 24				
N	89	77	179	181
Média ± DP	29,1 ± 60,83	40,5 ± 43,37	46,5 ± 47,41	48,7 ± 45,58
Mediana	33,3	42,9	50,0	50,0

Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS)

Na fase basal no PHOENIX 2, as pontuações médias de ansiedade e depressão na HADS foram 6,9 e 5,1, respectivamente. Ambas as pontuações de ansiedade e depressão foram reduzidas significativamente nos pacientes randomizados para **Stelara** 45 mg ou 90 mg na Semana 12 em comparação aos pacientes randomizados para placebo (Tabela 13). Melhoras de HADS foram mantidas até a Semana 24 (Tabela 14).

Tabela 13: Resumo da mudança em relação à fase basal de Ansiedade e Depressão Hospitalar na Semana 12; pacientes randomizados na Semana 0 – PHOENIX 2

	Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na Semana 0	410	409	411
Pontuação de ansiedade ^a			
N	395	399	399
Média ± DP	-0,11 ± 2,689	-1,59 ± 3,570	-1,60 ± 3,351
Mediana	0,00	-1,00	-1,00
Pontuação de depressão ^a			
N	398	399	401
Média ± DP	0,21 ± 2,757	-1,71 ± 3,124	-2,06 ± 3,420
Mediana	0,00	-1,00	-1,00

^ap < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

Tabela 14: Resumo da alteração em relação à fase basal da Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar na Semana 24; pacientes randomizados na Semana 0 – PHOENIX 2

	Stelara			
	Placebo → 45 mg	Placebo → 90 mg	45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na Semana 0	205	205	409	411
Pontuação de ansiedade				
N	183	191	393	395
Média ± DP	-1,52 ± 3,148	-1,76 ± 3,245	-1,80 ± 3,725	-1,99 ± 3,463
Mediana	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00

Pontuação de depressão				
N	184	190	391	398
Média $\pm$ DP	-1,65 $\pm$ 3,207	-1,42 $\pm$ 3,013	-1,77 $\pm$ 3,449	-2,26 $\pm$ 3,490
Mediana	-1,00	-1,00	-1,00	-2,00

Questionário de Limitações no Trabalho

O Questionário de Limitações no Trabalho obtido na fase basal mostrou comprometimento da produtividade no trabalho entre os pacientes com psoríase avaliados no PHOENIX 2 para as pontuações dos componentes de Demandas Físicas, Gerenciamento do Tempo, Demandas Mental-Interpessoal e de Produção. A produtividade no trabalho melhorou de forma mais significativa nos pacientes randomizados para **Stelara** na Semana 12 em comparação aos pacientes randomizados para o placebo conforme determinado pelas quatro subescalas do WLQ (Demandas Físicas, Gerenciamento do Tempo, Demandas Mental-Interpessoal e de Produção; Tabela 15).

Tabela 15: Resumo da mudança em relação à fase basal no Questionário de Limitações no Trabalho na Semana 12; pacientes randomizados na Semana 0 - PHOENIX 2

		Stelara	
	Placebo	45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na Semana 0	410	409	411
Pontuação de Demandas Físicas ^a			
N	277	277	281
Média $\pm$ DP	-0,20 $\pm$ 30,991	-7,61 $\pm$ 30,917	-5,05 $\pm$ 34,050
Mediana	0,00	0,00	0,00
Pontuação de Gerenciamento de Tempo			
N	259	255	265
Média $\pm$ DP	0,74 $\pm$ 18,962	-6,58 $\pm$ 21,634	-9,06 $\pm$ 24,239
Mediana	0,00	-5,00	-3,30
Pontuação Mental - Interpessoal ^b			
N	272	275	276
Média $\pm$ DP	1,11 $\pm$ 18,881	-7,82 $\pm$ 22,684	-7,51 $\pm$ 19,366

Mediana	0,00	-2,80	-1,35
Pontuação de Demandas de Produção ^b			
N	276	274	279
Média $\pm$ DP	1,08 $\pm$	-6,82 $\pm$	-6,98 $\pm$
	16,062	22,367	20,866
Mediana	0,00	0,00	0,00

^a p = 0,001 e 0,060 para 45 mg ou 90 mg em comparação, respectivamente, ao placebo.

^b p < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

Escala Analógica Visual (VAS) de prurido

O prurido associado à psoríase melhorou significativamente (p<0,001) na Semana 12 nos pacientes randomizados para **Stelara** 45 mg ou 90 mg em comparação aos randomizados para placebo, conforme avaliado pela VAS de prurido no PHOENIX 1 (Tabela 16).

Tabela 16: Resumo de alteração em relação à fase basal na VAS de prurido na Semana 12; pacientes randomizados na Semana 0 - PHOENIX 1

	Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na Semana 0	255	255	256
Semana 12 ^a			
N	252	253	249
Média $\pm$ DP	-0,78 $\pm$	-4,91 $\pm$	-5,14 $\pm$
	2,538	3,142	3,020
Mediana	-0,30	-5,50	-5,50

^a p < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

ACCEPT

Um estudo multicêntrico, randomizado, simples-cego, controlado por ativo (ACCEPT) comparou a segurança e a eficácia do ustequinumabe e etanercepte em pacientes com idade a partir de 18 anos, com psoríase crônica em placa (> 6 meses) que tinham um envolvimento de BSA mínimo de 10%, pontuação de PASI $\geq$ 12, pontuação $\geq$ 3 da Avaliação Médica Global (PGA), que eram candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica, e que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ou contraindicação a ciclosporina, metotrexato ou à terapia PUVA. Um total de 903 pacientes foi incluído no estudo.

O estudo ACCEPT comparou a eficácia do ustequinumabe ao etanercepte e avaliou a segurança do ustequinumabe e etanercepte em pacientes com psoríase moderada a grave. O período do estudo controlado com ativo foi da Semana 0 a 12, durante a qual os pacientes foram randomizados para receber etanercepte (50 mg duas vezes por semana), ustequinumabe 45 mg nas Semanas 0 e 4, ou ustequinumabe 90 mg nas Semanas 0 e 4. Este estudo foi desenhado com poder para testar a superioridade de cada dose de ustequinumabe em relação ao etanercepte no desfecho primário da proporção de pacientes que atingiram resposta PASI 75 na Semana 12.

Proporções significativamente maiores de indivíduos tratados com ustequinumabe 45 mg (67%, $p = 0,012$) ou 90 mg (74%, $p < 0,001$) foram respondedores PASI 75 na Semana 12 comparado com o grupo etanercepte (57%). Uma resposta PASI 90 foi observada em 36% e 45% dos pacientes nos grupos ustequinumabe 45 mg e 90 mg, respectivamente, comparado com 23% dos pacientes tratados com etanercepte ($p < 0,001$ para cada comparação *versus* o etanercepte). Uma resposta PASI 100 foi observada em 12% e 21% dos pacientes nos grupos ustequinumabe 45 mg e 90 mg, respectivamente, comparado com 6% dos pacientes tratados com etanercepte (Tabela 11). Além disso, uma maior proporção de pacientes nos grupos de tratamento ustequinumabe 45 mg e 90 mg obteve pontuação de PGA indicativa de sem psoríase (clareamento completo) ou doença mínima (65% e 71%, respectivamente) comparada com os pacientes no grupo tratado com etanercepte (49%) ($p < 0,001$ para cada comparação *versus* o etanercepte).

Na análise pré-especificada de eficácia pelo peso corpóreo no ACCEPT, a resposta de dose mínima para ustequinumabe foi evidente em pacientes com peso ≤ 100 kg. Em pacientes que pesavam > 100 kg, taxas superiores de resposta PASI 75 foram observadas com a dose de 90 mg em comparação com a dose de 45 mg, e uma maior proporção de pacientes que receberam doses de 90 mg tiveram pontuações de PGA de sem psoríase (clareamento completo) ou doença mínima comparada com pacientes tratados com dose de 45 mg (Tabela 17).

Tabela 17: Desfechos principais de psoríase na Semana 12: ACCEPT

	ACCEPT		
	etanercepte (50 mg duas vezes por Semana)	ustequinumabe (Semana 0 e Semana 4)	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados (n)	347	209	347
Resposta PASI			
Resposta PASI 50	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Resposta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Resposta PASI 90	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
Resposta PASI 100	22 (6%)	25 (12%) ^c	74 (21%) ^a
PGA sem psoríase ou doença mínima	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Resposta PASI 75 por peso			
≤ 100 kg			
N	251	151	244
Resposta PASI 75	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
> 100 kg			
N	96	58	103
Resposta PASI 75	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)
PGA sem psoríase ou doença mínima por Peso			
> 100 kg			
N	251	151	244
Resposta PGA	131 (52%)	110 (73%)	185 (76%)
> 100 Kg			
N	96	58	103
Resposta PGA	39 (41%)	26 (45%)	60 (58%)
Resposta PASI 75 segundo número de agentes sistêmicos convencionais inadequados			
Pelo menos uma terapia			
N	347	209	346
Resposta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Pelo menos duas terapias			
N	186	118	185
Resposta PASI 75	94 (51%)	79 (67%) ^d	137 (74%) ^a
Pelo menos três terapias			
N	52	31	47
Resposta PASI 75	20 (38%)	17 (55%) ^e	34 (72%) ^f

^ap < 0,001 para 45 mg ou 90 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte.

^bp = 0,012 para 45 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte.

^cp = 0,020 para 45 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte.

^dp = 0,004 para 45 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte.

^ep = 0,303 para 45 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte.

^fp = 0,001 para 90 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte.

^g Agentes sistêmicos convencionais incluem psoraleno mais radiação ultravioleta A, metotrexato e ciclosporina.

Agentes sistêmicos convencionais inadequados são definidos como aqueles aos quais os pacientes tiveram uma resposta inadequada, foram intolerantes, ou tiveram uma contraindicação.

▪ Eficácia Clínica - psoríase em placas pediátrica (de 6 a 17 anos)

Pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos)

A eficácia de **Stelara** foi estudada em 110 pacientes pediátricos dos 12 aos 17 anos de idade, num estudo multicêntrico, de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (CADMUS). Os pacientes foram randomizados para receber placebo (n = 37) ou a dose recomendada de ustequinumabe (n = 36) (vide “Posologia e Modo de Usar”) ou metade da dose recomendada de ustequinumabe (n = 37) por injeção subcutânea nas Semanas 0 e 4 seguido por dosagens a cada 12 semanas. Na Semana 12, os pacientes tratados com placebo foram realocados para o grupo tratado com ustequinumabe.

Pacientes com PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 e envolvimento de BSA de pelo menos 10%, que foram candidatos ao tratamento sistêmico ou fototerapia, foram elegíveis para o estudo.

Aproximadamente 60% dos pacientes teve exposição prévia à terapia convencional sistêmica ou fototerapia. Aproximadamente 11% dos pacientes tiveram exposição prévia aos biológicos. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram uma pontuação PGA de sem psoríase (0) ou mínima (1) na Semana 12. Os desfechos secundários incluíram PASI 75, PASI 90, mudança da linha de base no Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia Infantil (CDLQI), mudança da linha de base na pontuação total do PedsQL (Inventário de Qualidade de Vida Pediátrica) na Semana 12. Na Semana 12, os indivíduos tratados com ustequinumabe apresentaram uma melhoria significativamente maior na sua psoríase e na qualidade de vida relacionada com a saúde em comparação ao placebo (Tabela 18).

Todos os pacientes foram acompanhados quanto à eficácia por até 52 semanas após a primeira administração do agente do estudo. A proporção de pacientes com uma pontuação PGA de sem psoríase (0) ou mínima (1) e a proporção que alcançou PASI 75 mostrou separação entre o grupo tratado com ustequinumabe e o placebo na primeira visita pós-linha de base na semana 4, atingindo um máximo na semana 12. As melhorias em PGA, PASI, CDLQI e PedsQL foram mantidas até a semana 52 (Tabela 18).

Tabela 18: Resumo dos desfechos primários e secundários na Semana 12 e Semana 52			
Estudo de psoríase em placas pediátrica - CADMUS (Idade 12-17)			
	Semana 12		Semana 52
	<u>Placebo</u>	Dose recomendada de ustekinumabe*	Dose recomendada de ustekinumabe
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacientes randomizados	37	36	35
PGA			
Número de pacientes que alcançaram uma pontuação de PGA de sem psoríase (0) or mínima (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA de sem psoríase (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Respostas ao PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Respostas ao PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Respostas ao PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI de 0 ou 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Mudança da linha de base Média (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p<0,001

^b CDLQI: O CDLQI é um instrumento de dermatologia para avaliar o efeito de um problema de pele na qualidade de vida relacionada à saúde na população pediátrica. CDLQI de 0 ou 1 indica nenhum efeito na qualidade de vida da criança.

^c p = 0,002

^d PedsQL: o PedsQL Total Scale Score é uma medida geral de qualidade de vida relacionada à saúde desenvolvida para uso em crianças e adolescentes. Para o grupo placebo na Semana 12, N = 36

^e p = 0,028

Durante o período controlado com placebo até a Semana 12, a eficácia de ambos os grupos de dose recomendada e metade da dose recomendada foi geralmente comparável no desfecho primário (69,4% e 67,6%, respectivamente), embora houvesse evidência de uma resposta à dose para critérios de eficácia de nível mais alto (por exemplo, PGA 0, PASI 90). Além da Semana 12, a eficácia foi geralmente mais alta e melhor sustentada no grupo de dose recomendada em comparação com o grupo de metade da dose recomendada, no qual uma perda modesta de eficácia foi mais frequentemente observada no final de cada intervalo de 12 semanas de dosagem. Os perfis de segurança da dose recomendada e metade da dose recomendada foram comparáveis.

Pacientes pediátricos (crianças de 6 a 11 anos de idade)

A eficácia de ustequinumabe foi estudada em 44 pacientes pediátricos dos 6 aos 11 anos de idade, com psoríase em placas moderada a grave, num estudo de fase 3, aberto, multicêntrico, de braço único (CADMUS Jr.). Os pacientes foram tratados com a dose recomendada de ustequinumabe (n = 44) (vide “Posologia e Modo de Uso”) por injeção subcutânea nas Semanas 0 e 4, seguidas de uma dosagem a cada 12 semanas.

Pacientes com PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 e envolvimento de BSA de pelo menos 10%, que foram candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia, eram elegíveis para o estudo. Aproximadamente 43% dos pacientes tiveram exposição prévia à terapia sistêmica convencional ou fototerapia. Aproximadamente 5% dos pacientes tiveram exposição prévia a terapia biológica.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram uma pontuação PGA de sem psoríase (0) ou mínima (1) na semana 12. Os desfechos secundários incluíram PASI 75, PASI 90 e alteração do valor basal no Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia Infantil (CDLQI) na Semana 12. Na Semana 12, os pacientes tratados com **Stelara** apresentaram melhorias clinicamente significativas na sua psoríase e na qualidade de vida relacionada com a saúde (Tabela 19).

Todos os pacientes foram acompanhados quanto à eficácia por até 52 semanas após a primeira administração do agente do estudo. A proporção de pacientes com uma pontuação PGA de sem psoríase (0) ou mínima (1) na Semana 12 foi de 77,3%. A eficácia (definida como PGA 0 ou 1) foi observada desde a primeira visita pós-linha de base na Semana 4 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação de PGA de 0 ou 1 aumentou na Semana 16 e depois permaneceu relativamente estável na Semana 52. As melhorias no PGA, PASI e CDLQI foram mantidas até a Semana 52 (Tabela 19).

Tabela 19: Resumo dos desfechos primários e secundários na Semana 12 e 52:		
Estudo de psoríase em placas pediátrica - CADMUS Jr. (6-11 anos)		
	Semana 12	Semana 52
	Dose recomendada de ustequinumabe	Dose recomendada de ustequinumabe
	N (%)	N (%)

Pacientes inscritos	44	41
PGA		
Número de pacientes que alcançaram uma pontuação de PGA de sem psoríase (0) ou mínimo (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA de sem psoríase (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
Respostas ao PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Respostas ao PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Respostas ao PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacientes com CDLQI >1 na linha de base	N = 39	N = 36
CDLQI de 0 ou 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^aCDLQI: O CDLQI é um instrumento dermatológico para avaliar o efeito de um problema de pele na qualidade de vida relacionada à saúde na população pediátrica. O CDLQI de 0 ou 1 indica nenhum efeito na qualidade de vida da criança.

▪ Eficácia Clínica em Artrite Psoriásica

A segurança e a eficácia de **Stelara** foram avaliadas em dois estudos de Fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, PSUMMIT I e PSUMMIT II; em pacientes com artrite psoriásica ativa. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com injeções subcutâneas de **Stelara** 45 mg, 90 mg ou placebo nas Semanas 0 e 4, seguido por tratamento a cada 12 semanas. Nestes estudos, o desfecho primário foi a redução dos sinais e sintomas de artrite psoriásica (PsA), determinada pela porcentagem de respondedores ACR 20 na Semana 24. Os desfechos secundários incluíram a alteração em relação à fase basal do Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI), PASI 75, ACR 50, ACR 70 e alteração em relação ao nível basal nas pontuações radiográficas totais para mãos e pés, na Semana 24. Os dados de eficácia foram coletados e analisados até a Semana 52 para ambos os estudos e até a Semana 100 para PSUMMIT I.

Estes estudos incluíram 927 (PSUMMIT I, n=615; PSUMMIT II, n=312) pacientes adultos (≥ 18 anos) que tinham artrite psoriásica ativa [≥ 5 articulações edemaciadas e ≥ 5 articulações dolorosas, apesar do tratamento com drogas antirreumáticas modificadores da doença (DMARD) e/ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)]. O uso de metotrexato foi permitido durante os estudos, mas não era obrigatório. Aproximadamente 50% dos pacientes continuaram em doses estáveis de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Nos estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II, 80% e 86% dos pacientes, respectivamente, haviam sido tratados previamente com DMARDs.

No PSUMMIT I, os pacientes que haviam sido tratados anteriormente com terapia anti-TNF-alfa foram excluídos antes da primeira dose do estudo. No PSUMMIT II, a maioria dos pacientes (58%, n = 180) haviam sido tratados previamente com um ou mais agente(s) anti-TNF-alfa durante pelo menos 8 semanas (14 semanas com infliximabe) ou haviam descontinuado o anti-TNF-alfa devido à intolerância em algum momento. Entre os pacientes tratados anteriormente com um agente anti-TNF-alfa, mais de 70% haviam descontinuado o tratamento com anti-TNF-alfa por falta de eficácia ou intolerância.

Foram admitidos nos estudos pacientes com cada subtipo de artrite psoriásica, incluindo artrite poliarticular sem nenhuma evidência de nódulos reumatoides (39%, n=362), espondilite com artrite periférica (28%, n=255), artrite periférica assimétrica (21%, n=193), artrite interfalangeana distal (DIP) (12%, n=112) e artrite mutilante (0,5%, n=5). Mais de 70% e 40% dos pacientes em ambos os estudos tinham entesite e dactilite na fase basal, respectivamente.

Em ambos os estudos, uma proporção significativamente maior de pacientes alcançou respostas ACR 20 e ACR 50 na Semana 24 nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparado ao placebo (Tabela 20). Uma proporção significativamente maior de pacientes no PSUMMIT I e uma proporção numericamente maior de pacientes (p=NS) no PSUMMIT II, alcançaram respostas ACR 70 nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg, comparado ao placebo (Tabela 20).

Em ambos os estudos, a proporção de pacientes que alcançou um critério de resposta PsA modificado (PsARC) ou uma pontuação de 28 do Índice de Atividade de Doença usando a resposta da proteína C-reativa (DAS28-PCR), foi significativamente maior nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg, comparado ao placebo. No PSUMMIT I, a proporção de pacientes que alcançou remissão no DSA28-PCR foi significativamente maior nos grupos **Stelara** 45 mg ou 90 mg, comparado ao placebo. No PSUMMIT II, a proporção de pacientes que alcançou remissão no DSA28-PCR foi significativamente maior no grupo **Stelara** 90 mg comparado ao placebo (Tabela 20). As respostas DAS28-PCR e PsARC foram mantidas até Semana 52 em ambos estudos e até a Semana 100 no PSUMMIT I.

Tabela 20: Número de pacientes que alcançaram ACR 20, ACR 50, ACR 70, PsARC, resposta no DAS28-PCR e remissão no DAS28-PCR, na Semana 24

	PSUMMIT I	PSUMMIT II
--	-----------	------------

	Placebo (n=206)	Stelara		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
ACR 20	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
PsARC	77 (37%)	115 (56%) ^a	132 (65%) ^a	32 (31%)	57 (55%) ^a	54 (51%) ^b
DAS28-PCR*	71 (34%)	135 (66%) ^a	138 (68%) ^a	31 (30%)	56 (54%) ^a	56 (53%) ^a
Remissão no DAS28 **	17 (8%)	42 (20%) ^a	40 (20%) ^a	4 (4%)	11 (11%) ^c	16 (15%) ^b

^a p<0,001.

^b p<0,05.

^c p=NS.

* Combinação de articulações dolorosas (28 articulações), edemaciadas (28 articulações), PCR (proteína C-reativa) e Avaliação Global do Paciente da atividade da doença usando o PCR.

Respondedores na DAS 28 inclui pacientes com resposta moderada ou boa.

** Remetentes na DAS 28 inclui pacientes com DAS28 < 2,6 em uma visita.

Uma resposta ACR 20 (Felson et al, 1995) foi definida como:

1. ≥ 20% de melhora na contagem de articulações edemaciadas (66 articulações) e na contagem de articulações dolorosas (68 articulações); e
2. ≥ 20% de melhora em 3 das cinco avaliações a seguir:
 - Avaliação da dor pelo paciente [Escala Analógica Visual (VAS)];
 - Avaliação global da atividade da doença pelo paciente (VAS);
 - Avaliação global da atividade da doença pelo médico (VAS);
 - Avaliação da função física pelo paciente através da HAQ-DI;
 - PCR.

O curso de tempo para as taxas de resposta ACR 20 durante as primeiras 24 semanas em ambos os estudos para os pacientes tratados com **Stelara** ou placebo está resumido na Figura 3. As respostas ACR 20 demonstraram melhora na primeira avaliação (Semana 4). As respostas ACR20, ACR50 e ACR70 continuaram a melhorar ou foram mantidas até a Semana 52 (Tabela 21). No PSUMMIT I, as respostas ACR foram mantidas até a Semana 100.

Figura 4 Percentual de pacientes com resposta ACR 20 até a Semana 24

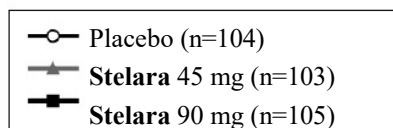
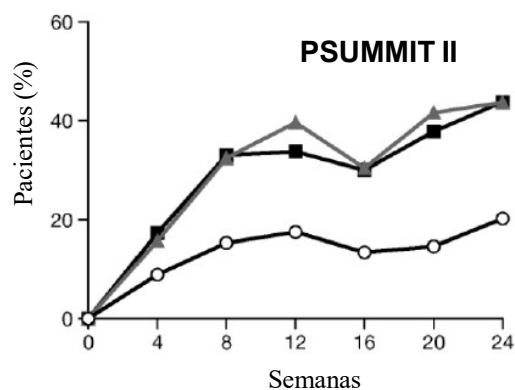
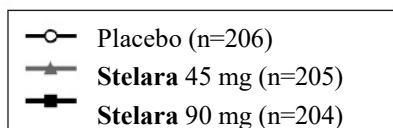
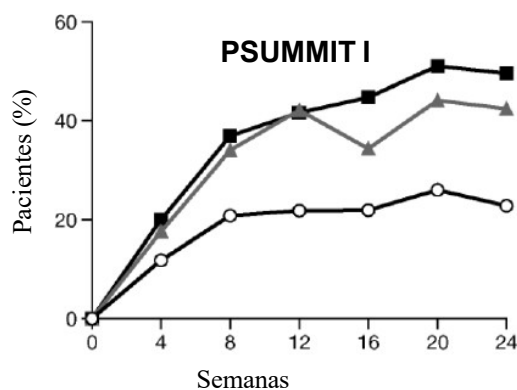


Tabela 21: Proporção de pacientes que atingiu respostas ACR 20, ACR 50, ACR 70 na Semana 52.

	PSUMMIT I		PSUMMIT II	
	Stelara		Stelara	
	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
n	194	189	94	95
Resposta ACR				
ACR 20	55,7%	60,3%	46,8%	48,4%
ACR 50	31,4%	37,0%	27,7%	26,3%
ACR 70	18,0%	21,2%	12,8%	17,9%

No PSUMMIT I, de 205 indivíduos randomizados para **Stelara** 45 mg, 153 continuaram na mesma dose e estavam disponíveis para avaliação na Semana 52. Entre estes indivíduos, respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram atingidas por 99 (64,7%), 57 (37,3%) e 34 (22,2%) dos indivíduos, respectivamente. De 204 indivíduos randomizados para **Stelara** 90 mg, 185 estavam disponíveis para avaliação na Semana 52. Entre estes indivíduos, respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram atingidas por 120 (64,9%), 74 (40%) e 41 (22,2%) dos indivíduos, respectivamente.

No PSUMMIT I, de 205 indivíduos randomizados para **Stelara** 45 mg, 138 continuaram na mesma dose e estavam disponíveis para avaliação na Semana 100. Entre estes indivíduos, respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram atingidas por 89 (64,5%), 63 (45,7%) e 41 (29,7%) dos indivíduos, respectivamente. De 204 indivíduos randomizados para **Stelara** 90 mg, 166 estavam disponíveis para avaliação na Semana 100. Entre estes

pacientes, respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram atingidas por 116 (69,9%), 84 (50,6%) e 41 (24,7%) dos indivíduos, respectivamente.

No PSUMMIT II, dos 103 indivíduos randomizados para **Stelara** 45 mg, 68 continuaram na mesma dose e estavam disponíveis para avaliação na Semana 52. Entre estes indivíduos, respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram atingidas por 41 (60,3%), 23 (33,8%) e 11 (16,2%) dos indivíduos, respectivamente. De 105 indivíduos randomizados para **Stelara** 90 mg, 83 estavam disponíveis para avaliação na Semana 52. Entre estes pacientes, respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram atingidas por 49 (59%), 26 (31,3%) e 17 (20,5%) dos indivíduos, respectivamente.

Adicionalmente, dentro de cada grupo de peso (≤ 100 kg e > 100 kg), as respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram consistentemente maiores nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparados aos grupos placebo (Tabela 22).

Tabela 22: Número de pacientes que alcançaram resposta ACR 20, ACR 50, ACR 70, por peso, até a Semana 24

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n=206)	Stelara		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Pacientes randomizados com peso basal ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
ACR 50	14 (9%)	38 (25%)	48 (31%)	6 (8%)	15 (20%)	21 (29%)
ACR 70	5 (3%)	20 (13%)	26 (17%)	3 (4%)	6 (8%)	8 (11%)
Pacientes randomizados com peso basal > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
ACR 50	4 (8%)	13 (25%)	9 (18%)	1 (3%)	3 (10%)	3 (10%)
ACR 70	0	5 (10%)	3 (6%)	0	1 (3%)	1 (3%)

O tratamento com **Stelara** resultou em melhora significativamente maior comparado com placebo para cada componente da ACR (Tabela 23).

Tabela 23: Resumo do percentual de melhora em componentes do ACR em relação à fase basal, na Semana 24

	PSUMMIT I		PSUMMIT II	
		Stelara		Stelara

	Placebo (n=206)	45 mg (n=205)	90 mg (n=204)	Placebo (n=104)	45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Número de articulações edemaciadas^d						
Mediana	21,54	58,82 ^a	60,00 ^a	0,00	52,94 ^v	50,00 ^c
Número de articulações dolorosas^e						
Mediana	13,61	45,45 ^a	51,51 ^a	0,00	33,33 ^a	35,00 ^c
Avaliação da dor pelo paciente^f						
Mediana	0,00	31,33 ^a	42,58 ^a	0,00	24,19 ^a	24,29 ^a
Avaliação global do paciente^f						
Mediana	4,11	32,84 ^a	42,44 ^a	0,00	21,25 ^a	22,54 ^a
Avaliação médica global^f						
Mediana	17,64	48,39 ^a	55,91 ^a	0,83	36,67 ^a	36,11 ^a
Índice de incapacidade (HAQ-DI)^g						
Mediana	0,00	22,22 ^a	32,46 ^a	0,00	12,50 ^a	14,29 ^a
PCR (mg/dL)^h						
Mediana	0,00	38,56 ^a	48,30 ^a	0,00	25,61 ^c	33,69 ^a
^a p<0,001. ^b p<0,05. ^c p<0,01. ^d Número de articulações edemaciadas contadas (0-66). ^e Número de articulações dolorosas contadas (0-68). ^f Escala Visual Analógica; 0=melhor; 10=pior. ^g Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde; 0=melhor, 3=pior; mede a capacidade do paciente para se vestir/limpar-se, levantar, comer, andar, alcançar, agarrar, manter a higiene e manter as atividades diárias. ^h PCR – proteína C-reativa (Intervalo Normal 0,0 -1,0 mg/dL).						

Uso de metotrexato

A proporção de pacientes que alcançou respostas ACR foi consistentemente maior em pacientes tratados com **Stelara** do que naqueles tratados com placebo, independente do uso concomitante de metotrexato (Tabela 24). As respostas observadas nos grupos **Stelara** foram semelhantes em pacientes que receberam ou não metotrexato concomitantemente. As respostas ACR foram mantidas até a Semana 52 no PSUMMIT I e II e até Semana 100 no PSUMMIT I.

Tabela 24: Resumo de pacientes que alcançaram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 até a Semana 24, por uso de metotrexato

PSUMMIT I						
	Recebendo metotrexato na fase basal			Não recebendo metotrexato na fase basal		
	Placebo (n=206)	Stelara		Placebo (n=206)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)
Pacientes randomizados	96	99	101	110	106	103

ACR 20	25 (26%)	43 (43%)	46 (46%)	22 (20%)	44 (42%)	55 (53%)
ACR 50	8 (8%)	23 (23%)	27 (27%)	10 (9%)	28 (26%)	30 (29%)
ACR 70	2 (2%)	11 (11%)	13 (13%)	3 (3%)	14 (13%)	16 (16%)
PSUMMIT II						
	Recebendo metotrexato na fase basal			Não recebendo metotrexato na fase basal		
	Placebo (n=104)	Stelara		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=103)	90 mg (n=103)		45 mg (n=103)	90 mg (n=103)
Pacientes randomizados	49	54	52	55	49	53
ACR 20	14 (29%)	27 (50%)	21 (40%)	7 (13%)	18 (37%)	25 (47%)
ACR 50	4 (8%)	10 (19%)	12 (23%)	3 (5%)	8 (16%)	12 (23%)
ACR 70	2 (4%)	4 (7%)	3 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	6 (11%)

Uso prévio de terapia anti-TNF-alfa

O estudo PSUMMIT II avaliou 180 pacientes tratados previamente com um ou mais agentes anti-TNF-alfa durante pelo menos oito semanas (14 semanas com infliximabe) ou que apresentaram intolerância documentada ao tratamento com anti-TNF-alfa em algum momento no passado.

Entre os pacientes tratados previamente com agentes anti-TNF-alfa, uma proporção significativamente maior daqueles tratados com **Stelara** alcançou uma resposta ACR 20 na Semana 24, comparado ao placebo (Tabela 25). As respostas ACR 20, 50 e 70 foram geralmente mantidas até a Semana 52.

Tabela 25: Número de pacientes previamente tratados com agente(s) anti-TNF-alfa que alcançaram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 até a Semana 24

PSUMMIT II	Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Pacientes randomizados	62	60	58
ACR 20	9 (15%)	22 (37%) ^a	20 (34%) ^o
ACR 50	4 (6%)	9 (15%) ^c	9 (16%) ^c
ACR 70	1 (2%)	3 (5%) ^c	3 (5%) ^c
^a p<0,01. ^b p<0,05. ^c p=NS.			

Entesite e dactilite

No estudo PSUMMIT I, para os pacientes com entesite e/ou dactilite na fase basal foi observada melhora significativa na pontuação de entesite e dactilite nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg, comparados ao placebo. No PSUMMIT II foi observada melhora significativa na pontuação de entesite e melhora numérica na pontuação de dactilite no grupo 90 mg (p=NS), comparado ao grupo placebo (Tabela 26). Em ambos os estudos, a melhora na pontuação de entesite e de dactilite foi mantida até a Semana 52. No PSUMMIT I, a melhora na pontuação de entesite e de dactilite foi mantida até a Semana 100.

Tabela 26: Resumo da variação percentual nas pontuações de entesite e dactilite, na Semana 24

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n=206)	Stelara		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Pontuação de entesite^d						
Pacientes randomizados com entesite na fase basal	145	142	154	73	72	76
N	137	140	148	68	70	70
Mediana	0,00	-42,86 ^a	-50,00 ^b	0,00	-33,33 ^c	-48,33 ^a
Pontuação de dactilite						
Pacientes randomizados com dactilite na fase basal	96	101	99	38	48	41
N	92	99	95	33	46	38
Mediana	0,00	-75,00 ^o	-70,83 ^o	0,00	0,00 ^c	-64,58 ^c

^a p<0,01.
^b p<0,001.
^c p=NS.
^d A entesite foi avaliada com base no índice da Pontuação de Êntese da Espondilite Anquilosante de Maastricht (MASES) modificado para PSA (um instrumento que conta 15 locais no corpo).
^e A dactilite foi avaliada em ambas as mãos e pés usando um sistema de pontuação de 0 a 60.

Uma proporção maior de pacientes tratados com **Stelara**, que tinham espondilite com artrite periférica na primeira apresentação, demonstrou melhora percentual na pontuação do Índice Bath de Atividade da Doença para Espondilite Anquilosante (BASDAI) 50 e 70, na Semana 24 comparada ao placebo (Tabela 27).

Tabela 27: Número de pacientes com melhora na pontuação BASDAI na Semana 24, em relação à fase basal

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n=206)	Stelara		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Pacientes randomizados com espondilite e envolvimento periférico da articulação na fase basal	70	52	64	22	26	22
N	61	51	60	18	25	21
BASDAI 20	16 (26%)	25 (49%) ^a	35 (58%) ^b	10 (56%)	15 (60%) ^c	11 (52%) ^c
BASDAI 50	8 (13%)	12 (24%) ^c	19 (32%) ^a	1 (6%)	7 (28%) ^c	8 (38%) ^a
BASDAI 70	0	7 (14%) ^d	9 (15%) ^d	0	3 (12%)*	5 (24%)*
^a p≤0,05. ^b p<0,001. ^c p=NS. ^d p≤0,01. *valor de p não calculado.						

Resposta PASI

Nos estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II, a proporção de pacientes com envolvimento de psoríase ≥ 3% da área de superfície corpórea (BSA) na fase basal que alcançaram melhora ≥ 75% na avaliação da PASI na Semana 24, foi significativamente maior nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg, comparado com o grupo placebo (Tabela 28). Em ambos os estudos, a proporção de pacientes que atingiu a resposta PASI 75 foi mantida até a Semana 52 (PSUMMIT I, **Stelara** 45 mg – 70,1% e 90 mg – 68,1%; PSUMMIT II, **Stelara** 45 mg – 56,5% e 90 mg – 64,4%). No PSUMMIT I, a resposta PASI 75 foi mantida até a Semana 100.

A proporção de pacientes que alcançou resposta PASI 75 e resposta ACR 20 foi avaliada

para aqueles pacientes com envolvimento da pele com psoríase $\geq 3\%$ da BSA, na fase basal. Uma proporção significativamente maior de pacientes alcançou a resposta combinada nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparada ao grupo placebo, na Semana 24 (Tabela 28). Em ambos os estudos a proporção de pacientes que atingiu tanto a reposta PASI 75 e a reposta ACR 20 foi mantida até a Semana 52 (PSUMMIT I, **Stelara** 45 mg – 44,8% e 90 mg – 44,3%; PSUMMIT II, **Stelara** 45 mg – 36,8% e 90 mg – 43,1%). No PSUMMIT I, a proporção de pacientes que atingiu resposta PASI 75 e resposta ACR 20 foi mantida até a Semana 100.

Tabela 28: Número de pacientes que atingiram respostas PASI 75, PASI 90 e PASI 100, assim como uma combinação de respostas de pele e articulação, na Semana 24.

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n=206)	Stelara ^a		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Pacientes com envolvimento da pele com psoríase $\geq 3\%$ da BSA na fase basal	146	145	149	80	80	81
PASI 75	16 (11%)	83 (57%)	93 (62%)	4 (5%)	41 (51%)	45 (56%)
PASI 90	4 (3%)	60 (41%)	65 (44%)	3 (4%)	24 (30%)	36 (44%)
PASI 100	2 (1%)	29 (20%)	41 (28%)	1 (1%)	13 (16%)	17 (21%)
Combinação de respostas de pele e articulação						
PASI 75 e ACR 20	8 (5%)	40 (28%)	62 (42%)	2 (3%)	24 (30%)	31 (38%)
^a p<0,001 para a comparação de 45 mg ou 90 mg com placebo.						

Adicionalmente, dentro de cada grupo de peso (≤ 100 kg e > 100 kg), respostas PASI 75, 90 e 100 foram consistentemente maiores nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg, comparado ao grupo placebo (Tabela 29).

Tabela 29: Resumo de pacientes que atingiram respostas PASI 75, PASI 90 e PASI 100, por peso até a Semana 24

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n=206)	Stelara		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Pacientes randomizados com peso ≤ 100 kg na fase basal*	105	105	111	54	58	57
PASI 75	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)

PASI 90	4 (4%)	46 (44%)	48 (43%)	3 (6%)	20 (34%)	27 (47%)
PASI 100	2 (2%)	21 (20%)	30 (27%)	1 (2%)	11 (19%)	13 (23%)
Pacientes randomizados com peso > 100 kg na fase basal*	41	40	38	26	22	24
PASI 75	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)
PASI 90	0	14 (35%)	17 (45%)	0	4 (18%)	9 (38%)
PASI 100	0	8 (20%)	11 (29%)	0	2 (9%)	4 (17%)
^a Pacientes randomizados com envolvimento da pele com psoríase $\geq 3\%$ da BSA.						

Uso de metotrexato:

Em ambos os estudos, a proporção de pacientes que alcançaram resposta PASI 75 na Semana 24 foi consistentemente maior nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparados ao placebo, independente do uso concomitante de metotrexato. As respostas PASI 75 foram mantidas até a Semana 52 em ambos os estudos PSUMMIT I e II. No PSUMMIT I, a resposta PASI foi mantida na Semana 100.

Terapia prévia com anti-TNF-alfa:

No estudo PSUMMIT II, a proporção de pacientes que alcançou uma resposta PASI 75 na Semana 24 foi significativamente maior nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparado ao placebo, em pacientes previamente tratados com um agente anti-TNF-alfa.

Resposta radiográfica

O dano estrutural em ambas as mãos e pés foi avaliado por leitores que não sabiam do grupo de tratamento e da ordem de visitas, e expresso como uma mudança na pontuação total da pontuação van der Heijde- Sharp (pontuação vdH-S), modificado para artrite psoriásica pela adição das articulações interfalangeanas distais das mãos (DIP), comparadas com a fase basal. Foi realizada uma análise integrada pré-especificada combinando dados de 927 indivíduos nos estudos PSUMMIT I & PSUMMIT II. Na Semana 24, com base nesta análise integrada, o tratamento com **Stelara** 45 mg e 90 mg inibiu significativamente a progressão do dano estrutural, quando comparado com placebo (Tabela 30). Além da Semana 24, o tratamento com **Stelara** continuou a inibir a progressão do dano estrutural até a Semana 52. A mudança média da Semana 24 para a Semana 52 na pontuação total modificada de vdH-S (0,18 e 0,26 nos grupos de **Stelara** 45 mg e 90 mg, respectivamente) foi menor que a mudança média da Semana 0 a 24 (Tabela 24). No PSUMMIT I, o efeito de **Stelara** na inibição da progressão do dano estrutural foi mantido

até a Semana 100. Entre os indivíduos tratados com **Stelara** 45 mg e 90 mg sem progressão radiográfica em relação ao basal na Semana 52 (n=103 e 113, respectivamente), 81,5% e 88,8% continuou a demonstrar a ausência de progressão radiográfica na Semana 100.

Tabela 30: Resumo da mudança em relação a fase basal no escore total modificado de vdH-S na Semana 24 (Análise integrada do PSUMMIT I e PSUMMIT II).

	Placebo	Stelara	
		45mg	90mg
Pontuação total modificada de vdH-S no basal			
N	306	303	300
Media ± DP	28,01 ± 55,771	30,40 ± 50,688	27,97 ± 42,137
Mudança em relação ao basal			
N	310	308	309
Media ± DP	0,97 ± 3,852	0,40 ± 2,110 ^a	0,39 ± 2,403 ^a
^a valor de p < 0,001 para a diferença entre Stelara e placebo, Semana 24 (análise integrada); ^b valor de p < 0,05.			

Na Semana 24, pacientes tratados com **Stelara** demonstraram menos progressão do dano estrutural comparado com o placebo, independente do uso concomitante de metotrexato.

O efeito de **Stelara** na progressão do dano estrutural em pacientes com tratamento anterior com agente anti-TNF-alfa não foi estabelecido, embora não tenha sido estudado adequadamente.

Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

Nos estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II, a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde foram avaliadas usando o Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI), Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e a pesquisa de saúde SF-36.

Os pacientes tratados com **Stelara** demonstraram melhora significativa na função física pela avaliação do HAQ-DI na Semana 24. A proporção de pacientes que alcançou melhora clinicamente significativa $\geq 0,3$ na pontuação do HAQ-DI na Semana 24, em relação à fase basal também foi significativamente maior nos grupos **Stelara** comparados ao placebo (Tabela 25). Uma melhora foi observada na primeira avaliação (Semana 4), atingiu o máximo na Semana 12 e foi mantida até a Semana 24. A melhora na pontuação HAQ-DI em relação à fase basal foi mantida na Semana 52 em ambos os estudos e até a

Semana 100 no PSUMMIT I.

Em ambos os estudos, a melhora do HAQ-DI na Semana 24 foi consistentemente maior nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparados ao placebo, independente do uso concomitante de metotrexato.

No estudo PSUMMIT II, a melhora do HAQ-DI na Semana 24 foi significativamente maior nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparados com placebo, em pacientes previamente tratados com agentes anti-TNF-alfa.

Tabela 31: Melhora na função física avaliada pelo HAQ-DI, na Semana 24

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n=206)	Stelara		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Pontuação basal do HAQ-DI						
N	204	205	204	104	103	104
Média (DP)	1,24 (0,647)	1,22 (0,610)	1,22 (0,634)	1,25 (0,723)	1,34 (0,704)	1,29 (0,666)
Mediana	1,25	1,25	1,25	1,25	1,38	1,25
Melhora do HAQ-DI						
N	206	205	204	104	103	105
Média (DP)	0,10 (0,390)	0,31 (0,521)	0,40 (0,514)	0,03 (0,380)	0,21 (0,461)	0,22 (0,436)
Mediana	0,00	0,25 ^a	0,25 ^a	0,00	0,13 ^b	0,25 ^a
Respondedores do HAQ-DI*	58 (28%)	98 (48%) ^a	97 (48%) ^a	17 (16%)	35 (34%) ^b	40 (38%) ^a
^a p<0,001.						
^b p<0,01.						
* Atingindo melhora ≥0,3 em relação à fase basal.						

No PSUMMIT I, de 205 indivíduos randomizados para **Stelara** 45 mg, 153 continuaram na mesma dose e estavam disponíveis para avaliação na Semana 52. Entre estes pacientes, a reposta HAQ-DI foi atingida por 83 (54,2%) dos indivíduos. Dos 204 indivíduos randomizados para **Stelara** 90 mg, 185 estavam disponíveis para avaliação na Semana 52. Entre estes pacientes, a reposta HAQ-DI foi atingida por 102 (55,1%) dos pacientes.

No PSUMMIT II, de 103 indivíduos randomizados para **Stelara** 45 mg, 68 continuaram na mesma dose e estavam disponíveis para avaliação na Semana 52. Entre estes pacientes, a reposta HAQ-DI foi atingida por 29 (42,6%) dos indivíduos. Dos 105 pacientes randomizados para **Stelara** 90 mg, 83 estavam disponíveis para avaliação na Semana 52. Entre estes pacientes, a reposta HAQ-DI foi atingida por 44 (53%) dos pacientes.

O DLQI foi avaliado pela comparação da variação na pontuação do DLQI em relação à

fase basal, para aqueles pacientes com $\geq 3\%$ de BSA na fase basal. Em ambos os estudos houve melhora significativa na pontuação do DLQI na Semana 24, em relação ao valor basal, nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparados ao placebo (Tabela 26) e a melhora foi mantida até a Semana 52. No PSUMMIT I, a melhora na pontuação DLQI em relação ao basal foi mantida até a Semana 100.

Na Semana 24 dos estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II, a variação nas pontuações do componente físico (PCS) do SF-36 em relação à fase basal foi significativamente maior nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg, comparados ao placebo. Na Semana 24 de ambos os estudos, a mudança nas pontuações do sumário do componente mental (MCS) do SF-36 em relação à fase basal, também foi maior em ambos os grupos **Stelara** comparados ao grupo placebo ($p < 0,001$ para PSUMMIT I – grupo 90 mg, $p = \text{NS}$ para os demais grupos) (Tabela 26). Em ambos os estudos, a mudança em relação à fase basal nas pontuações PCS do SF-36 e MCS do SF-36 foi mantida na Semana 52 e até a Semana 100 no PSUMMIT I.

No estudo PSUMMIT II, uma variação significativa foi observada em relação à fase basal na pontuação da “Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue” (FACIT-F) na Semana 24, nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg comparados ao grupo placebo (melhora mediana, todos 3,0 versus 0,0; $p < 0,007$). Da mesma forma, a porcentagem de pacientes com melhora clinicamente significativa na fadiga em relação à fase basal (4 pontos na FACIT-F) foi significativamente maior nos grupos **Stelara** 45 mg [49% ($p < 0,001$)] e 90 mg [49% ($p < 0,001$)] comparados ao grupo placebo (25,8%). A alteração em relação ao basal nas pontuações FACIT-F foi mantida na Semana 52.

Tabela 32: Resumo da variação nas pontuações basais do DLQI e SF-36, na Semana 24.

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n=206)	Stelara		Placebo (n=104)	Stelara	
		45 mg (n=205)	90 mg (n=204)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
DLQI						
Pacientes randomizados com envolvimento da pele com psoríase BSA ≥ 3% na fase basal	146	145	149	80	80	81
Fase basal						
N	145	145	149	80	80	81
Média (DP)	11,68 (7,705)	11,02 (7,308)	10,54 (7,179)	11,93 (7,622)	12,09 (7,667)	11,98 (7,754)
Mediana	11,00	10,00	9,00	11,00	11,00	10,00
Variação em relação à fase basal						
N	140	142	146	73	77	75
Média (DP)	-1,40 (6,177)	-6,63 (6,776)	-7,54 (6,524)	-0,75 (5,666)	-6,95 (7,719)	-7,16 (6,748)
Mediana	-1,00	-6,00 ^a	-6,00 ^a	0,00	-6,00 ^a	-6,00 ^a
SF-36						
Resumo do componente físico						
Fase basal						
N	203	203	204	104	102	104
Média (DP)	31,39 (8,785)	31,16 (8,511)	31,45 (8,152)	30,28 (9,361)	28,69 (8,501)	28,93 (8,480)
Mediana	30,40	29,80	29,70	29,35	27,95	28,15
Variação em relação à fase basal						
N	196	200	197	97	99	97
Média (DP)	1,4 (7,094)	4,89 (9,333)	6,22 (8,747)	1,09 (5,892)	4,29 (8,594)	4,67 (8,758)
Mediana	1,15	3,90 ^a	5,80 ^a	0,00	2,70 ^c	3,50 ^a
Resumo do componente mental						
Fase basal						
N	203	203	204	104	102	104
Media (DP)	43,51 (10,848)	42,77 (10,908)	43,48 (11,608)	42,11 (12,507)	43,27 (12,911)	42,81 (11,953)
Mediana	43,90	42,00	41,65	41,80	43,70	41,40
Variação em relação à fase basal						
N	196	200	197	97	99	97
Média (DP)	1,53 (9,582)	3,35 (10,016)	4,79 (10,054)	0,63 (8,238)	3,01 (11,144)	3,52 (11,274)
Mediana	0,25	2,65 ^b	4,40 ^a	0,00	0,70 ^b	2,20 ^b
^a p≤0,001. ^b p=NS. ^c p<0,05.						

Economia da saúde

Os dados da economia da saúde sobre tempo perdido de trabalho, empregabilidade e produtividade diária no trabalho, na escola ou em casa foram coletados através de questionários na fase basal e na Semana 24. Para avaliar a produtividade, os pacientes foram solicitados a indicar o quanto sua doença afetou sua produtividade no trabalho, escola ou em casa nas últimas 4 semanas, usando uma Escala Visual Analógica de 10 cm

(VAS) (nada afetada [0] a muito afetada [10]).

A melhoria na produtividade autorreferida foi significativamente maior nos grupos **Stelara** 45 mg e 90 mg em comparação com o placebo na Semana 24. A melhoria na produtividade autorreferida foi mantida em ambos os estudos na Semana 52 e até a Semana 100 no PSUMMIT I.

Pacientes pediátricos (crianças de 6 a 17 anos de idade)

O uso de **Stelara** nessas faixas etárias é suportado por evidências de estudos adequados e bem controlados de **Stelara** em adultos com psoríase e artrite psoriásica (PsA), dados farmacocinéticos de pacientes adultos com psoríase, pacientes adultos com artrite psoriásica (PsA) e pacientes com psoríase e, dados de segurança de dois estudos clínicos em 44 pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade com psoríase e 110 pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com psoríase. As concentrações pré-dose (vale) observadas são geralmente comparáveis entre pacientes adultos com psoríase, pacientes adultos com artrite psoriásica (PsA) e pacientes pediátricos com psoríase, e espera-se que a exposição PK seja comparável entre pacientes adultos e pediátricos com artrite psoriásica (PsA).

A segurança e a eficácia de **Stelara** não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade com artrite psoriásica.

▪ Eficácia Clínica em Doença de Crohn

A segurança e a eficácia de ustekinumabe foi avaliada em três estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com doença de Crohn ativa de moderada a grave [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) pontuação de ≥ 220 e ≤ 450]. O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguido por um estudo de manutenção subcutâneo com retirada randomizada de 44 semanas (IM-UNITI), representando 52 semanas de tratamento.

Os estudos de indução incluíram 1.409 pacientes (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). O desfecho primário para ambos estudos de indução foi a proporção de pacientes em que atingiu resposta clínica (definida como a redução na pontuação CDAI ≥ 100 pontos) na

Semana 6. Os dados de eficácia foram coletados e analisados até a Semana 8 para ambos os estudos. Doses concomitantes de medicamentos orais de corticosteroides, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos foram permitidos e 75% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Em ambos os estudos, pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa da dose definida recomendada de aproximadamente de 6 mg/kg (vide Tabela 1), uma dose estabelecida de 130 mg de ustequinumabe ou de placebo na Semana 0 (zero).

Pacientes no UNITI-1 falharam ou foram intolerantes ao tratamento prévio com anti-TNF-alfa. Aproximadamente 48% dos pacientes haviam falhado 1 vez antes do tratamento com anti-TNF-alfa e 52% haviam falhado 2 ou 3 vezes antes do tratamento com anti-TNF-alfa. Neste estudo, 29,1% dos pacientes tiveram uma resposta inicial inadequada (não-respondedores primários), 69,4% responderam, mas deixaram de responder (não-respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes aos tratamentos com anti-TNF-alfa.

Os pacientes do UNITI-2 falharam em pelo menos um tratamento convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e eram virgens de tratamento ao anti-TNF-alfa (68,6%) ou tinham recebido anteriormente, mas não falharam com o tratamento com anti-TNF-alfa (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de pacientes estava em resposta clínica e remissão no grupo tratado com ustequinumabe, em comparação ao placebo (Tabela 33). A resposta clínica e remissão foram significativas no início da Semana 3 em pacientes tratados com ustequinumabe e continuou a melhorar até a Semana 8.

Nestes estudos de indução, a eficácia foi maior e melhor sustentada no grupo da dose definida em comparação com o grupo de dose de 130 mg e a dose definida com base no peso corpóreo é, portanto, a recomendada para indução intravenosa.

Tabela 33: Indução da resposta e remissão clínica nos estudos UNITI-1* e UNITI-2**				
	UNITI-1		UNITI-2	
	Placebo N=247	Dose recomendada de ustequinumabe N=249	Placebo N=209	Dose recomendada de ustequinumabe N=209
Remissão clínica, Semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), Semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), Semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a

Resposta 70 pontos, Semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta 70 pontos, Semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a
Remissão clínica é definida como pontuação CDAI <150; Resposta clínica é definida como redução na pontuação CDAI de pelo menos 100 pontos ou estar em remissão clínica				
Resposta 70 pontos é definida como a redução na pontuação CDAI de pelo menos 70 pontos				
* Falhas no tratamento anti-TNF-alfa				
** Falhas no tratamento convencional				
^a p < 0,001				
^b p < 0,01				

O estudo de manutenção (IM-UNITI) avaliou 388 pacientes que alcançaram 100 pontos na resposta clínica na Semana 8 de indução com ustequinumabe nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de manutenção por via subcutânea com 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo por 44 semanas [para posologia recomendada de manutenção, vide a bula de **Stelara** solução injetável em frasco-ampola e caneta pré-preenchida].

Proporções significativamente maiores de pacientes mantiveram resposta e remissão clínica nos grupos tratados com ustequinumabe comparados ao placebo na Semana 44 (Tabela 34).

Tabela 34: Manutenção da resposta e remissão clínica no estudo IM-UNITI (Semana 44; 52 semanas do início da dose de indução)			
	Placebo* N=131 ¹	90 mg ustequinumabe a cada 8 semanas N=128 ¹	90 mg ustequinumabe a cada 12 semanas N=129 ¹
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroide	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos pacientes:			
em remissão no início do tratamento de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que falharam ao tratamento convencional, mas não ao tratamento anti-TNF-alfa	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que são virgens de tratamento com anti-TNF-alfa	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram no estudo CRDS 3001 ²	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Remissão clínica é definida como pontuação CDAI < 150; Resposta clínica é definida como uma redução de pelo menos 100 pontos na pontuação CDAI ou estar em remissão clínica

* O grupo placebo consistiu de pacientes que tiveram resposta com ustekinumabe e foram randomizados para receber placebo no início do tratamento de manutenção

¹ Pacientes que atingiram resposta clínica de 100 pontos ao ustekinumabe no início da terapia de manutenção

² Pacientes que são refratários/intolerantes ao anti-TNF-alfa

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalmente significativa (p < 0,05)

No IM-UNITI, 29 de 129 dos pacientes que não mantiveram resposta ao ustekinumabe quando tratados a cada 12 semanas, foram autorizados a ajustar a dose para receber ustekinumabe a cada 8 semanas. A perda de resposta foi definida como um escore CDAI $\geq$ 220 pontos e um aumento de $\geq$ 100 pontos do escore CDAI no momento basal. Nestes pacientes, a remissão clínica foi atingida em 41,4% dos pacientes, 16 semanas após o ajuste de dose.

Pacientes que não atingiram resposta clínica com indução de ustekinumabe na Semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI- 2 (476 pacientes) entraram na porção não-aleatória do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustekinumabe injetável na mesma semana 8. Oito semanas depois, 50,5% dos pacientes obtiveram resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre estes pacientes com administração contínua de dose de manutenção, a maioria manteve a resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na Semana 44, com proporções semelhantes aos pacientes que inicialmente responderam à indução de ustekinumabe.

De 131 pacientes que responderam à indução com ustekinumabe e que foram randomizados para o grupo placebo no início do estudo de manutenção, 51 perderam a resposta posteriormente e receberam 90 mg de ustekinumabe por via subcutânea a cada 8 semanas. A maioria dos pacientes perderam resposta e retomaram o uso de ustekinumabe em 24 semanas após a infusão de indução. Desses 51 paciente, 70,6% atingiram resposta clínica e 39,2% atingiram a remissão clínica 16 semanas depois de receber a primeira dose subcutânea de ustekinumabe.

No IM-UNITI, os pacientes que completaram o estudo até a Semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento em uma extensão do estudo. Entre os 567 pacientes que entraram e foram tratados com ustekinumabe na extensão do estudo, a remissão clínica e a resposta foram geralmente mantidas até a Semana 252 para ambos os pacientes que

falharam nas terapias com anti-TNF e aqueles que falharam nas terapias convencionais.

Nenhum novo achado de segurança foi identificado neste estudo de extensão até 5 anos de tratamento em pacientes com doença de Crohn.

Endoscopia

A cicatrização endoscópica da mucosa foi avaliada em um subestudo com 252 pacientes com doença endoscópica ativa no momento basal. O desfecho primário foi redução da inflamação da mucosa medida pela Pontuação de Gravidade da Doença Endoscópica Simplificada para a Doença de Crohn (SES-CD), um escore composto em 5 segmentos ileocolônicos de presença/tamanho das úlceras, proporção de superfície mucosa coberta por úlceras, proporção de superfície mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/restrições. Na semana 8, após uma única dose de indução intravenosa, a redução na inflamação da mucosa medida pelo no escore SES-CD foi superior no grupo tratado com ustequinumabe (n = 155; mudança média = -2,8) em comparação ao grupo tratado com placebo (n = 97; mudança média = -0,7; p = 0,012).

Resposta à fistula

Em um subgrupo de pacientes com fístulas de drenagem no basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de pacientes tratados com ustequinumabe obtiveram uma resposta à fistula nas 44 semanas (definido como redução $\geq 50\%$ do momento basal do estudo de indução no número de fístulas com drenagem) comparado com 5/11 (45,5%) de expostos ao placebo.

Medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde

Qualidade de vida relacionada à saúde específica da doença foi avaliada pelo IBDQ e questionário SF-36. Na Semana 8, pacientes que receberam ustequinumabe apresentaram melhoras maiores estatisticamente significativas e clinicamente significativas na pontuação total de IBDQ e na pontuação resumida do Componente Mental (MSC) do SF-36 na UNITI-1 e na UNITI-2 e pontuação resumida do Componente Físico (PSC) na UNITI-2, quando comparado ao placebo. Estas melhoras foram, geralmente, mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe no estudo IM-UNITI até a Semana 44, quando comparado ao placebo.

Melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde foi geralmente mantida durante a extensão até a Semana 252.

▪ Eficácia Clínica em colite ulcerativa

A segurança e a eficácia de ustequinumabe foi avaliada em dois estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa de moderada a grave (Pontuação de Mayo 6 a 12; subescore de endoscopia ≥ 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em um estudo de indução intravenosa (referido como UNIFI-I) com tratamento em até 16 semanas seguido de um estudo de 44 semanas de manutenção subcutânea com descontinuação randomizada (referido como UNIFI-M) representando pelo menos 52 semanas de tratamento.

Os resultados de eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M foram baseados na revisão central das endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 pacientes. O desfecho primário para o estudo de indução foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 8. Os pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa, uma dose definida recomendada de aproximadamente 6 mg/kg (vide “Posologia e modo de usar”), uma dose fixa de 130 mg de ustequinumabe ou placebo na Semana 0.

Doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminossalicilatos foram permitidas e 90% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Os pacientes incluídos tinham que ter apresentado falha a terapia convencional (corticosteróides ou imunomoduladores) ou a pelo menos um medicamento biológico (um antagonista de TNF-alfa e/ou vedolizumabe). 49% dos pacientes falharam na terapia convencional, mas não à terapia biológica (dos quais 94% eram pacientes nunca anteriormente tratados com medicamentos biológicos). 51% dos pacientes falharam ou eram intolerantes a alguma terapia biológica. Aproximadamente 50% dos pacientes tinham falhado a pelo menos 1 terapia prévia com anti-TNF-alfa (da qual 48% eram não respondedores primários) e 17% tinham falhado pelo menos 1 terapia anti-TNF-alfa e vedolizumabe.

No UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo tratado com ustequinumabe apresentou remissão clínica na Semana 8 em comparação com placebo (Tabela 35). Já na Semana 2, na primeira visita programada no estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de pacientes com ustequinumabe não apresentou sangramento retal ou atingiu frequência de evacuação normal em comparação com pacientes que receberam placebo. Diferenças significativas no escore parcial de Mayo e remissão sintomática foram observadas entre o ustequinumabe e placebo logo na Semana

2.

A eficácia foi superior no grupo de dose definida (6 mg/kg) em comparação ao grupo de dose de 130 mg nos desfechos, e dosagem definida é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 35: Resumo dos principais desfechos de eficácia do UNIFI-I (Semana 8)		
	Placebo N=319	Dose recomendada de ustequinumabe [£] N=322
Remissão clínica*	5%	16% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta clínica [§]	31%	62% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	14%	27% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em pacientes que falharam à terapia com biológico	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão de sintomas [‡]	23%	45% ^b
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados [‡]	8%	21% ^b
[£] Dose de infusão de ustequinumabe usando um regime de dose baseado no peso, como especificado em “Posologia e modo de usar”. [*] Remissão clínica definida como Escore de Mayo < 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1. [§] Resposta clínica definida como uma diminuição da linha de base no Escore de Mayo em ≥ 30% e ≥ 3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1. [¥] Um antagonista TNFα e/ou vedolizumabe. [†] Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1. [‡] Remissão sintomática é definida como um subescore de Mayo de 0 a 1 relativo à da frequência de fezes e um subescore de sangramento retal de 0. [‡] A remissão de sintomas e a cicatrização da mucosa combinadas são definidas como um subescore de frequência de fezes de 0 ou 1 um subescore de sangramento retal de 0, e um subescore de endoscopia de 0 ou 1. ^a p < 0,001. ^b Nominalmente significativo (p < 0,001). ^c Nominalmente significativo (p < 0,05).		

O UNIFI-M avaliou 523 pacientes que obtiveram resposta clínica com administração única de ustequinumabe IV no UNIFI-I. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de dose manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (vide “Posologia e modo de usar”).

Proporções significativamente maiores de pacientes estavam em remissão clínica em ambos grupos tratados com ustekinumabe em comparação com o grupo placebo na semana 44 (ver Tabela 36).

Tabela 36: Resumo das Principais Medidas de Eficácia na UNIFI-M (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)			
	Placebo* N = 175	90 mg a cada 8 semanas N = 176	90 mg a cada 12 semanas N = 172
Remissão clínica**	24%	44% ^a	38% ^c
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em pacientes que falharam a terapia com biológico [‡]	17% (15/88)	40% (36/91)	23% (16/70) ^a
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Manutenção da Resposta Clínica até a semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em pacientes que falharam a terapia com biológico [‡]	39% (34/88)	65% (59/91)	56% (39/70) ^a
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^a
Manutenção da Remissão Clínica até a semana 44 [§]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica livre de corticosteroides [¶]	23%	42% ^a	38% ^a
Remissão Sustentada [‡]	35%	57% ^c	48% ^a
Remissão Sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^a
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Após resposta ao ustekinumabe IV.
 ** Remissão clínica definida como Escore de Mayo < 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1.
 § Resposta clínica é definida como a diminuição da linha de base no Escore de Mayo em ≥ 30% e ≥ 3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.
 ¶ Um antagonista TNFα e/ou vedolizumabe.
 † Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.
 ‡ A manutenção da remissão clínica até a Semana 44 foi definida como pacientes em remissão clínica na linha de base de manutenção até a Semana 44 entre os pacientes em remissão clínica na linha de base da manutenção.
 ¶ A remissão clínica livre de corticosteroides é definida como pacientes em remissão clínica e não recebendo corticosteróides na semana 44.
 † Remissão sustentada é definida como remissão parcial de Mayo a ≥ 80% de todas as visitas anteriores à Semana 44 e em remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).
 ‡ Remissão sintomática é definida como um subescore de Mayo de 0 a 1 relativo à da frequência de fezes e um subescore de sangramento retal de 0.
 ‡ A remissão de sintomas e a cicatrização da mucosa combinadas são definidas como um subescore de frequência de fezes de 0 ou 1 um subescore de sangramento retal de 0, e um subescore de endoscopia de 0 ou 1.
^a p < 0.001.
^b p < 0.05.
^c Nominalmente significativo (p < 0.001).
^d Nominalmente significativo (p < 0.05).

O efeito benéfico do ustekinumabe na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e na manutenção, tanto em pacientes que falharam à terapia convencional mas não à terapia biológica, bem como naqueles que falharam pelo menos uma terapia prévia com antagonista de TNF-alfa, incluindo em pacientes que não apresentaram resposta primária à terapia anti-TNF-alfa.

Também foi observado um efeito benéfico na indução em pacientes que falharam em pelo menos uma terapia prévia com antagonista de TNF-alfa e vedolizumabe, entretanto, o número de pacientes nesse subgrupo era muito pequeno para obter conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução de ustequinumabe na Semana 16

Os pacientes tratados com ustequinumabe que não apresentaram resposta na Semana 8 do UNIFI-I receberam uma administração subcutânea de 90 mg de ustequinumabe na Semana 8 (36% dos pacientes). Destes, 9% dos pacientes que foram inicialmente randomizados para a dose de indução recomendada (aproximadamente 6 mg/kg) atingiram remissão clínica e 58% apresentaram resposta clínica na Semana 16. Ao combinar os respondedores da Semana 16 com os respondedores iniciais, 80% dos pacientes randomizados na dose de indução recomendada (aproximadamente 6 mg/kg) no UNIFI-I, atingiu uma resposta clínica e 18% atingiram a remissão clínica nas 16 semanas após o início do tratamento com ustequinumabe.

Os pacientes que não estavam em resposta clínica à indução de ustequinumabe na Semana 8 do UNIFI-I, mas que apresentaram resposta na Semana 16 (157 pacientes), foram incluídos na porção não randomizada do UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre esses pacientes, a maioria (62%) manteve a resposta e 30% atingiu a remissão na Semana 44.

Entre os indivíduos que foram randomizados para o uso de ustequinumabe, 77,6% dos pacientes obtiveram resposta clínica em 16 semanas. A proporção de indivíduos que obtiveram resposta clínica durante a indução foi menor para indivíduos que tinham histórico de insucesso biológico em comparação com aqueles que não tinham histórico de insucesso biológico (70,6% e 84,9%, respectivamente). As taxas gerais de remissão clínica de 18,8% foram observadas entre os indivíduos randomizados para ustequinumabe e foram menores para os indivíduos com histórico de insucesso biológico comparados àqueles que não tinham histórico de insucesso biológico.

Estudo de extensão

No UNIFI, pacientes que completaram o estudo até a Semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento em um estudo de extensão. Entre os 400 pacientes que iniciaram e foram tratados com ustequinumabe a cada 12 ou 8 semanas no estudo de extensão, a remissão sintomática foi geralmente mantida até a Semana 200 para pacientes que

falharam na terapia convencional (mas não na terapia biológica) e aqueles que falharam na terapia biológica, incluindo aqueles que falharam tanto na terapia com anti-TNF quanto com vedolizumabe.

Entre os pacientes que receberam 4 anos de tratamento com ustekinumabe e foram avaliados utilizando o Escore de Mayo completo na semana de manutenção 200, 74,2% (69/93) e 68.3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica, respectivamente.

Não foram identificadas novas preocupações de segurança no estudo de extensão com até 4 anos de tratamento em pacientes com colite ulcerativa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 e foi observada partir da Semana 8 do UNIFI-I. Na Semana 44 do UNIFI-M, foi alcançado em 24% e 29% dos pacientes tratados com ustekinumabe a cada 12 ou 8 semanas, respectivamente, em comparação com 18% dos pacientes grupo placebo.

Cicatrização Histológica e Histo-Endoscópica da Mucosa

Cicatrização histológica (definida como infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição da cripta e sem erosões, ulcerações ou granulação do tecido) foi avaliada na Semana 8 do UNIFI-I e na Semana 44 do UNIFI-M. Na Semana 8, após uma dose única de indução intravenosa, proporções significativamente maiores de pacientes no grupo da dose recomendada alcançaram cicatrização histológica (36%) comparados aos pacientes no grupo placebo (22%). Na Semana 44, a manutenção deste efeito foi observada com significativamente mais pacientes em cicatrização histológica a cada 12 semanas (54%) e a cada 8 semanas (59%) de grupos ustekinumabe em comparação com placebo (33%).

Um desfecho combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definida como pacientes com ambas cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na Semana 8 do UNIFI-I e na Semana 44 do UNIFI-M. Pacientes que receberam ustekinumabe na dose recomendada mostraram melhoras significativas no desfecho histo-endoscópico de cicatrização da mucosa na Semana 8 no grupo do ustekinumabe (18%) em comparação com o grupo do placebo (9%). Na Semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais pacientes em cicatrização histo-endoscópica da mucosa a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) de grupos

ustequinumabe em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), Questionários SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D).

Na Semana 8 do UNIFI-I, os pacientes que receberam ustequinumabe apresentaram melhoras significativamente maiores e clinicamente importantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D VAS, e no SF-36, Resumo do Escore do Componente Mental e SF-36 Resumo do Escore do Componente Físico, quando comparados ao placebo. Essas melhorias foram mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe no UNIFI-M até a Semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde, medida pelo IBDQ e pelo SF-36, foi geralmente mantida durante a extensão até à Semana 200.

Os pacientes que receberam ustequinumabe experimentaram significativamente mais melhorias na produtividade do trabalho, avaliadas pelas maiores reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da execução de atividades, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH, do que os pacientes que receberam placebo.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas à doença

Até a Semana 8 do UNIFI-I, as proporções de pacientes com hospitalizações relacionadas à colite ulcerativa foi significativamente menor para os pacientes do grupo da dose recomendada de ustequinumabe (1,6%, 5/322) em comparação com os pacientes do grupo placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido à cirurgias relacionadas a colite ulcerativa dos pacientes que receberam ustequinumabe na dose de indução recomendada comparado com 0,6% (2/319) dos pacientes no grupo placebo.

Até a Semana 44 do UNIFI-M, um número significativamente menor de hospitalizações relacionadas à colite ulcerativa foi observado em pacientes do grupo combinado de ustequinumabe (2,0%, 7/348) em comparação com os pacientes do grupo placebo (5,7%, 10/175). Uma quantidade numericamente menor de indivíduos no grupo do ustequinumabe (0,6%, 2/348) foi submetida à cirurgias relacionadas à colite ulcerativa comparado a pacientes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até a Semana 44.

Imunogenicidade

Os anticorpos contra o ustequinumabe podem desenvolver-se durante o tratamento do ustequinumabe e a maioria está neutralizando. A formação de anticorpos anti-ustequinumabe está associada ao aumento da depuração do ustequinumabe em pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa. Não foi observada eficácia reduzida. Não há correlação aparente entre a presença de anticorpos anti-ustequinumabe e a ocorrência de reações no local da injeção.

Referências bibliográficas:

1. Kimball AB, Papp KA, et al. PHOENIX 1 Investigators. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Dec;27(12):1535-45.
2. Langley RG, Lebwohl M, et al. PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2015 May;172(5):1371-83.
3. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118-28.
4. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through 2 years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: Results from the PSUMMIT 1 trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jun 19.
5. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):990-9.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johans J, Blank M, Rutgeerts P; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008

Oct;135(4):1130-41.

7. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.
8. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.
9. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, Hoeger PH, Menter A, Paller AS, Taieb A, Philipp S, Szapary P, Randazzo B. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Oct;73(4):594-603.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} completamente humano que se liga com especificidade à subunidade compartilhada proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. O ustequinumabe inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que a p40 se ligue ao receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. O ustequinumabe não se liga à IL-12 nem à IL-23 já ligadas aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que ustequinumabe contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células expressando receptores de IL-12 e/ou IL-23.

A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. A IL-12 estimula as células “natural killer” (NK) e conduz a diferenciação das células T CD4+ para o fenótipo de

células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (IFN γ). A IL-23 induz a via das células T17 auxiliares (Th 17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22. Os níveis de IL-12 e IL-23 são elevados na pele e no sangue de pacientes com psoríase, e a IL12/23p40 sérica faz a distinção entre pacientes com artrite psoriásica e indivíduos saudáveis, implicando a IL-12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL-23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente, a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de INF γ mediada pela IL-12 está correlacionada com a atividade da doença psoriásica. Células T responsivas para IL-23 foram encontradas na êntese em um modelo de artrite inflamatória de camundongo, onde a IL-23 dirige a inflamação da êntese. Além disso, há evidência pré-clínica implicando a IL-23 e vias descendentes na erosão óssea e destruição óssea através do aumento do ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (RANKL), a qual ativa os osteoclastos.

Em pacientes com doença de Crohn, IL-12 e IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos. Isto é acompanhado por aumentos séricos dos níveis de IFN γ e IL-17A, sugerindo que a IL-12 e IL-23 promovem a ativação do Th1 e Th17 na doença de Crohn. Tanto a IL-12 quanto a IL-23 também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, resultando na inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Associações significativas foram encontradas entre a doença de Crohn e polimorfismos genéticos nos genes IL23R e IL12B, sugerindo um potencial papel causal para a IL-12/23 de sinalização na doença. Isto é suportado pelos dados pré-clínicos que demonstram que a sinalização IL-12/23 é necessária para a lesão intestinal nos modelos de rato para doença inflamatória intestinal.

Através da ligação às subunidades p40 compartilhadas da IL-12 e IL-23, o ustekinumabe exerce seus efeitos clínicos tanto na psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa pela interrupção das cascatas das citocinas associadas às células Th1 e Th17, que são fundamentais para a patologia destas doenças.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com ustekinumabe resultou na melhora significativa dos padrões histológicos de psoríase, incluindo hiperplasia epidérmica e proliferação celular. Esses resultados são compatíveis com a eficácia clínica observada.

Em pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, ustequinumabe não teve efeito evidente sobre a porcentagem de populações de células imunológicas circulantes, incluindo os subgrupos de células T de memória e “virgens” ou os níveis de citocinas circulantes. Marcadores sistêmicos de inflamação foram mensuráveis no soro na fase basal e 4 marcadores (MDC, VEGF, MCSF-1 e YKL-40) demonstraram diferenças modestas na concentração pós-tratamento em pacientes tratados com ustequinumabe, comparado ao placebo.

O tratamento com ustequinumabe resultou em diminuição da expressão gênica dos seus alvos moleculares, IL-12 e IL-23, conforme demonstrado pelas análises de mRNA obtidas com as biópsias de lesão cutânea dos pacientes portadores de psoríase na fase basal e até 2 semanas pós-tratamento. Além disso, o ustequinumabe exerceu regulação descendente da expressão gênica das citocinas e quimiocinas inflamatórias, como MCP-1, TNF-alfa, IP-10 e IL-8, nas biópsias de lesão cutânea. Esses resultados são compatíveis com o benefício clínico significativo observado com o tratamento com ustequinumabe em psoríase.

Em estudos clínicos de psoríase e artrite psoriásica, a resposta clínica (melhora do PASI ou medidas de ACR, respectivamente) pareceu estar relacionada aos níveis séricos de ustequinumabe. Os pacientes com psoríase com melhor resposta PASI, apresentaram concentrações séricas medianas mais altas de ustequinumabe do que os com respostas clínicas menores. Em estudos de psoríase, a proporção de pacientes que atingiu resposta PASI 75 aumentou com o aumento dos níveis séricos do ustequinumabe. A proporção de pacientes que atingiu resposta PASI 75 na Semana 28 aumentou com o aumento dos níveis séricos de ustequinumabe na Semana 28. Em estudos clínicos de artrite psoriásica, pacientes que alcançaram uma resposta ACR 20 apresentavam concentrações séricas medianas mais altas de ustequinumabe do que aqueles sem resposta ACR 20. A proporção de pacientes que alcançou resposta ACR 20 e ACR 50 aumentou com níveis séricos crescentes de ustequinumabe.

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, o tratamento com ustequinumabe resultou em um decréscimo significativo nos marcadores inflamatórios incluindo proteína C reativa (CRP) e a calprotectina fecal. A PCR foi avaliada durante a extensão do estudo e as reduções observadas durante a manutenção foram geralmente sustentadas até a semana 252. Reduções séricas de IFN γ e IL-17A, os quais são regulados pelas citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, foram observadas e mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe até a Semana 44 em comparação ao placebo. A expressão de genes, tais

como IL-12Rbeta1 e IL-23 foi reduzida nos tecidos inflamados do cólon de pacientes com doença de Crohn, que responderam ao tratamento com ustekinumabe, enquanto não se observaram alterações significativas em pacientes tratados com placebo na Semana 6.

Em pacientes com colite ulcerativa, o tratamento com **Stelara** resultou em uma diminuição nos marcadores inflamatórios, incluindo PCR e calprotectina fecal durante a fase de indução, que foram mantidos durante a fase de manutenção e extensão do estudo até a semana 200.

Comparabilidade de EPYZTEK com Stelara - Propriedades Farmacodinâmicas

Como não há nenhum biomarcador farmacodinâmico óbvio que possa permitir uma interpretação razoável dos estudos de farmacodinâmica, esta, portanto, depende de dados *in vitro*, estudos de eficácia em animais e humanos. As propriedades farmacodinâmicas são avaliadas apenas por meio da eficácia clínica e dos resultados de segurança do estudo clínico de Fase I (somente para avaliação de segurança) e do estudo clínico de Fase III.

Imunização

Durante a extensão de longo prazo de um estudo Fase 3 de psoríase (PHOENIX 2), tanto os pacientes do grupo controle não tratados sistemicamente para psoríase quanto os pacientes tratados com ustekinumabe por pelo menos 3,5 anos, apresentaram respostas de anticorpos semelhantes para as vacinas contra tétano e pneumocócica polissacarídica. Proporções similares de pacientes desenvolveram níveis protetores de anticorpos antipneumocócico e antitétano; e os títulos de anticorpos foram similares entre os pacientes tratados com ustekinumabe e os pacientes do grupo controle.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima ($t_{\text{máx}}$) foi de 8,5 dias após administração subcutânea única de 90 mg em indivíduos saudáveis. Os valores medianos de $t_{\text{máx}}$ do ustekinumabe após administração subcutânea única de 45 mg ou 90 mg em pacientes com psoríase foram comparáveis aos observados em indivíduos saudáveis.

A biodisponibilidade absoluta do ustekinumabe após administração subcutânea única foi estimada em 57,2% nos pacientes com psoríase.

Distribuição

O volume de distribuição mediano durante a fase terminal (V_z) após administração intravenosa única em pacientes com psoríase variou de 57 a 83 mL/kg. Numa análise farmacocinética populacional do ustequinumabe, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 4,62 L em pacientes com doença de Crohn e 4,44 L em pacientes com colite ulcerativa.

Metabolismo

A via metabólica exata do ustequinumabe não é conhecida.

Eliminação

A mediana de depuração sistêmica (CL) após administração intravenosa única a pacientes com psoríase variou de 1,99 a 2,34 mL/dia/kg.

A meia-vida média ($t_{1/2}$) do ustequinumabe foi de aproximadamente 3 semanas nos pacientes com doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase e/ou artrite psoriásica, variando de 15 a 32 dias em todos os estudos com psoríase e artrite psoriásica. Numa análise farmacocinética populacional do ustequinumabe, a depuração foi de 0,19 L/dia, enquanto a meia-vida foi de aproximadamente 19 dias em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa.

Linearidade da dose

A exposição sistêmica do ustequinumabe ($C_{\text{máx}}$ e ASC) aumentou de modo aproximadamente proporcional à dose após administração intravenosa única nas doses de 0,09 mg/kg a 4,5 mg/kg ou após administração subcutânea única nas doses de aproximadamente 24 a 240 mg em pacientes com psoríase.

• Dose Única *versus* Doses Múltiplas

Os perfis de concentração sérica *versus* tempo do ustequinumabe foram em geral previsíveis após administrações subcutâneas de dose única ou doses múltiplas. Em pacientes com psoríase, as concentrações séricas do estado de equilíbrio do ustequinumabe foram atingidas na Semana 28 após doses subcutâneas iniciais nas Semanas 0 e 4, seguidas de doses a cada 12 semanas. A concentração mínima mediana do estado de equilíbrio variou de 0,21 mcg/mL a 0,26 mcg/mL (45 mg) e de 0,47 mcg/mL a 0,49 mcg/mL (90 mg).

Seguindo a dose de indução IV recomendada, o pico mediano da concentração sérica de ustequinumabe foi de 126,1 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e 127,0 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Iniciando na Semana 8, a dose de manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe foi administrada a cada 8 ou 12 semanas. A concentração de ustequinumabe no estado de equilíbrio foi alcançada no início da segunda dose da manutenção. Não houve acúmulo aparente na concentração sérica do ustequinumabe ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 8 ou 12 semanas.

Seguindo a dose de manutenção de 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, as concentrações médias de vale no estado de equilíbrio variaram de 1,97 mcg/mL a 2,24 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e 2,69 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Seguindo a dose de manutenção de 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas, as concentrações médias de vale no estado de equilíbrio variaram de 0,61 mcg/mL a 0,76 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e 0,92 mcg/mL a 1,19 mcg/mL para pacientes com colite ulcerativa. Os níveis de ustequinumabe mínimos no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 8 semanas, foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação aos níveis mínimos no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 12 semanas.

Ajuste de Dose

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, com base em dados observados e análises de farmacocinética populacional, indivíduos randomizados que perderam a resposta ao tratamento apresentaram concentrações séricas mais baixas de ustequinumabe ao longo do tempo em comparação com indivíduos que não perderam resposta. Na doença de Crohn, o ajuste de dose de 90 mg a cada 12 semanas para 90 mg a cada 8 semanas foi associado a um aumento nas concentrações séricas de ustequinumabe e um aumento na eficácia. Na colite ulcerativa, as simulações baseadas em modelo farmacocinético populacional demonstraram que o ajuste da dosagem de 90 mg a cada 12 semanas a cada 8 semanas resultaria em um aumento de 3 vezes nas concentrações de ustequinumabe no estado de equilíbrio. Além disso, com base em dados de ensaios clínicos em pacientes com colite ulcerativa, estabeleceu-se uma relação positiva entre exposição e resposta entre as concentrações séricas e resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa.

- **Impacto do peso sobre a farmacocinética**

As concentrações séricas do ustequinumabe foram afetadas pelo peso em pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica. Dentro de cada dose (45 mg ou 90 mg), os pacientes de peso maior (> 100 kg) apresentaram concentrações séricas medianas de ustequinumabe menores em comparação às dos pacientes de peso mais baixo (≤ 100 kg). Entretanto, entre as doses, as concentrações séricas mínimas medianas do ustequinumabe nos pacientes de peso maior (> 100 kg) no grupo 90 mg foram comparáveis às observadas nos pacientes de peso mais baixo (≤ 100 kg) no grupo 45 mg.

- **Análise de farmacocinética populacional**

Em uma análise farmacocinética populacional usando dados de pacientes com psoríase, a depuração aparente (CL/F) e o volume de distribuição aparente (V/F) foram 0,465 L/d e 15,7 L, respectivamente, e a $t_{1/2}$ foi de, aproximadamente, 3 semanas em pacientes com psoríase. A CL/F do ustequinumabe não foi impactada pelo sexo, idade ou raça. A CL/F foi impactada pelo peso corpóreo, com tendência a maior CL/F nos pacientes com maior peso corpóreo. A CL/F mediana nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 55% maior em comparação aos pacientes com peso ≤ 100 kg. O V/F mediano nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 37% maior em comparação ao dos pacientes com peso ≤ 100 kg. Resultados semelhantes foram obtidos de uma análise de confirmação da farmacocinética da população usando dados de pacientes com artrite psoriásica.

O efeito das comorbidades (história pregressa e atual de diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) na farmacocinética do ustequinumabe foi avaliado na análise farmacocinética populacional, usando dados de pacientes com psoríase. A farmacocinética do ustequinumabe foi impactada pela comorbidade de diabetes, com tendência a CL/F maior em pacientes com diabetes. A CL/F média nos pacientes com diabetes foi aproximadamente 29% maior em comparação aos pacientes sem diabetes.

A análise farmacocinética populacional revelou que houve uma tendência para uma maior depuração de ustequinumabe em pacientes com resposta imunológica positiva.

Nas análises da farmacocinética populacional, o efeito dos medicamentos concomitantes usados mais frequentemente nos pacientes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, naproxeno, levotiroxina, hidroclorotiazida e vacina contra influenza) sobre a farmacocinética do ustequinumabe

foi avaliado e nenhum medicamento concomitante exerceu impacto significativo. A farmacocinética do ustequinumabe não foi impactada pelo uso prévio do metotrexato, ciclosporina ou outras terapias biológicas para o tratamento da psoríase. A farmacocinética do ustequinumabe não foi impactada pelo uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou exposição prévia a agentes anti-TNF-alfa em pacientes com artrite psoriásica; ou pelo uso de metotrexato, corticosteroides orais, 6-MP ou AZA em pacientes com artrite psoriásica ou Doença de Crohn ou exposição prévia a biológicos (ex.: anti-TNF-alfa e/ou vedolizumabe) em pacientes com colite ulcerativa.

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas do CYP450 foram avaliados em um estudo in vitro utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades das enzimas do CYP450 humano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4) (vide “Interações Medicamentosas”).

Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição à cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou midazolam (substrato CYP3A) quando usados concomitantemente com ustequinumabe na dosagem recomendada aprovada em indivíduos com doença de Crohn (a mesma dose da colite ulcerativa e maior do que a dose recomendada aprovada para psoríase em placas e artrite psoriásica) (vide “Interações Medicamentosas”).

Populações especiais

Pediátrica (6 a 17 anos)

A farmacocinética de ustequinumabe em população pediátrica com psoríase, 6 a 17 anos, tratados com a dose recomendada foi no geral comparada àqueles pacientes adultos com psoríase. As concentrações mínimas de ustequinumabe em estado estacionário observadas em pacientes pediátricos com jPsA estavam dentro da faixa das observadas em pacientes adultos com PSA após a administração de ustequinumabe. Nenhum dado farmacocinético está disponível em população pediátrica com doença de Crohn ou colite ulcerativa.

Insuficiência Renal

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência Hepática

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com comprometimento da função hepática.

Pacientes idosos (65 anos de idade ou mais)

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes idosos. A análise farmacocinética populacional indicou que não houve alterações aparentes nas estimativas de CL/F e V/F em pacientes ≥ 65 anos.

Outras populações

A farmacocinética do ustekinumabe foi geralmente comparável entre os pacientes asiáticos e não asiáticos com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerativa.

A farmacocinética do ustekinumabe não foi impactada pelo uso de tabaco ou álcool.

Comparabilidade de EPYZTEK com Stelara - Propriedades Farmacocinéticas

Para demonstrar a semelhança nos perfis de farmacocinética entre **EPYZTEK** e **Stelara**, o estudo clínico de Fase I em indivíduos saudáveis (SB17-1001) e uma avaliação adicional de farmacocinética em pacientes com psoríase em placas moderada a grave como parte do estudo clínico de Fase III (SB17-3001) foram conduzidos.

No estudo clínico de Fase I (SB17-1001) realizado em indivíduos saudáveis, os ICs de 90% das razões LSMeans geométricas para a comparação entre **EPYZTEK** e **Stelara** proveniente da Europa (EU), entre **EPYZTEK** e **Stelara** proveniente dos Estados Unidos (US), e entre EU **Stelara** e US **Stelara** para AUCinf e Cmax, estavam totalmente contidos dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,80 a 1,25, demonstrando assim a bioequivalência. A concentração sérica média e os perfis de tempo foram comparáveis entre **EPYZTEK** e EU **Stelara**, entre **EPYZTEK** e US **Stelara**, e entre EU **Stelara** e US **Stelara**. Os parâmetros farmacocinéticos primários de SB17 e EU **Stelara** foram bioequivalentes. As proporções geométricas LSMean (90% CIs) de **EPYZTEK** e EU **Stelara** para AUCinf e Cmax foram 0,99 (0,90 a 1,08) e 0,90 (0,82 a 0,98), respectivamente, que estavam dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,8 a 1,25. Os parâmetros farmacocinéticos primários de **EPYZTEK** e US **Stelara** foram bioequivalentes. As proporções geométricas LSMean (90% CIs) de **EPYZTEK** e US **Stelara** para AUCinf e Cmax foram 1,01 (0,93 a 1,10) e 0,94 (0,86 a 1,04), respectivamente, que estavam dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,8 a 1,25. Os parâmetros farmacocinéticos primários do EU **Stelara** e do US **Stelara** foram

bioequivalentes. As razões geométricas LSMean (90% CIs) de EU **Stelara** e US **Stelara** para AUCinf e Cmax foram 1,02 (0,93 a 1,12) e 1,05 (0,96 a 1,15), respectivamente, que estavam dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,8 a 1,25. Outros parâmetros farmacocinéticos (AUClast, AUC0-246h, Tmax, Vz/F, λz, t1/2, CL/F, %AUCextrap) também foram comparáveis entre os três grupos de tratamento.

Além disso, no estudo clínico de Fase III (SB17-3001) em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, a concentração sérica média comparável observada de ustequinumabe entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** até a semana 28 fornece evidências robustas de similaridade farmacocinética entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** estabelecidos no Estudo SB17-1001.

Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus* juvenis, o ustequinumabe foi bem tolerado após doses intravenosas de até 45 mg/kg/semana por até 1 mês e após doses subcutâneas duas vezes por semana de até 45 mg/kg por 6 meses. Não houve achados relacionados ao ustequinumabe nas avaliações de imunotoxicidade e segurança farmacológica cardiovascular. Nas avaliações histopatológicas não foram observadas alterações pré-neoplásicas.

Não houve efeitos adversos em macacos com exposições 179 vezes superiores às concentrações séricas máximas em seres humanos após 90 mg de injeção subcutânea semanal e 29 vezes superior à concentração sérica máxima em seres humanos após administração intravenosa de 6 mg/kg.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com ustequinumabe devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a subunidade p40 das IL-12/23 de roedor.

Toxicologia Reprodutiva

Três estudos de toxicidade ao desenvolvimento foram conduzidos em macacos *cynomolgus*. Não foram observados toxicidade materna, abortos, natimortos, embriotoxicidade, atrasos de desenvolvimento, malformações ou defeitos de nascença relacionados ao ustequinumabe nas doses de até 45 mg/kg após administração do ustequinumabe uma vez ou duas vezes por semana por via intravenosa ou subcutânea,

respectivamente. Em neonatos nascidos de macacos tratados com ustekinumabe, nenhum efeito adverso sobre o crescimento ou desenvolvimento funcional foi observado e nenhum déficit foi observado nas avaliações de imunotoxicidade. Em um estudo de fertilidade em machos de macacos *cynomolgus* não foram observados efeitos relacionados ao ustekinumabe sobre o comportamento de acasalamento, parâmetros espermáticos ou concentrações séricas dos hormônios masculinos após administração subcutânea duas vezes por semana do ustekinumabe nas doses de até 45 mg/kg.

Um estudo de toxicidade sobre a fertilidade em fêmeas foi conduzido em camundongos usando um anticorpo análogo que se liga a IL-12 e a IL-23 inibindo sua atividade. A administração subcutânea duas vezes por semana de anticorpo anti-IL-12/23 de camundongo foi bem tolerada em doses de até 50 mg/kg e nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade grave ao ustekinumabe ou a qualquer um dos excipientes (vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registrados.

Infecções

O ustekinumabe é um imunossupressor seletivo e pode ter o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes. Em estudos clínicos, infecções bacterianas, fúngicas e virais graves têm sido observadas em pacientes que receberam ustekinumabe. O ustekinumabe não deveria ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de ustekinumabe em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.

Antes de iniciar o tratamento com ustekinumabe, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. **EPYZTEK** não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes

da administração do ustekinumabe. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início de ustekinumabe em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem ustekinumabe devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os pacientes devem ser orientados a procurar ajuda médica se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e ustekinumabe não deve ser administrado até a resolução da infecção (vide “Reações Adversas”).

Malignidades

O ustekinumabe é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidades. Alguns pacientes que receberam ustekinumabe em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas (vide “Reações Adversas”).

O ustekinumabe não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso de ustekinumabe em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma malignidade.

Todos os pacientes, em particular aqueles com idade superior a 60 anos, com histórico de tratamento prolongado com imunossupressores ou aqueles com um histórico de tratamento PUVA, devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele que não-melanoma (vide “Reações Adversas”).

Reações de hipersensibilidade sistêmica e respiratória

Sistêmica

Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de O ustekinumabe deve ser descontinuada (vide “Reações Adversas”).

Respiratória

Casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonia organizativa não

infecções foram reportadas durante a pós aprovação do uso de ustekinumabe. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispnéia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi relatada melhora após a descontinuação do ustekinumabe e também, em alguns casos, administração de corticosteroides. Se a infecção tiver sido excluída e o diagnóstico for confirmado, descontinue o ustekinumabe e institua o tratamento apropriado (vide “Reações Adversas”).

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais de vivas não sejam administradas concomitantemente com ustekinumabe.

Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes recebendo ustekinumabe. Aconselha-se precaução ao administrar algumas vacinas vivas para contatos domiciliares dos pacientes que recebem ustekinumabe devido ao risco potencial a partir do contato familiar e transmissão para o paciente.

Os pacientes que recebem ustekinumabe podem receber vacinas inativadas ou não vivas.

O tratamento em longo prazo com ustekinumabe não suprime a resposta imune humoral para as vacinas contra tétano ou pneumocócica polissacarídica (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

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

Imunossupressão

Nos estudos em psoríase, a segurança e a eficácia de ustekinumabe em combinação aos agentes imunossupressores ou fototerapia não foram avaliadas. Em estudos em artrite psoriásica, o uso concomitante de metotrexato não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia de ustekinumabe. Nos estudos em doença de Crohn e colite ulcerativa, a segurança ou eficácia de ustekinumabe não pareceram ser influenciadas com o uso concomitante de imunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX)] ou corticosteroides. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e ustekinumabe ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

Exposição infantil *in utero*

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de ustequinumabe sejam indetectáveis no lactente (vide “Gravidez” e “Interações Medicamentosas”). Se houver um benefício clínico claro para o lactente, a administração de uma vacina viva pode ser considerada mais cedo, se os níveis séricos de ustequinumabe no lactente forem indetectáveis.

Imunoterapia

O ustequinumabe não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. O ustequinumabe pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas especialmente para anafilaxia.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes pediátricos

Não foram conduzidos estudos específicos de ustequinumabe em pacientes pediátricos abaixo de 6 anos.

Pacientes idosos

Entre os 6710 pacientes expostos ao ustequinumabe havia 340 com idade igual ou superior a 65 anos (58 com doença de Crohn e 34 pacientes com colite ulcerativa). Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e idosos nos estudos clínicos das aprovações indicadas, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria B)

Não há evidências de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos de desenvolvimento em estudos com animais em exposições de até aproximadamente 150 vezes maiores em comparação à $C_{\text{máx}}$ após 4 injeções subcutâneas semanais de 90 mg ou até 21 vezes maiores em comparação às concentrações séricas após 1 h da administração IV de 6mg/kg (vide “Dados de segurança pré-clínica”). Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

Os dados de um número moderado de gestações coletadas prospectivamente após exposição ao ustequinumabe com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gestações expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um risco aumentado de malformações congênitas importantes no recém-nasido.

No geral, os dados de estudos observacionais, farmacovigilância e relatos de casos publicados e estudos de coorte não indicam um aumento no risco de malformações congênitas graves, padrão de anomalias maiores ou menores, aborto espontâneo ou resultados adversos nos bebês.

No entanto, a experiência clínica é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de ustequinumabe durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento até 15 semanas após o tratamento.

EPYZTEK deve ser administrado a mulheres grávidas somente se o benefício for claramente superior ao risco.

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

O ustequinumabe atravessa a placenta e foi detectado no soro de bebês nascidos de pacientes do sexo feminino tratados com ustequinumabe durante a gravidez. O impacto clínico disto é desconhecido, no entanto, o risco de infecção em bebês expostos in utero ao ustequinumabe pode aumentar após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a lactentes expostos in utero ao ustequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de ustequinumabe sejam indetectáveis no lactente. Se houver um benefício clínico claro para o lactente, a administração de uma vacina viva pode ser considerada

mais cedo, se os níveis séricos de uestequinumabe no lactente forem indetectáveis.

Lactação

Dados limitados da literatura publicada sugerem que uestequinumabe é excretado no leite materno de humanos em uma quantidade muito pequena. Enquanto a exposição sistêmica ao lactante é esperada ser baixa, pois uestequinumabe é uma molécula grande e é degradada no trato gastrointestinal, não se sabe se uestequinumabe é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas de uestequinumabe em bebês em fase de amamentação, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.

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

Fertilidade

O efeito de uestequinumabe na fertilidade humana não foi avaliado. Em um estudo de toxicidade sobre a fertilidade feminina conduzido em camundongos, nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foram identificados.

Não é conhecido se o uestequinumabe pode afetar o potencial reprodutivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado.

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.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas do CYP450 foram avaliados em um estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades das enzimas do CYP450 humano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4). Resultados de um estudo de fase 1 em indivíduos com doença de Crohn ativa sugerem que não são prováveis interações medicamentosas clinicamente relevantes. Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Vacinas de vivas não devem ser administradas concomitantemente a **EPYZTEK**. São fornecidas recomendações para bebês expostos ao **EPYZTEK** *in utero* (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”, “Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (entre 2°C e 8°C). O produto deve ser mantido na embalagem secundária para proteger da luz.

O prazo de validade de **EPYZTEK** é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

As seringas preenchidas individuais podem ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C durante um período único máximo de 1 mês no cartucho original para proteger da luz. Registre a data em que a seringa preenchida foi retirada do refrigerador pela primeira vez e a data de descarte nos espaços fornecidos no cartucho exterior. A data de descarte não deve exceder a data de validade original impressa na embalagem. Ao final desse período, o produto pode ser colocado novamente na geladeira. Descarte a seringa se não for usada dentro de 1 mês em temperatura ambiente ou até a data de validade original, o que ocorrer primeiro.

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

EPYZTEK é fornecido como solução estéril em seringa de vidro preenchida para uso único. **EPYZTEK** não contém conservantes. A solução é límpida, incolor a amarelo claro com pH de aproximadamente 6,0.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EPYZTEK é administrado por injeção subcutânea.

EPYZTEK está disponível em seringas preenchidas de 45 mg e 90 mg para injeção subcutânea e, portanto, não é possível administrá-lo a pacientes pediátricos com peso < 60 kg que necessitem de uma dose inferior a 45 mg. Para administração de doses inferiores a 45 mg, outros medicamentos com ustekinumabe devem ser utilizados.

Psoríase em placa - Adultos

A dose recomendada de **EPYZTEK** é 45 mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 Semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até as 28 semanas. Alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg.

- Ajuste de dose

Para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. Além disso, para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada.

- Retratamento

O retratamento com um esquema posológico nas Semanas 0 e 4 após interrupção da terapia mostrou ser seguro e eficaz.

Artrite psoriásica - Adultos

A dose recomendada de **EPYZTEK** é 45 mg, administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg.

Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

No regime de tratamento, a primeira dose de **EPYZTEK** é administrada por via

intravenosa. Para a posologia do regime de dosagem intravenosa, vide bula de **EPYZTEK** 130 mg solução injetável.

A primeira administração subcutânea de 90 mg de **EPYZTEK** deve ocorrer na Semana 8 após a dose intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas.

Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea.

Os pacientes que perderem a resposta na dosagem a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas.

Os pacientes podem receber posteriormente a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas de acordo com o julgamento clínico.

Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a dose de indução IV ou 16 semanas após a mudança para a dose de manutenção a cada 8 semanas.

Imunomoduladores e/ou corticosteroides podem ser continuados durante o tratamento com **EPYZTEK**. Em pacientes que respondem ao tratamento com **EPYZTEK**, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Para a doença de Crohn, se o tratamento for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz.

Para a posologia e modo de usar via intravenosa, vide bula de **EPYZTEK** 130 mg solução injetável.

Psoríase em placa – População pediátrica, 6 anos ou mais

Para o tratamento de psoríase em placa, **EPYZTEK** deve ser administrado por via subcutânea. A dose recomendada de **EPYZTEK** para pacientes pediátricos com peso corporal ≥ 60 kg está demonstrada abaixo (Tabela 37). **EPYZTEK** deve ser administrado nas Semanas 0 e 4 e depois a cada 12 semanas.

Tabela 37: Dose Recomendada de EPHYZTEK para psoríase pediátrica		
Peso	Dose Recomendada	Forma Farmacêutica

≥ 60 a ≤ 100 kg*	45 mg	Seringa preenchida
> 100 kg	90 mg	Seringa preenchida

***EPYZTEK** não está disponível para pacientes que necessitem de uma dose inferior a 45 mg. Caso seja necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros produtos com ustequinumabe que ofereçam essa opção.

Não existe uma forma farmacêutica de **EPYZTEK** que permita a dosagem baseada no peso para pacientes pediátricos com menos de 60 kg.

Pacientes com peso inferior a 60 kg devem receber a dosagem exata em mg/kg utilizando outro produto com ustequinumabe. Somente pacientes com peso igual ou superior a 60 kg podem receber a dosagem com uma seringa preenchida de dose fixa de **EPYZTEK**.

Instruções para uso, manipulação e descarte

EPYZTEK deve ser utilizado sob supervisão e orientação médica. Em pacientes pediátricos, é recomendado que **EPYZTEK** seja administrado por um profissional da saúde. **EPYZTEK** pode ser aplicado pelo paciente ou seu cuidador, se o médico considerar apropriado, após treinamento adequado na técnica de administração subcutânea e descarte. Durante o tratamento recomenda-se o acompanhamento médico, conforme necessário.

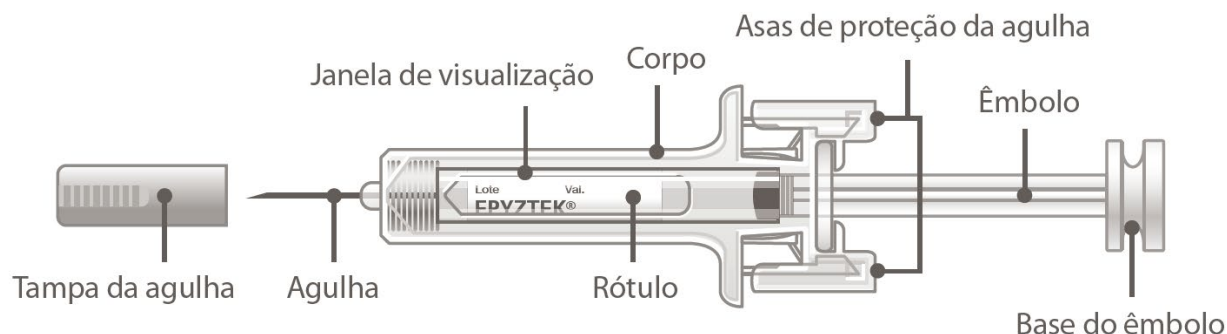
A) Instruções para o uso da seringa preenchida

Para reduzir o risco de perfurações acidentais com a agulha, cada seringa preenchida é equipada com um dispositivo de proteção da agulha que é ativado automaticamente para cobrir a agulha após a liberação completa do conteúdo da seringa.

Não agite a seringa preenchida de **EPYZTEK** em nenhum momento. A agitação vigorosa e prolongada pode danificar o produto. Não use o produto, caso tenha sido agitado vigorosamente.

Os pacientes devem ser instruídos a injetar a quantidade prescrita de **EPYZTEK** de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo do paciente.

1. Preparação para o uso da seringa preenchida



Remova a seringa de EPYZTEK da geladeira.

Verifique na embalagem se a dose está correta de acordo com a prescrição médica.

Não remova a tampa da agulha da seringa de forma a permiti-la atingir a temperatura ambiente.

Verificação da data de validade de EPYZTEK

Abra a embalagem e retire a seringa preenchida. Verifique o prazo de validade na seringa preenchida e no cartucho. Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido.

Preparação de materiais necessários para a aplicação

Prepare o material que será necessário para a aplicação, incluindo compressa com álcool, bola de algodão ou gaze e recipiente para o descarte de seringas.

Verificação da solução do interior da seringa

Mantenha a seringa preenchida com a agulha coberta apontando para cima. Certifique-se de que a seringa não está danificada. Também se certifique de que a solução ou o líquido em seu interior é límpido e incolor a levemente amarelado.

NÃO USE se o produto estiver congelado, com coloração diferente da original, turvo ou se contiver partículas grandes.

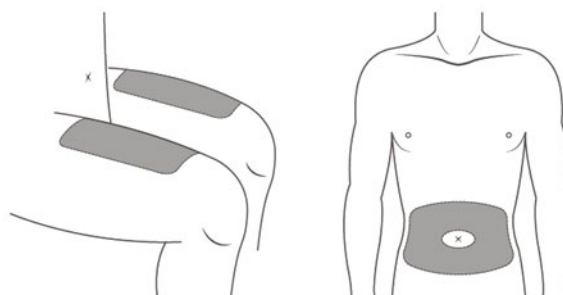
NÃO REMOVA a tampa da agulha da seringa preenchida.

NÃO PUXE o êmbolo da seringa para trás em nenhum momento.

2. Escolha e preparação do local de aplicação

Escolha do local de aplicação*

Os locais recomendados para a aplicação da injeção são a parte superior da coxa e na barriga, mas cerca de 5 cm abaixo do umbigo. **Se possível, evite as áreas envolvidas com psoríase.** Se for aplicado por outra pessoa, a parte superior do braço também pode ser utilizada.



*As áreas em cinza são os locais recomendados para a aplicação

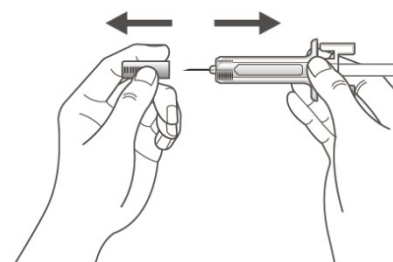
Preparação do local da injeção

Lave bem as mãos com sabão e água morna. Passe uma compressa com álcool no local da injeção. **NÃO TOQUE** nesta área novamente antes de aplicar a injeção.

3. Aplicação do medicamento

Remoção da tampa da agulha

Quando você estiver pronto (a) para injetar, segure o corpo da seringa preenchida com uma mão e com a outra retire a tampa da agulha. Jogue a tampa no lixo. **Pode haver uma pequena bolha de ar na seringa, mas não é necessário removê-la.** Pode haver, também, uma gota de líquido na ponta da agulha, mas isto é normal. Não toque na agulha. Não deixe que a agulha toque em nada.



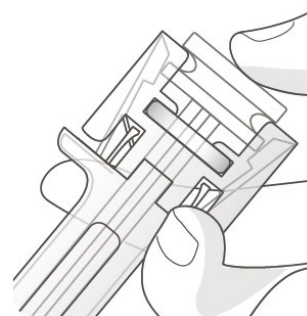
Nota: a tampa da agulha **NÃO** deve ser removida até você estar pronto para aplicar a dose. Não use a seringa se ela cair sem a tampa da agulha.

Aplicação da injeção

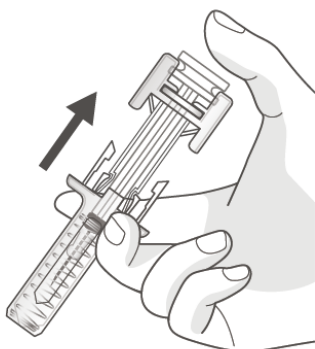
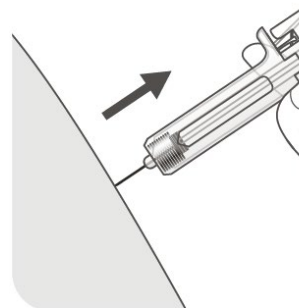
Gentilmente, segure uma prega de pele entre o dedão e o indicador. Não aperte.

Introduza a agulha da seringa na prega de pele.

Mantendo a prega de pele entre os dedos, **empurre o êmbolo com o polegar até o final**, lentamente e de forma uniforme, para injetar o produto.



Quando o êmbolo atingir o final do corpo da seringa e todo o medicamento tiver sido injetado, solte a prega de pele e remova gentilmente a agulha. Após o término da injeção, o dispositivo de proteção da agulha irá automaticamente se estender sobre a agulha e travar à medida que você soltar o êmbolo.



4. Após a aplicação da injeção

Descarte da seringa vazia

Descarte imediatamente a seringa vazia em um recipiente apropriado. Para a sua segurança e a segurança de outras pessoas, agulhas e seringas **NUNCA** devem ser reutilizadas. Descarte de recipiente de materiais cortantes de acordo com as regulações locais.



Use uma bola de algodão ou gaze

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou de líquido no local da injeção, o que é normal. Você pode pressionar uma bola de algodão ou uma gaze sobre o local da injeção e manter pressionado por 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Se necessário, pode-se colocar um curativo adesivo pequeno sobre o local da injeção.

Incompatibilidades: Como não há estudos de incompatibilidade, este produto não deve ser misturado a outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de ustekinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com ustekinumabe não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência dos estudos clínicos em pacientes adultos com Psoríase , Artrite Psoriásica, Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao ustekinumabe, em 14 estudos de fase 2 e 3 controlados, em 6710 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, 1749 pacientes com doença de Crohn e 826 com colite ulcerativa nos

estudos clínicos UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao ustekinumabe apresentada na tabela a seguir.

Tabela 39: Exposição de longo prazo ao ustekinumabe em estudos clínicos fase 2 e fase 3	
Exposição	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 ano	3648 ^a
≥ 4 anos	2194 ^b
≥ 5 anos	1148 ^b

^a Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.

^b Número de pacientes com psoríase.

As reações adversas mais comuns (> 5%) em períodos controlados e dos estudos clínicos com ustekinumabe em todas as indicações foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de ustekinumabe foi semelhante em pacientes em todas as indicações.

A seguir é apresentado um resumo das reações adversas dos estudos clínicos. A frequência destas reações adversas foi baseada naquelas que ocorreram durante os períodos controlados iniciais dos estudos clínicos. As reações adversas são classificadas por frequência, conforme apresentado a seguir:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe.

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômito.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia, mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Infecções e infestações: celulite, infecções dentárias, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, espessamento, inchaço e prurido), astenia.

Infecções

Em estudos controlados por placebo em pacientes com psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa, as taxas de infecção ou infecção grave foram semelhantes entre os pacientes tratados com o ustequinumabe e os tratados com o placebo. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de pacientes com psoríase, pacientes com artrite psoriásica, pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, a taxa de infecção foi de 1,36 por paciente/ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o ustequinumabe e 1,34 por paciente/ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o placebo. Infecções graves ocorreram em 0,03 por paciente/ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o ustequinumabe (30 infecções graves em 930 pacientes por ano de acompanhamento) e 0,03 por paciente/ano de acompanhamento em pacientes tratados com o placebo (15 infecções graves em 434 pacientes/ano de acompanhamento) (vide “Advertências e Precauções”).

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15227 pacientes-ano expostos ao ustequinumabe em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi 1,2 ano; 1,71 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 ano para os estudos de doença de Crohn e 2,3 ano para os estudos de colite ulcerativa. A taxa de infecção foi de 0,02 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com ustequinumabe (289 infecções graves em 15227 pacientes/ano de acompanhamento) e incluiu pneumonia, abscesso anal, diverticulite, celulite, gastroenterite e infecção viral.

Em estudos clínicos, os pacientes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com a isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Malignidade

No período controlado dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes

tratados com ustequinumabe (1 paciente em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,23 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (1 paciente em 434 pacientes-anos de acompanhamento). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com ustequinumabe (4 pacientes em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (2 pacientes em 433 pacientes-anos de acompanhamento).

Nos períodos controlados e não-controlados dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15205 pacientes-anos exposto ao ustequinumabe em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 ano; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriática, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 ano para estudos de colite ulcerativa. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 76 pacientes de 15205 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,50 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com ustequinumabe). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com ustequinumabe. A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com ustequinumabe foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,94 (intervalo de confiança de 95%: 0,73-1,18), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colo-retal, e de mama. A razão de pacientes com cânceres de pele de célula basal *versus* escamosa (3:1) é comparável com a razão esperada na população geral (vide “Advertências e Precauções”).

Reações de hipersensibilidade e de infusão

- Administração subcutânea

Durante os períodos controlados dos estudos clínicos de psoríase e artrite psoriásica de ustequinumabe, erupção cutânea e urticária foram observadas cada uma em < 1% dos pacientes.

- Administração intravenosa

Nos estudos de indução da doença de Crohn e colite ulcerativa, não foram relatados

eventos de anafilaxia ou outras reações graves à infusão. Nos estudos da doença de Crohn, 2,4% dos 466 pacientes tratados com placebo e 2,6% dos 470 pacientes tratados com a dose recomendada de ustequinumabe relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão. Em estudos de colite ulcerativa, 1,9% dos 319 pacientes tratados com placebo e 0,9% dos 320 pacientes tratados com a dose recomendada de ustequinumabe relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de psoríase e artrite psoriásica, até 12,4% dos pacientes tratados com ustequinumabe desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impediu a resposta clínica. Nos estudos clínicos da doença de Crohn e colite ulcerativa, 2,9% e 4,6% dos pacientes, respectivamente, desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe quando tratados com ustequinumabe por aproximadamente 1 ano. Nenhuma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos contra o ustequinumabe e as reações no local da aplicação foi observada.

Experiência clínica em pacientes pediátricos com psoríase

A segurança de ustequinumabe foi estudada em dois estudos fase 3 de pacientes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave. O primeiro estudo foi em 110 pacientes de 12 a 17 anos de idade tratados por até 60 semanas (CADMUS) e o segundo estudo em 44 pacientes de 6 a 11 anos de idade tratados por até 56 semanas (CADMUS Jr.). Em geral, os eventos adversos relatados nesses dois estudos foram semelhantes aos observados em estudos anteriores em adultos com psoríase em placas (vide “Experiência dos estudos clínicos em pacientes adultos com Psoríase, Artrite Psoriásica, Doença de Crohn e Colite Ulcerativa” acima).

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas a seguir estão agrupadas por frequência*.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório inferior.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$):

Distúrbios do sistema imune: reações graves de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia e angioedema).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase eritrodérmica, vasculite de hipersensibilidade.

Reação muito rara ($< 1/10.000$):

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: pneumonia organizativa (vide “Advertências e Precauções”).

* A frequência de reação adversa pós-comercialização é derivada da porção controlada por placebo de 11 estudos clínicos se as mesmas fossem observadas nesses estudos. Em contrapartida, estimou-se que seriam mais baixas do que certa frequência considerando a exposição nos 11 estudos clínicos nos quais a reação adversa não foi observada.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 únicas de até 6 mg/kg por via intravenosa foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos ou reações adversas e que o tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

Registro - 1.5921.0008

Farm. Resp.: Vanessa Fornias - CRF-SP nº 95.035

Registrado por:

SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA.

Avenida Doutor Chucri Zaidan, 1240, Torre Diamond, 13º andar, Sala 1302-A

São Paulo – SP – Brasil

CNPJ: 24.563.776/0001-88

Produzido por:

Patheon Italia S.p.A Monza, Itália

Embalado por (embalagem secundária):

Farmaceutici Formenti S.p.A., Origgio (VA), Itália

Importado e comercializado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 - Cambé – PR - Brasil

CNPJ: 61.286.647/0001-16

SAC 0800-4009192

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/10/2025.

SAMSUNG BIOEPIS

SANDOZ



SB17_V1.1

EPYZTEK
(ustequinumabe)

Samsung Bioepis BR
Pharmaceutical Ltda.

Solução para diluição para infusão

130 mg/26 mL

(5 mg/mL)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EPYZTEK

ustequinumabe

Solução para Diluição para Infusão

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão de **EPYZTEK** 130 mg/26 mL para infusão intravenosa em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução para diluição para infusão de **EPYZTEK** para infusão intravenosa contém 5 mg de ustequinumabe.

- 130 mg/26 mL.

Excipientes: edetato dissódico, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 80, sacarose, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doença de Crohn

EPYZTEK é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.

Colite Ulcerativa

EPYZTEK é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Colite Ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que têm contraindicações para tais terapias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

EPYZTEK é um anticorpo monoclonal totalmente humano (IgG1 kappa imunoglobulina) produzido por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de células de mamíferos de ovário de hamster chinês (CHO) e purificado por várias etapas de cromatografia. **EPYZTEK** é um produto biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o **EPYZTEK** e o **Stelara**. A comparabilidade de **EPYZTEK** e **Stelara** em termos de eficácia clínica foi demonstrada no Estudo SB17-3001, um estudo clínico de fase III em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave.

Comparabilidade de EPYZTEK com Stelara – Ensaaios Clínicos

Estudo SB17-3001

O estudo SB17-3001 é um estudo clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico para avaliar a eficácia, segurança, tolerabilidade, farmacocinética e imunogenicidade do **EPYZTEK** (biossimilar proposto) em comparação com **Stelara** em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave. Para o Estudo SB17-3001, os indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber **EPYZTEK** ou **Stelara** por injeção subcutânea. Produtos experimentais (IPs; **EPYZTEK** ou **Stelara**) foram administrados na semana 0, 4 e depois a cada 12 semanas até a semana 40, e a última avaliação foi feita na semana 52. Na semana 28, os indivíduos que atingiram uma resposta PASI 50 e foram considerados elegíveis entraram no período de transição. No período de transição, os indivíduos que receberam **Stelara** foram randomizados novamente em uma proporção de 1:1 para continuar com **Stelara** ou fazer a transição para **EPYZTEK** até a semana 40. Os indivíduos que receberam **EPYZTEK** continuaram a receber **EPYZTEK** até a semana 40, mas seguiram o procedimento de randomização para manter o estudo cego.

O objetivo primário do Estudo SB17-3001 é demonstrar a equivalência de **EPYZTEK** a **Stelara**, em termos de alteração percentual desde a linha de base no Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI) na Semana 12 em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave. O objetivo secundário é avaliar a eficácia, segurança, tolerabilidade, farmacocinética de **EPYZTEK** em

comparação com **Stelara** e segurança e imunogenicidade em indivíduos que fizeram a transição para **EPYZTEK** e que mantiveram **Stelara** na semana 28 durante o período de transição.

Resultados dos Estudos

O estudo clínico de Fase III (SB17-3001) demonstrou a equivalência na eficácia do bioequivalente proposto **EPYZTEK** e do produto de referência **Stelara** em pacientes com psoríase em placas moderada a grave com os seguintes resultados: A alteração percentual da linha de base no PASI na semana 12 foi equivalente entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** no conjunto por protocolo (PPS). A diferença ajustada em LSMeans na Semana 12 foi de -0,6 (SE: 1,62) e o IC de 95% da diferença de tratamento ajustada foi [-3,780 a 2,579], que estava totalmente contida dentro da margem de equivalência pré-definida de [-15% , 15%] (Tabela 1).

Tabela 1 Análise de equivalência da alteração percentual da linha de base no PASI na semana 12 (por conjunto de protocolo)

Tempo	Tratamento	n	LSMeans (SE)	Diferença (EPYZTEK – Stelara)	
				LSMeans (SE)	95% CI
Semana 12	EPYZTEK (N=243)	243	85,7 (2,53)	-0,6 (1,62)	[-3,780, 2.579]
	Stelara (N=249)	249	86,3 (2,41)	-	-

IC: Intervalo de confiança; LSMeans: Médias dos Mínimos Quadrados; N: Número total de indivíduos no conjunto por protocolo em cada grupo de tratamento; n: Número de indivíduos com dados disponíveis na Semana 12; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade; SE: Erro padrão As estatísticas inferenciais para alteração percentual do valor basal no PASI na Semana 12 foram baseadas na análise do modelo de covariância com o valor basal do PASI como uma covariável e centros agrupados (país) e grupos de tratamento como fatores.

A equivalência terapêutica é declarada se o IC bilateral de 95% da diferença LSMeans das alterações percentuais da linha de base na Semana 12 entre **EPYZTEK** e Stelara estiver dentro da margem de equivalência predefinida de [-15%, 15%].

Quando analisado usando um IC de 90%, a diferença de LSMeans para o PPS é de -0,6 (SE: 1,62, IC de 90% [-3,267, 2,066]), que estava totalmente contida dentro da margem de equivalência pré-definida de [-10%, 10%]. O LSMeans para

os casos disponíveis do *Full Analysis Set* (FAS) é $-0,7$ (SE: 1,60, 90% CI $[-3,329, 1,948]$), e a imputação múltipla FAS é $-0,7$ (SE: 1,60, 90% CI $[-3,343, 1,933]$) (Tabela 2). A equivalência foi demonstrada tanto no FAS quanto no PPS, ao usar diferentes margens de equivalência de $[-10\%, 10\%]$ e $[-15\%, 15\%]$.

Tabela 2 Análise de sensibilidade da alteração percentual da linha de base no PASI na semana 12 usando imputação múltipla (conjunto de análise completo)

Tempo	Tratamento	n	LSMeans (SE)	Diferença (EPYZTEK – Stelara)	
				LSMeans (SE)	90% CI
Semana 12	EPYZTEK (N=249)	249	85,7 (2,43)	$-0,7$ (1,60)	$[-3,343, 1,933]$
	Stelara (N=254)	254	86,4 (2,32)	-	-

IC: Intervalo de confiança; LSMeans: Médias dos Mínimos Quadrados; N: Número total de indivíduos no Conjunto de Análise Completo em cada grupo de tratamento; n: Número de indivíduos com dados disponíveis na Semana 12; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade; SE: Erro padrão As estatísticas inferenciais para alteração percentual do valor basal no PASI na Semana 12 foram baseadas na análise do modelo de covariância com o valor basal do PASI como uma covariável e centros agrupados (país) e grupos de tratamento como fatores.

A mudança da linha de base nas pontuações do PASI foi imputada pelo método de imputação múltipla sob a suposição de falta aleatória.

As curvas de resposta ao tempo dos grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** mostrando a variação percentual desde a linha de base no PASI até a semana 28 demonstraram curvas de resposta quase sobrepostas ao longo do tempo e, portanto, apoiaram a robustez da análise de eficácia primária (Figura 1).

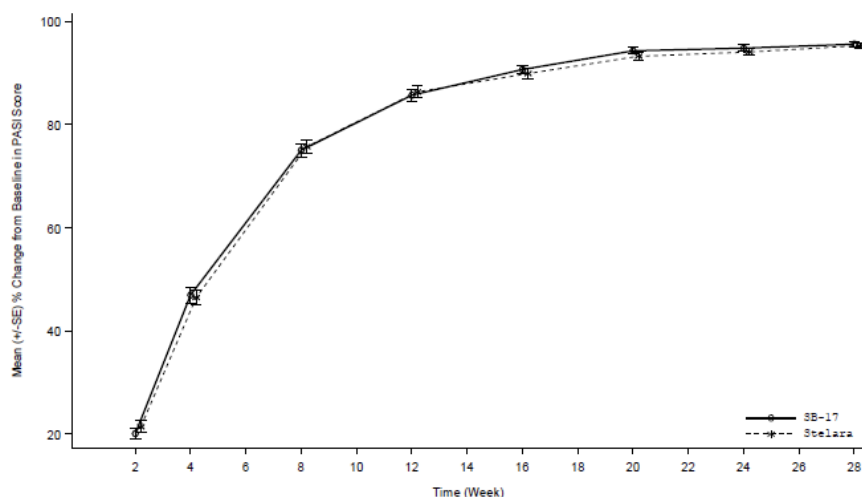


Figura 1 Alteração percentual da linha de base no PASI até a semana 28 (conjunto de análise completa)

PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade; SE: Erro padrão.

% de alteração da linha de base no escore PASI na semana X = [(pontuação PASI na linha de base - pontuação PASI na semana X)/pontuação PASI na linha de base] × 100.

O símbolo e a barra de erro representam a média e o erro padrão em cada ponto de tempo.

Os resultados da análise de subgrupo do desfecho primário de eficácia (alteração percentual da linha de base no PASI na semana 12) também foram semelhantes entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e Stelara para subgrupos de idade (< 65 anos ou ≥ 65 anos), sexo, *status* de ADA, uso biológico anterior, e história prévia de artrite psoriática (Tabela 3).

Tabela 3 Análise de subgrupo de alteração percentual da linha de base em PASI na semana 12 (por conjunto de protocolo)

				Diferença (EPYZTEK – Stelara)	
Subgrupo	Tratamento	n	LSMeans (SE)	LSMeans (SE)	95% IC
Idade					
< 65 anos	EPYZTEK (N=229)	229	85,30 (3,02)	0,04 (1,67)	[−3,234. 3,313]
	Stelara (N=230)	230	85,26 (2,94)		
≥ 65 anos	EPYZTEK (N=14)	14	82,0 (7,39)	−7,4 (6,51)	[−20,837. 6,017]
	Stelara (N=19)	19	89,5 (5,55)		
Gênero					
Masculino	EPYZTEK (N=146)	146	81,8 (2,99)	−2,4 (1,99)	[−6,369. 1,472]
	Stelara (N=160)	160	84,3 (2,84)		
Feminino	EPYZTEK (N=97)	97	89,1 (3,44)	3,0 (2,80)	[−2,536, 8,500]
	Stelara (N=89)	89	86,1 (3,30)		
ADA Geral (até Semana 52) ^a					
Positivo	EPYZTEK (N=40)	40	85,4 (3,99)	2,4 (3,14)	[−3,781. 8,646]
	Stelara (N=104)	104	83,0 (3,22)		
Negativo	EPYZTEK (N=199)	199	86,4 (3,59)	−2,2 (2,03)	[−6,194. 1,805]
	Stelara (N=144)	144	88,6 (3,59)		

Antes do uso do
biológico

Sim	EPYZTEK (N=16)	16	87,0 (4,02)	-2,4 (4,44)	[-11,545. 6,661]
	Stelara (N=19)	19	89,5 (4,15)		
Não	EPYZTEK (N=227)	227	85,8 (2,61)	-0,3 (1,71)	[-3,639. 3,069]
	Stelara (N=230)	230	86,1 (2,48)		

História de artrite psoriásica

Sim	EPYZTEK (N=61)	61	83,5 (3,53)	-0,4 (2,91)	[-6,129. 5,411]
	Stelara (N=54)	54	83,8 (3,76)		
Não	EPYZTEK (N=182)	182	86,0 (2,83)	-0,5 (1,93)	[-4,295. 3,314]
	Stelara (N=195)	195	86,5 (2,63)		

ADA: Anticorpo anti-fármaco; IC: Intervalo de confiança; LSM: Médias dos Mínimos Quadrados; N: Número total de indivíduos no conjunto por protocolo em cada grupo e subgrupo de tratamento; n: Número de indivíduos com dados disponíveis na Semana 12; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade; SE: Erro padrão.

Estatísticas inferenciais para variação percentual da linha de base no PASI na Semana 12 foram baseadas na análise do modelo de covariância com o valor da linha de base do PASI como uma covariável e centros agrupados (país) e grupos de tratamento como fatores.

^a Indivíduos com status ADA inconclusivo (**EPYZTEK**: 4 indivíduos, Stelara: 1 indivíduo) não estão incluídos nesta tabela.

As taxas de resposta PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 também foram semelhantes entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** por visita, até a Semana 52 (Tabela 4). A proporção de indivíduos que atingiram uma resposta PGA 'limpa' ou 'mínima' (ou seja, PGA 0 ou 1) foi semelhante entre o grupo de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** por visita, até a Semana 52 (Tabela 5). O grau de melhora do DLQI foi semelhante entre o grupo de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** por visita, até a Semana 52 (Tabela 6). Em conclusão, o **EPYZTEK** demonstrou biossimilaridade com **Stelara** em vários tipos de parâmetros de eficácia na psoríase, ao longo do estudo.

Tabela 4 Resumo da taxa de resposta PASI por visita e grupo de tratamento (conjunto de análise completo)

Responsivo Categoria Tempo	EPYZTEK N=249 n/n' (%)	Stelara Geral N=254 n/n' (%)	Stelara+ EPHYZTEK ^a N=122 n/n' (%)	Stelara+Stelara^a N=122 n/n' (%)
----------------------------------	-------------------------------------	---	--	---

PASI 50

Semana 2	17/249 (6,8)	24/254 (9,4)		
Semana 4	116/249 (46,6)	116/254 (45,7)		
Semana 8	214/248 (86,3)	225/253 (88,9)		
Semana 12	234/246 (95,1)	243/252 (96,4)		
Semana 16	240/244 (98,4)	242/249 (97,2)		
Semana 20	229/231 (99,1)	239/242 (98,8)		
Semana 24	232/235 (98,7)	242/244 (99,2)		
Semana 28	237/238 (99,6)	245/245 (100,0)	122/122 (100,0)	122/122 (100,0)
Semana 40	235/235 (100,0)	240/240 (100,0)	120/120 (100,0)	120/120 (100,0)
Semana 52	233/233 (100,0)	234/235 (99,6)	117/117 (100,0)	117/118 (99,2)

PASI 75

Semana 2	2/249 (0,8)	1/254 (0,4)		
Semana 4	30/249 (12,0)	34/254 (13,4)		
Semana 8	137/248 (55,2)	149/253 (58,9)		
Semana 12	201/246 (81,7)	204/252 (81,0)		
Semana 16	219/244 (89,8)	221/249 (88,8)		
Semana 20	221/231 (95,7)	228/242 (94,2)		
Semana 24	229/235 (97,4)	232/244 (95,1)		
Semana 28	234/238 (98,3)	240/245 (98,0)	120/122 (98,4)	119/122 (97,5)
Semana 40	231/235 (98,3)	233/240 (97,1)	116/120 (96,7)	117/120 (97,5)
Semana 52	221/233 (94,8)	223/235 (94,9)	111/117 (94,9)	112/118 (94,9)

PASI 90

Semana 2	0/249 (0,0)	0/254 (0,0)
Semana 4	11/249 (4,4)	5/254 (2,0)
Semana 8	67/248 (27,0)	78/253 (30,8)
Semana 12	132/246 (53,7)	145/252 (57,5)

N: Número total de indivíduos no Conjunto de Análise Completo em cada grupo de tratamento; n: Número total de sujeitos com cada resposta PASI em cada visita de avaliação; n': Número de indivíduos com dados disponíveis em cada visita de avaliação; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade.

PASI 50: melhora de 50% do escore PASI desde o início; PASI 75: melhora de 75% do escore PASI desde o início; PASI 90: melhora de 90% do escore PASI desde o início; PASI 100: melhora de 100% do escore PASI desde o início.

As porcentagens foram baseadas em n'.

^a Com base em indivíduos no Conjunto de Análise Completo que foram randomizados novamente na Semana 28, Stelara+ **EPYZTEK** e Stelara+Stelara podem não corresponder a Stelara em Geral.

Tabela 5 Proporção de Indivíduos com uma Resposta PGA de Limpa ou Mínima por Visita e Grupo de Tratamento (Conjunto de Análise Completo)

Tempo	EPYZTEK N=249 n/n' (%)	Stelara Geral N=254 n/n' (%)	Stelara+EPYZTEK ^a N=122 n/n' (%)	Stelara+Stelara^a N=122 n/n' (%)
Linha de base	0/249 (0,0)	0/254 (0,0)	0/122 (0,0)	0/122 (0,0)
Semana 2	5/249 (2,0)	4/254 (1,6)		
Semana 4	47/249 (18,9)	48/254 (18,9)		
Semana 8	167/248 (67,3)	173/253 (68,4)		
Semana 12	209/246 (85,0)	220/252 (87,3)		
Semana 16	214/244 (87,7)	216/249 (86,7)		
Semana 20	213/231 (92,2)	226/242 (93,4)		
Semana 24	218/235 (92,8)	226/244 (92,6)		
Semana 28	223/238 (93,7)	226/245 (92,2)	113/122 (92,6)	112/122 (91,8)
Semana 40	216/235 (91,9)	224/240 (93,3)	112/120 (93,3)	112/120 (93,3)
Semana 52	210/233 (90,1)	205/235 (87,2)	102/117 (87,2)	103/118 (87,3)

N: Número total de indivíduos no Conjunto de Análise Completo em cada grupo de tratamento; n: Número de sujeitos com cada resposta PGA em cada visita de avaliação; n': Número de indivíduos com dados disponíveis em cada visita de avaliação; PGA: Avaliação Global do Médico.

As porcentagens foram baseadas em n'.

Resposta PGA: 0 = Limpo; 1 = Mínimo.

^a Com base em indivíduos no Conjunto de Análise Completo que foram randomizados novamente na Semana 28, Stelara+EPYZTEK e Stelara+Stelara podem não corresponder a Stelara em geral.

Tabela 6 Resumo do DLQI por visita e grupo de tratamento (conjunto de análise completo)

	EPYZTEK		Stelara Geral		Stelara + EPYZTEK ^a		Stelara +Stelara ^a	
	N=249		N=254		N=122		N=122	
	Valor	CFB	Valor	CFB	Valor	CFB	Valor	CFB
	Médio	Média	Médio	Média	Médio	Média	Médio	Média
Tempot	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)
Linha de base	13,4		13,2		12,9		13,5	
	(7,24)		(6,96)		(7,07)		(6,97)	
Semana 4	7,6	5,9	7,8	5,4				
	(5,62)	(5,79)	(6,01)	(5,18)				
Semana 12	3,5	9,9	3,4	9,7				
	(4,12)	(6,79)	(4,11)	(6,55)				
Semana 16	3,1	10,3	3,4	9,8				
	(4,19)	(7,40)	(4,39)	(6,90)				
Semana 28	2,5	11,0	2,5	10,7	2,4	10,5	2,4	11,1
	(3,54)	(7,48)	(3,73)	(6,91)	(3,53)	(6,63)	(3,85)	(7,21)
Semana 40	1,9	11,5	1,8	11,3	1,9	10,8	1,8	11,7
	(3,35)	(7,48)	(3,10)	(6,86)	(3,10)	(6,61)	(3,11)	(7,11)
Semana 52	1,9	11,5	1,9	11,2	1,8	10,9	2,0	11,5
	(3,35)	(7,31)	(3,29)	(7,06)	(3,64)	(6,81)	(2,91)	(7,32)

CFB: Mudança da linha de base; DLQI: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia;

N: Número total de indivíduos no Conjunto de Análise Completo em cada grupo de tratamento; SD: Desvio Padrão
Mudança da linha de base para pontuação DLQI na semana X = pontuação DLQI na linha de base – pontuação DLQI na semana X. Os números realmente significam diminuição da linha de base, embora descritos em números positivos.

^a Com base em indivíduos no Conjunto de Análise Completo que foram randomizados novamente na Semana 28, Stelara+ EPYZTEK e Stelara+Stelara podem não corresponder a Stelara em geral.

▪ Eficácia Clínica em Doença de Crohn

A segurança e a eficácia do ustekinumabe foi avaliada em três estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) pontuação de > 220 e < 450]. O programa de desenvolvimento clínico consistiu em

dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguido por um estudo de manutenção subcutâneo com retirada randomizada de 44 semanas (IM-UNITI), representando 52 semanas de tratamento.

Os estudos incluíram 1.409 pacientes (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). O desfecho primário para ambos estudos foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como a redução na pontuação CDAI ≥ 100 pontos) na Semana 6. Os dados de eficácia foram coletados e analisados até a Semana 8 para ambos os estudos. Doses concomitantes de medicamentos orais de corticosteroides, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos foram autorizados e 75% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Em ambos os estudos, pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa da dose definida recomendada de aproximadamente de 6 mg/kg (vide Tabela 7), uma dose estabelecida de 130 mg de ustequinumabe ou de placebo na Semana 0 (zero).

Pacientes no UNITI-1 falharam ou foram intolerantes ao tratamento prévio com anti-TNF-alfa. Aproximadamente 48% dos pacientes haviam falhado 1 vez antes do tratamento com anti-TNF-alfa e 52% haviam falhado 2 ou 3 vezes antes do tratamento com anti-TNF-alfa. Neste estudo, 29,1% dos pacientes tiveram uma resposta inicial inadequada (não-respondedores primários), 69,4% responderam, mas deixaram de responder (não-respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes aos tratamentos com anti-TNF-alfa.

Os pacientes do UNITI-2 falharam em pelo menos um tratamento convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e eram virgens de tratamento ao anti-TNF-alfa (68,6%) ou tinham recebido anteriormente, mas não falharam com o tratamento com anti-TNF-alfa (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de pacientes estava em resposta clínica e remissão no grupo tratado com ustequinumabe, em comparação ao placebo (Tabela 7). A resposta clínica e remissão foram significativas no início da Semana 3 em pacientes tratados com ustequinumabe e continuou a melhorar até a Semana 8.

Nestes estudos de indução, a eficácia foi maior e melhor sustentada no grupo da dose definida com base no peso corpóreo em comparação com o grupo de dose de 130 mg e a dose definida com base no peso corpóreo é, portanto, a recomendada para indução intravenosa.

Tabela 7: Indução da resposta e remissão clínica nos estudos UNITI-1* e UNITI-2**				
	UNITI-1		UNITI-2	
	Placebo N=247	Dose recomendada de ustequinumabe N=249	Placebo N=209	Dose recomendada de ustequinumabe N=209
Remissão clínica, Semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), Semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), Semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta 70 pontos, Semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta 70 pontos, Semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a
Remissão clínica é definida como pontuação CDAI <150; Resposta clínica é definida como redução na pontuação CDAI de pelo menos 100 pontos ou estar em remissão clínica Resposta 70 pontos é definida como a redução na pontuação CDAI de pelo menos 70 pontos * Falhas no tratamento anti-TNF-alfa ** Falhas no tratamento convencional ^a p < 0,001 ^b p < 0,01				

O estudo de manutenção (IM-UNITI) avaliou 388 pacientes que alcançaram 100 pontos na resposta clínica na Semana 8 de indução com ustequinumabe nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de manutenção por via subcutânea com 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo por 44 semanas [para posologia recomendada de manutenção, vide a bula de **Stelara** solução injetável em caneta pré-preenchida].

Proporções significativamente maiores de pacientes mantiveram resposta e remissão clínica nos grupos tratados com ustequinumabe comparados ao placebo na Semana 44 (Tabela 8).

Tabela 8: Manutenção da resposta e remissão clínica no estudo IM-UNITI (Semana 44; 52 semanas do início da dose de indução)			
	Placebo* N=131¹	90 mg ustequinumabe a cada 8 semanas N=128¹	90 mg ustequinumabe a cada 12 semanas N=129¹
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroide	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos pacientes:			
em remissão no início do tratamento de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que falharam ao tratamento convencional, mas não ao tratamento anti-TNF-alfa	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)

que são virgens de tratamento com anti-TNF-alfa	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram no estudo CRDS 3001 ²	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)
Remissão clínica é definida como pontuação CDAI < 150; Resposta clínica é definida como uma redução de pelo menos 100 pontos na pontuação CDAI ou estar em remissão clínica * O grupo placebo consistiu de pacientes que tiveram resposta com Stelara e foram randomizados para receber placebo no início do tratamento de manutenção ¹ Pacientes que atingiram resposta clínica de 100 pontos com ustekinumabe no início da terapia de manutenção ² Pacientes que são refratários/intolerantes a anti-TNF-alfa ^a p < 0,01 ^b p < 0,05 ^c nominalmente significativa (p < 0,05)			

No IM-UNITI, 29 de 129 dos pacientes que não mantiveram resposta ao ustekinumabe quando tratados a cada 12 semanas, foram autorizados a ajustar a dose para receber ustekinumabe a cada 8 semanas. A perda de resposta foi definida como um escore CDAI $\geq$ 220 pontos e um aumento de $\geq$ 100 pontos do escore CDAI no momento basal. Nestes pacientes, a remissão clínica foi atingida em 41,4% dos pacientes, 16 semanas após o ajuste de dose.

Pacientes que não atingiram resposta clínica com indução de ustekinumabe na Semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI- 2 (476 pacientes) entraram na porção não-aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustekinumabe injetável na mesma semana 8. Oito semanas depois, 50,5% dos pacientes obtiveram resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre estes pacientes com administração contínua de dose de manutenção, a maioria manteve a resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na Semana 44, com proporções semelhantes aos pacientes que inicialmente responderam à indução de ustekinumabe.

De 131 pacientes que responderam à indução com ustekinumabe e que foram randomizados para o grupo placebo no início do estudo de manutenção, 51 perderam a resposta posteriormente e receberam 90 mg de ustekinumabe por via subcutânea a cada 8 semanas. A maioria dos pacientes que perderam resposta e retomaram o uso de ustekinumabe em 24 semanas após a infusão de indução. Desses 51 pacientes, 70,6% atingiram resposta clínica e 39,2% atingiram a remissão clínica 16 semanas depois de receber a primeira dose subcutânea de ustekinumabe.

No IM-UNITI, os pacientes que completaram o estudo até a Semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento em uma extensão do estudo. Entre os 567 pacientes que iniciaram e foram tratados com ustekinumabe na extensão do estudo, a remissão clínica e a resposta foram geralmente mantidas até a semana 252 para

ambos os pacientes que falharam nas terapias com anti-TNF e aqueles que falharam nas terapias convencionais.

Nenhum novo achado de segurança foi identificado neste estudo de extensão até 2 anos de tratamento em pacientes com doença de Crohn.

Endoscopia

A cicatrização endoscópica da mucosa foi avaliada em um subestudo com 252 pacientes com doença endoscópica ativa no momento basal. O desfecho primário foi a redução da inflamação da mucosa medida pela Pontuação de Gravidade da Doença Endoscópica Simplificada para a Doença de Crohn (SES-CD), um escore composto em 5 segmentos ileocolônicos de presença/tamanho das úlceras, proporção de superfície mucosa coberta por úlceras, proporção de superfície mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/restrições. Na semana 8, após uma única dose de indução intravenosa, a redução na inflamação da mucosa medida pelo o SES-CD foi superior no grupo tratado com ustekinumabe (n = 155; mudança média = -2,8) em comparação ao grupo tratado com placebo (n = 97; mudança média = -0,7; p = 0,012).

Resposta à fístula

Em um subgrupo de pacientes com fístulas de drenagem no basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de pacientes tratados com ustekinumabe obtiveram uma resposta à fístula ao longo de 44 semanas (definido como redução $\geq 50\%$ do momento basal do estudo de indução no número de fístulas com drenagem) comparado com 5/11 (45,5%) de expostos ao placebo.

Medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde

Qualidade de vida relacionada à saúde específica da doença foi avaliada pelo IBDQ e questionário SF-36. Na Semana 8, pacientes que receberam ustekinumabe apresentaram melhoras maiores estatisticamente significativas e clinicamente significativas na pontuação total de IBDQ e na pontuação resumida do Componente Mental (MSC) do SF-36 na UNITI-1 e na UNITI-2 e pontuação resumida do Componente Físico (PSC) na UNITI-2, quando comparado ao placebo. Estas melhoras foram, geralmente, mantidas em pacientes tratados com ustekinumabe no estudo UNITI-1 até a Semana 44.

Melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde foi geralmente mantida durante a

extensão até a Semana 252.

▪ **Eficácia Clínica em colite ulcerativa**

A segurança e a eficácia de ustekinumabe foi avaliada em dois estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa de moderada a grave (Pontuação de Mayo 6 a 12; subescore de endoscopia

≥ 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em um estudo de indução intravenosa (referido como UNIFI-I) com tratamento em até 16 semanas seguido de um estudo de 44 semanas de manutenção subcutânea com descontinuação randomizada (referido como UNIFI-M) representando pelo menos 52 semanas de tratamento.

Os resultados de eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M foram baseados na revisão central das endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 pacientes. O desfecho primário para o estudo de indução foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 8. Os pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa, uma dose definida recomendada de aproximadamente 6 mg/kg (vide “Posologia e modo de usar”), uma dose fixa de 130 mg de ustekinumabe ou placebo na semana 0.

Doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminosalicilatos foram permitidas e 90% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Os pacientes incluídos tinham que ter apresentado falha a terapia convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou a pelo menos um medicamento biológico (um antagonista de TNF-alfa e/ou vedolizumabe). 49% dos pacientes falharam na terapia convencional, mas não à terapia biológica (dos quais 94% eram pacientes nunca anteriormente tratados com medicamentos biológicos). 51% dos pacientes falharam ou eram intolerantes a alguma terapia biológica. Aproximadamente 50% dos pacientes tinham falhado a pelo menos 1 terapia prévia com anti-TNF-alfa (da qual 48% eram não respondedores primários) e 17% tinham falhado em pelo menos 1 terapia anti-TNF-alfa e vedolizumabe.

No UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo tratado com ustekinumabe apresentou remissão clínica na Semana 8 em comparação com placebo (Tabela 9). Já na semana 2, na primeira visita programada no estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de pacientes com ustekinumabe não apresentou sangramento retal ou atingiu frequência de evacuação normal em

comparação com pacientes que receberam placebo. Diferenças significativas no escore parcial de Mayo e remissão sintomática foram observadas entre o ustequinumabe e placebo logo na semana 2.

A eficácia foi superior no grupo de dose definida (6 mg/kg) em comparação ao grupo de dose de 130 mg nos desfechos, e a dosagem definida é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 9: Resumo dos principais desfechos de eficácia do UNIFI-I (Semana 8)		
	Placebo N=319	Dose recomendada de ustequinumabe[‡] N=322
Remissão clínica*	5%	16% ^a
Em pacientes que falharam a terapia convencional mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em pacientes que falharam a terapia com biológico [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^c
Em pacientes que falharam a terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta clínica [§]	31%	62% ^a
Em pacientes que falharam a terapia convencional mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em pacientes que falharam a terapia com biológico [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^c
Em pacientes que falharam a terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	14%	27% ^a
Em pacientes que falharam a terapia convencional mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em pacientes que falharam a terapia com biológico [‡]	7% (11/161)	21% (35/166) ^c
Remissão de sintomas [‡]	23%	45% ^c
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados [‡]	8%	21% ^c
[‡] Dose de infusão de ustequinumabe usando um regime de dose baseado no peso, como especificado em “Posologia e modo de usar”. * Remissão clínica definida como Escore de Mayo < 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1. § Resposta clínica é definida como uma diminuição da linha de base no Escore de Mayo em ≥ 30% e ≥ 3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1. ‡ Um antagonista TNFα e/ou vedolizumabe. † Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1. ‡ Remissão sintomática é definida como um subescore de Mayo de 0 a 1 relativo à da frequência de fezes e um subescore de sangramento retal de 0. ‡ A remissão de sintomas e a cicatrização da mucosa combinadas são definidas como um subescore de frequência de fezes de 0 ou 1, um subescore de sangramento retal de 0, e um subescore de endoscopia de 0 ou 1. ^a p < 0,001. ^b Nominalmente significativo (p < 0,001). ^c Nominalmente significativo (p < 0,05).		

O UNIFI-M avaliou 523 pacientes que obtiveram resposta clínica com administração única de ustequinumabe IV no UNIFI-I. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de dose manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para a dose de manutenção recomendada, vide “Posologia e modo de usar”).

Proporções significativamente maiores de pacientes estavam em remissão clínica em

ambos grupos tratados com ustekinumabe em comparação com o grupo placebo na Semana 44 (ver Tabela 10).

Tabela 10: Resumo das Principais Medidas de Eficácia na UNIFI-M (Semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)			
	Placebo* N = 175	90 mg a cada 8 semanas N = 176	90 mg a cada 12 semanas N = 172
Remissão clínica**	24%	44% ^a	38% ^a
Em pacientes que falharam a terapia convencional mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^a	49% (50/102) ^a
Em pacientes que falharam a terapia com biológico [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^a
Em pacientes que falharam a terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Manutenção da Resposta Clínica até a semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Em pacientes que falharam a terapia convencional mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em pacientes que falharam a terapia com biológico [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^a
Em pacientes que falharam a terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^a
Manutenção da Remissão Clínica até a semana 44 [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica livre de corticosteroides [€]	23%	42% ^a	38% ^a
Remissão Sustentada [†]	35%	57% ^c	48% ^a
Remissão Sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^a
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados [‡]	28%	48% ^c	41% ^a

* Após resposta ao ustekinumabe IV.
** Remissão clínica definida como Escore de Mayo < 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1.
§ Resposta clínica é definida como a diminuição da linha de base no Escore de Mayo em ≥ 30% e ≥ 3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.
‡ Um antagonista TNFα e/ou vedolizumabe.
† Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.
€ A manutenção da remissão clínica até a Semana 44 foi definida como pacientes em remissão clínica na linha de base de manutenção até a Semana 44 entre os pacientes em remissão clínica na linha de base da manutenção.
€ A remissão clínica livre de corticosteroides é definida como pacientes em remissão clínica e não recebendo corticosteroides na semana 44.
† Remissão sustentada é definida como remissão parcial de Mayo em ≥ 80% de todas as visitas anteriores à Semana 44 e em remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).
‡ Remissão sintomática é definida como um subescore de Mayo de 0 a 1 relativo à da frequência de fezes e um subescore de sangramento retal de 0.
‡ A remissão de sintomas e a cicatrização da mucosa combinadas são definidas como um subescore de frequência de fezes de 0 ou 1, um subescore de sangramento retal de 0, e um subescore de endoscopia de 0 ou 1.
^a p < 0.001.
^b p < 0.05.
^c Nominalmente significativo (p < 0.001).
^d Nominalmente significativo (p < 0.05).

O efeito benéfico do ustequinumabe na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e na manutenção, tanto em pacientes que falharam à terapia convencional mas não à terapia biológica, bem como naqueles que falharam pelo menos uma terapia prévia com antagonista de TNF-alfa, incluindo em pacientes que não apresentaram resposta primária à terapia anti-TNF-alfa. Também foi observado um efeito benéfico na indução em pacientes que falharam em pelo menos uma terapia prévia com antagonista de TNF-alfa e vedolizumabe, entretanto, o número de pacientes nesse subgrupo era muito pequeno para obter conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução de ustequinumabe na Semana 16

Os pacientes tratados com ustequinumabe que não apresentaram resposta na Semana 8 da UNIFI-I receberam a administração subcutânea de 90 mg de ustequinumabe na Semana 8 (36% dos pacientes). Destes, 9% dos pacientes que foram inicialmente randomizados para a dose de indução recomendada (aproximadamente 6 mg/kg) atingiram remissão clínica e 58% apresentaram resposta clínica na Semana 16. Ao combinar os respondedores da Semana 16 com os respondedores iniciais, 80% dos pacientes randomizados na dose de indução recomendada (aproximadamente 6 mg/kg) no UNIFI-I atingiu uma resposta clínica e 18% atingiram a remissão clínica nas 16 semanas após o início do tratamento com ustequinumabe.

Os pacientes que não estavam em resposta clínica à indução de ustequinumabe na Semana 8 do UNIFI-I, mas que apresentaram resposta na Semana 16 (157 pacientes), foram incluídos na porção não randomizada do UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre esses pacientes, a maioria (62%) manteve a resposta e 30% atingiu a remissão na Semana 44.

Entre os indivíduos que foram randomizados para o uso de ustequinumabe, 77,6% dos pacientes obtiveram resposta clínica em 16 semanas. A proporção de indivíduos que obtiveram resposta clínica durante a indução foi menor para indivíduos que tinham histórico de insucesso biológico em comparação com aqueles que não tinham histórico de insucesso biológico (70,6% e 84,9%, respectivamente). As taxas gerais de remissão clínica de 18,8% foram observadas entre os indivíduos randomizados para ustequinumabe e foram menores para os indivíduos com histórico de insucesso biológico comparados àqueles que não tinham histórico de insucesso biológico.

Estudo de extensão

No UNIFI, pacientes que completaram o estudo até a Semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento em um estudo de extensão. Entre os 400 pacientes que iniciaram e foram tratados com ustekinumabe a cada 12 ou 8 semanas no estudo de extensão, a remissão sintomática foi geralmente mantida até a Semana 200 para pacientes que falharam na terapia convencional (mas não na terapia biológica) e aqueles que falharam na terapia biológica, incluindo aqueles que falharam tanto na terapia com anti-TNF quanto com vedolizumabe.

Entre os pacientes que receberam 4 anos de tratamento com ustekinumabe e foram avaliados utilizando o Escore de Mayo completo na semana de manutenção 200, 74,2% (69/93) e 68.3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica, respectivamente.

A análise de segurança incluindo 457 pacientes (1289,9 pessoas-ano) acompanhados por até 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e 220 que foi comparável ao observado até a semana 44.

Não foram identificadas novas preocupações de segurança no estudo de extensão com até 4 anos de tratamento em pacientes com colite ulcerativa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 e foi observada partir da Semana 8 do UNIFI-I. Na Semana 44 do UNIFI-M, foi alcançado em 24% e 29% dos pacientes tratados com ustekinumabe a cada 12 ou 8 semanas, respectivamente, em comparação com 18% dos pacientes grupo placebo.

Cicatrização Histológica e Histo-Endoscópica da Mucosa

Cicatrização histológica (definida como infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição da cripta e sem erosões, ulcerações ou granulação do tecido) foi avaliada na Semana 8 da UNIFI-I e na Semana 44 do UNIFI-M. Na semana 8, após uma dose única de indução intravenosa, proporções significativamente maiores de pacientes no grupo da dose recomendada alcançaram cicatrização histológica (36%) comparados aos pacientes no grupo placebo (22%). Na Semana 44, a manutenção deste efeito foi observada com significativamente mais pacientes em cicatrização histológica a cada 12 semanas (54%) e a cada 8 semanas (59%) de grupos ustekinumabe em comparação com placebo (33%).

Um desfecho combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definida como pacientes com ambas cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na Semana 8 da UNIFI-I e na Semana 44 da UNIFI-M. Pacientes que receberam

ustequinumabe na dose recomendada mostraram melhoras significativas no desfecho histo-endoscópico de cicatrização da mucosa na Semana 8 no grupo do ustequinumabe (18%) em comparação com o grupo do placebo (9%). Na Semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais pacientes em cicatrização histo-endoscópica da mucosa a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) de grupos ustequinumabe em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), Questionários SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D). Na Semana 8 da UNIFI-I, os pacientes que receberam ustequinumabe apresentaram melhoras significativamente maiores e clinicamente importantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D VAS, e no SF-36 Resumo do Escore do Componente Mental e SF-36 Resumo do Escore do Componente Físico, quando comparados ao placebo. Essas melhoras foram mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe na UNIFI-M até a semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi geralmente mantida durante a extensão até a Semana 200.

Os pacientes que receberam ustequinumabe experimentaram significativamente mais melhorias na produtividade do trabalho, avaliadas pelas maiores reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da execução de atividades, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH, do que os pacientes que receberam placebo.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas à doença

Até a Semana 8 da UNIFI-I, as proporções de pacientes com hospitalizações relacionadas à colite ulcerativa foi significativamente menor para os pacientes do grupo da dose recomendada de ustequinumabe (1,6%, 5/322) em comparação com os pacientes do grupo placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido à cirurgias relacionadas a colite ulcerativa dos pacientes que receberam ustequinumabe na dose de indução recomendada comparado com 0,6% (2/319) dos pacientes no grupo placebo.

Até a Semana 44 da UNIFI-M, um número significativamente menor de hospitalizações relacionadas à colite ulcerativa foi observado em pacientes do grupo combinado de ustequinumabe (2,0%, 7/348) em comparação com os pacientes do

grupo placebo (5,7%, 10/175). Uma quantidade numericamente menor de indivíduos no grupo do uestequinumabe (0,6%, 2/348) foi submetida às cirurgias relacionadas à colite ulcerativa comparado a pacientes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até a Semana 44.

Referências bibliográficas:

1. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johans J, Blank M, Rutgeerts P; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130-41.
2. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.
3. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

EPYZTEK é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. **EPYZTEK** inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. **EPYZTEK** não se liga à IL-12 nem à IL-23 pré-ligada aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que **EPYZTEK** contribua para a citotoxicidade

mediada por complemento ou anticorpo contra a célula portadora de receptor.

A IL-12 estimula as células “natural killer” (NK) e conduz a diferenciação das células T CD4⁺ para o fenótipo de células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (IFN γ). A IL-23 induz a via da célula auxiliar T17 (Th17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22. Os níveis de IL-12 e IL-23 são elevados na pele e no sangue de pacientes com psoríase, e a IL12/23p40 sérica faz a distinção entre pacientes com artrite psoriásica e indivíduos saudáveis, implicando a IL-12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL-23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de IFN γ mediada pela IL-12 está correlacionada com a atividade da doença psoriásica. Células T responsivas para IL-23 foram encontradas na êntese em um modelo de artrite inflamatória de camundongo, onde a IL-23 dirige a inflamação da êntese.

Além disso, há evidência pré-clínica implicando a IL-23 e vias descendentes na erosão óssea e destruição óssea através do aumento do ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (RANKL), a qual ativa os osteoclastos.

Em pacientes com doença de Crohn, IL-12 e IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos. Isto é acompanhado por aumentos séricos dos níveis de IFN γ e IL-17A, sugerindo que a IL-12 e IL-23 promovem a ativação do Th1 e Th17 na doença de Crohn. Tanto a IL-12 quanto a IL-23 também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, resultando na inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Associações significativas foram encontradas entre a doença de Crohn e polimorfismos genéticos nos genes IL23R e IL12B, sugerindo um potencial papel causal para a IL-12/23 de sinalização na doença. Isto é suportado pelos dados pré-clínicos que demonstram que a sinalização IL-12/23 é necessária para a lesão intestinal nos modelos de rato para doença inflamatória intestinal.

Através da ligação às subunidades p40 compartilhadas da IL-12 e IL-23, **EPYZTEK** exerce seus efeitos clínicos na psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa pela interrupção das cascatas das citocinas associadas às células Th1 e Th17, que são fundamentais para a patologia destas doenças.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com ustequinumabe resultou na melhora significativa dos padrões histológicos de psoríase, incluindo hiperplasia epidérmica e proliferação celular. Esses resultados são compatíveis com a eficácia clínica observada.

Em pacientes com psoríase, ustequinumabe não teve efeito evidente sobre a porcentagem de populações de células imunológicas circulantes, incluindo os subgrupos de células T de memória e “naives” (virgens) ou os níveis de citocinas circulantes.

O tratamento com ustequinumabe resultou em diminuição da expressão gênica dos seus alvos moleculares, IL-12 e IL-23, conforme demonstrado pelas análises de mRNA obtidas com as biópsias de lesão cutânea dos pacientes portadores de psoríase na fase basal e até 2 semanas pós-tratamento. Além disso, ustequinumabe exerceu regulação descendente da expressão gênica das citocinas e quimiocinas inflamatórias, como MCP-1, TNF-alfa, IP-10 e IL-8, nas biópsias de lesão cutânea. Esses resultados são compatíveis com o benefício clínico significativo observado com o tratamento com ustequinumabe.

A resposta clínica (melhora do PASI) pareceu estar relacionada aos níveis séricos de ustequinumabe. Os pacientes com psoríase com melhores respostas clínicas, conforme determinado pela resposta do PASI, apresentaram concentrações séricas medianas mais altas de ustequinumabe do que os com respostas clínicas menores. Em geral, a proporção de pacientes com psoríase que atingiu resposta PASI 75 aumentou com o aumento dos níveis séricos do ustequinumabe. A proporção de pacientes que atingiu resposta PASI 75 na semana 28 aumentou com o aumento dos níveis séricos de ustequinumabe na semana 28.

Dentre os pacientes com peso menor ou igual a 100 kg recebendo dose de 45 mg e os pacientes com mais de 100 kg recebendo dose de 90 mg, 48% dos pacientes atingiram uma melhora clínica significativa, definida como uma melhora de pelo menos 50% no PASI (PASI 50), na semana 4, e 83% dos pacientes atingiram na semana 8.

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, o tratamento com ustequinumabe resultou em um decréscimo significativo nos marcadores inflamatórios incluindo proteína C reativa (CRP) e a calprotectina fecal. Reduções séricas de IFN γ e IL-17A, os quais são regulados pelas citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, foram observadas e mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe até a Semana 44 em comparação ao placebo. A expressão de genes, tais como IL-12Rbeta1 e IL-23 foi reduzida nos tecidos inflamados do cólon de pacientes com

doença de Crohn, que responderam ao tratamento com ustequinumabe, enquanto não se observaram alterações significativas em pacientes tratados com placebo na Semana 6.

Imunização

Durante a extensão de longo prazo de um estudo Fase 3 de psoríase (PHOENIX 2), tanto os pacientes do grupo controle não tratados sistemicamente para psoríase quanto os pacientes tratados com ustequinumabe por pelo menos 3,5 anos, apresentaram respostas de anticorpos semelhantes para as vacinas contra tétano e pneumocócica polissacarídica. Proporções similares de pacientes desenvolveram níveis protetores de anticorpos antipneumocócico e antitétano; e os títulos de anticorpos foram similares entre os pacientes tratados com ustequinumabe e os pacientes do grupo controle.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima ($t_{\text{máx}}$) foi de 8,5 dias após administração subcutânea única de 90 mg em indivíduos saudáveis. Os valores medianos de $t_{\text{máx}}$ do ustequinumabe após administração subcutânea única de 45 mg ou 90 mg em pacientes com psoríase foram equivalentes aos observados em indivíduos saudáveis.

A biodisponibilidade absoluta do ustequinumabe após administração subcutânea única foi estimada em 57,2% nos pacientes com psoríase. Após a dose de indução intravenosa recomendada, o pico mediano de concentração sérica de ustequinumabe foi de 126,1 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e 127,0 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa.

Distribuição

O volume de distribuição mediano durante a fase terminal (V_z) após administração intravenosa única em pacientes com psoríase variou de 57 a 83 mL/kg. Numa análise farmacocinética populacional do ustequinumabe, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 4,62 L em pacientes com doença de Crohn e 4,44 L em pacientes com colite ulcerativa.

Metabolismo

A via metabólica exata do ustequinumabe não é conhecida.

Eliminação

A depuração sistêmica mediana (CL) após administração intravenosa única a pacientes com psoríase variou de 1,99 a 2,34 mL/dia/kg.

A meia-vida média ($t_{1/2}$) do ustequinumabe foi de aproximadamente 3 semanas nos pacientes com colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase e/ou artrite psoriásica, variando de 15 a 32 dias em todos os estudos com psoríase e artrite psoriásica. Numa análise farmacocinética populacional do ustequinumabe, a depuração foi de 0,19 L/dia, enquanto a meia-vida foi de aproximadamente 19 dias em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa.

Linearidade da Dose

A exposição sistêmica do ustequinumabe ($C_{\text{máx}}$ e AUC) aumentou de modo aproximadamente proporcional à dose, após administração intravenosa única nas doses de 0,09 mg/kg a 4,5 mg/kg ou após administração subcutânea única nas doses de aproximadamente 24 a 240 mg em pacientes com psoríase.

• Dose Única versus Doses Múltiplas

Os perfis de concentração sérica versus tempo do ustequinumabe foram em geral previsíveis após administrações subcutâneas de dose única ou doses múltiplas. Em pacientes com psoríase, as concentrações séricas do estado de equilíbrio do ustequinumabe foram atingidas na semana 28 após doses subcutâneas iniciais nas semanas 0 e 4, seguidas de doses a cada 12 semanas. A concentração mínima mediana do estado de equilíbrio variou de 0,21 mcg/mL a 0,26 mcg/mL (45 mg) e de 0,47 mcg/mL a 0,49 mcg/mL (90 mg).

Seguindo a dose de indução IV recomendada, o pico mediano da concentração sérica de ustequinumabe foi de 126,1 µg/mL em pacientes com doença de Crohn e 127,0 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Iniciando na Semana 8, a dose de manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe foi administrada a cada 8 ou 12 semanas. A concentração de ustequinumabe no estado de equilíbrio foi alcançada no início da segunda dose da manutenção. Não houve acúmulo aparente na concentração sérica do ustequinumabe ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 8 ou 12 semanas.

Seguindo a dose de manutenção subcutânea de 90 mg a cada 8 semanas, as concentrações médias de vale no estado de equilíbrio variaram de 1,97 mcg/mL a 2,24 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e de 2,69 mcg/mL a 3,09 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Seguindo a dose de manutenção subcutânea de 90 mg a cada 12 semanas, as concentrações médias de vale no estado de equilíbrio variaram de 0,61 mcg/mL a 0,76 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e de 0,92 mcg/mL a 1,19 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Os níveis de ustequinumabe no vale no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 8 semanas, foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação aos níveis de vale no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 12 semanas.

Ajuste de dose

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, com base em dados observados e análises de farmacocinética populacional, indivíduos randomizados que perderam a resposta ao tratamento apresentaram concentrações séricas mais baixas de ustequinumabe ao longo do tempo em comparação com indivíduos que não perderam resposta. Na doença de Crohn, o ajuste de dose de 90 mg a cada 12 semanas para 90 mg a cada 8 semanas foi associado a um aumento nas concentrações séricas de ustequinumabe e acompanhado a um aumento na eficácia. Na colite ulcerativa, as simulações baseadas em modelo farmacocinético da população demonstraram que o ajuste da dosagem de 90 mg a cada 12 semanas para a cada 8 semanas resultaria em um aumento de 3 vezes nas concentrações de ustequinumabe no estado de equilíbrio. Além disso, com base em dados de ensaios clínicos em pacientes com colite ulcerativa, uma relação positiva entre exposição e resposta foi estabelecida entre as concentrações séricas e as resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa.

• Impacto do Peso sobre a Farmacocinética

As concentrações séricas do ustequinumabe foram afetadas pelo peso do paciente com psoríase. Dentro de cada dose (45 mg ou 90 mg), os pacientes de peso maior (> 100 kg) apresentaram concentrações séricas medianas de ustequinumabe menores em comparação às dos pacientes de peso mais baixo ($\leq$ 100 kg). Entretanto, entre as doses, as concentrações séricas mínimas medianas do ustequinumabe nos pacientes de peso maior (> 100 kg) no grupo 90 mg foram equivalentes às observadas nos pacientes de peso mais baixo ($\leq$ 100 kg) no grupo 45 mg.

• Análise de Farmacocinética Populacional

- Em uma análise farmacocinética populacional usando dados de pacientes com psoríase, a depuração aparente (CL/F) e o volume de distribuição aparente (V/F) foram 0,465 L/d e 15,7 L, respectivamente, e a $t_{1/2}$ foi de, aproximadamente, 3 semanas em pacientes com psoríase. A CL/F do ustekinumabe não foi impactada pelo sexo, idade ou raça. A CL/F foi impactada pelo peso corpóreo, com tendência a maior CL/F nos pacientes com maior peso corpóreo. A CL/F mediana nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 55% maior em comparação aos pacientes com peso $\leq$ 100 kg. O V/F mediano nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 37% maior em comparação ao dos pacientes com peso $\leq$ 100 kg. Resultados semelhantes foram obtidos de uma análise de confirmação da farmacocinética da população usando dados de pacientes com artrite psoriásica.

- O efeito das comorbidades (história pregressa e atual de diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) na farmacocinética do ustekinumabe foi avaliado na análise farmacocinética populacional, usando dados de pacientes com psoríase. A farmacocinética do ustekinumabe foi impactada pela comorbidade de diabetes, com tendência a CL/F maior em pacientes com diabetes. A CL/F média nos pacientes com diabetes foi aproximadamente 29% maior em comparação aos pacientes sem diabetes.

- A análise farmacocinética populacional revelou que houve uma tendência para uma maior depuração de ustekinumabe em pacientes com resposta imunológica positiva.

- Na análise farmacocinética populacional, o efeito dos medicamentos concomitantes usados mais frequentemente nos pacientes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, naproxeno, levotiroxina, hidroclorotiazida e vacina contra influenza) sobre a farmacocinética do ustekinumabe foi avaliado e nenhum medicamento concomitante exerceu impacto significativo. A farmacocinética do ustekinumabe não foi impactada pelo uso prévio do metotrexato, ciclosporina ou outras terapias biológicas para o tratamento da psoríase. A farmacocinética de ustekinumabe não foi impactada pela utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou exposição prévia a agentes anti-TNF-alfa em pacientes com artrite psoriásica; ou pelo uso de metotrexato, corticosteroides orais, 6-MP ou AZA em pacientes com artrite psoriásica ou doença de Crohn, ou pela exposição prévia a biológicos (ex. agentes anti-TNF-alfa e/ou vedolizumabe) em pacientes com colite ulcerativa.

- Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados em

um estudo in vitro utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades da enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4) (vide “Interações Medicamentosas”).

- Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição à cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou midazolam (substrato CYP3A) quando usados concomitantemente com ustekinumabe na dosagem indicada em indivíduos com doença de Crohn (a mesma dose de colite ulcerativa e maior do que a dose recomendada foi aprovada para psoríase em placas e artrite psoriásica) (vide “Interações Medicamentosas”).

Populações especiais

Insuficiência Renal

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência Hepática

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com comprometimento da função hepática.

Pacientes idosos

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes idosos. A análise farmacocinética populacional indicou que não houve alterações aparentes nas estimativas de CL/F e V/F em pacientes ≥ 65 anos.

Outras populações

A farmacocinética do ustekinumabe foi geralmente comparável entre os pacientes asiáticos e não-asiáticos com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerativa.

A farmacocinética do ustekinumabe não foi impactada pelo uso de tabaco ou álcool.

Comparabilidade de EPYZTEK com Stelara - Propriedades Farmacocinéticas

Para demonstrar a semelhança nos perfis de farmacocinética entre **EPYZTEK** e **Stelara**, o estudo clínico de Fase I em indivíduos saudáveis (SB17-1001) e uma avaliação adicional de farmacocinética em pacientes com psoríase em placas moderada a grave como parte do estudo clínico de Fase III (SB17-3001) foram

conduzidos.

No estudo clínico de Fase I (SB17-1001) realizado em indivíduos saudáveis, os ICs de 90% das razões LSMeans geométricas para a comparação entre **EPYZTEK** e **Stelara** proveniente da Europa (EU), entre **EPYZTEK** e **Stelara** proveniente dos Estados Unidos (US), e entre EU **Stelara** e US **Stelara** para AUCinf e Cmax, estavam totalmente contidos dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,80 a 1,25, demonstrando assim a bioequivalência. A concentração sérica média e os perfis de tempo foram comparáveis entre **EPYZTEK** e EU **Stelara**, entre **EPYZTEK** e US **Stelara**, e entre EU **Stelara** e US **Stelara**. Os parâmetros farmacocinéticos primários de **EPYZTEK** e EU **Stelara** foram bioequivalentes. As proporções geométricas LSMean (90% CIs) de **EPYZTEK** e EU **Stelara** para AUCinf e Cmax foram 0,99 (0,90 a 1,08) e 0,90 (0,82 a 0,98), respectivamente, que estavam dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,8 a 1,25. Os parâmetros farmacocinéticos primários de **EPYZTEK** e US **Stelara** foram bioequivalentes. As proporções geométricas LSMean (90% CIs) de **EPYZTEK** e US **Stelara** para AUCinf e Cmax foram 1,01 (0,93 a 1,10) e 0,94 (0,86 a 1,04), respectivamente, que estavam dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,8 a 1,25. Os parâmetros farmacocinéticos primários do EU **Stelara** e do US **Stelara** foram bioequivalentes. As razões geométricas LSMean (90% CIs) de EU **Stelara** e US **Stelara** para AUCinf e Cmax foram 1,02 (0,93 a 1,12) e 1,05 (0,96 a 1,15), respectivamente, que estavam dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,8 a 1,25. Outros parâmetros farmacocinéticos (AUClast, AUC0-246h, Tmax, Vz/F, λz, t1/2, CL/F, %AUCextrap) também foram comparáveis entre os três grupos de tratamento.

Além disso, no estudo clínico de Fase III (SB17-3001) em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, a concentração sérica média comparável observada de ustekinumabe entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** até a semana 28 fornece evidências robustas de similaridade farmacocinética entre os grupos de tratamento **EPYZTEK** e **Stelara** estabelecidos no Estudo SB17-1001.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*, o ustekinumabe foi bem tolerado após doses intravenosas de até 45 mg/kg/semana por até 1 mês e após doses subcutâneas duas vezes por semana de até 45 mg/kg por 6 meses. Não houve achados relacionados ao ustekinumabe nas avaliações de

imunotoxicidade e segurança farmacológica cardiovascular. Nas avaliações histopatológicas não foram observadas alterações pré-neoplásicas.

Não houve efeitos adversos em macacos com exposições 179 vezes superiores às concentrações séricas máximas em seres humanos após 90 mg de injeção subcutânea semanal e 29 vezes superior à concentração sérica máxima em seres humanos após administração intravenosa de 6 mg/kg.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com ustekinumabe devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a subunidade p40 das IL-12/23 de roedor.

Toxicologia Reprodutiva

Três estudos de toxicidade ao desenvolvimento foram conduzidos em macacos *cynomolgus*. Não foram observados toxicidade materna, abortos, natimortos, embriotoxicidade, atrasos de desenvolvimento, malformações ou defeitos de nascença relacionados ao ustekinumabe nas doses de até 45 mg/kg após administração do ustekinumabe uma vez ou duas vezes por semana por via intravenosa ou subcutânea, respectivamente. Em neonatos nascidos de macacos tratados com ustekinumabe, nenhum efeito adverso sobre o crescimento ou desenvolvimento funcional foi observado e nenhum déficit foi observado nas avaliações de imunotoxicidade. Em um estudo de fertilidade em machos de macacos *cynomolgus* não foram observados efeitos relacionados ao ustekinumabe sobre o comportamento de acasalamento, parâmetros espermáticos ou concentrações séricas dos hormônios masculinos após administração subcutânea duas vezes por semana do ustekinumabe nas doses de até 45 mg/kg.

Um estudo de toxicidade sobre a fertilidade em fêmeas foi conduzido em camundongos usando um anticorpo análogo que se liga à IL-12 e à IL-23 inibindo sua atividade. A administração subcutânea duas vezes por semana de anticorpo anti-IL-12/23 de camundongo foi bem-tolerada em doses de até 50 mg/kg e nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade grave ao ustekinumabe ou a qualquer um dos excipientes (vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registrados.

Infecções

EPYZTEK é um imunossupressor seletivo e pode ter o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes. Em estudos clínicos, infecções bacterianas, fúngicas e virais graves têm sido observadas em pacientes recebendo ustequinumabe. **EPYZTEK** não deveria ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de ustequinumabe em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.

Antes de iniciar o tratamento com **EPYZTEK**, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. **EPYZTEK** não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração de **EPYZTEK**. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início de ustequinumabe em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem ustequinumabe devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os pacientes devem ser orientados a procurar ajuda médica se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e ustequinumabe não deve ser administrado até a resolução da infecção (vide “Reações Adversas”).

Malignidades

EPYZTEK é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidades. Alguns pacientes que receberam ustequinumabe em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas (vide “Reações Adversas”).

O ustequinumabe não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso de ustequinumabe em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma

malignidade.

Todos os pacientes, em particular aqueles com idade superior a 60 anos, com histórico de tratamento prolongado com imunossupressores ou aqueles com um histórico de tratamento PUVA, devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele não-melanoma (vide “Reações Adversas”).

Reações de hipersensibilidade

Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de ustequinumabe deve ser descontinuada (vide “Reações Adversas”).

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais vivas não sejam administradas concomitantemente com ustequinumabe.

Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas com vivas em pacientes recebendo ustequinumabe. Aconselha-se precaução ao administrar algumas vacinas vivas para contatos domiciliares dos pacientes que recebem ustequinumabe devido ao risco potencial a partir do contato familiar e transmissão para o paciente.

Os pacientes que recebem EPYZTEK podem receber vacinas inativadas ou vacinas não vivas.

O tratamento em longo prazo com EPYZTEK não suprime a resposta imune humoral para as vacinas contra tétano ou pneumocócica polissacarídica (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

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

Imunossupressão

Nos estudos em psoríase, a segurança e a eficácia de ustequinumabe em combinação aos agentes imunossupressores ou fototerapia não foram avaliadas. Nos estudos em

doença de Crohn e colite ulcerativa, a segurança ou eficácia de ustekinumabe não pareceram ser influenciadas com o uso concomitante de imunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX)] ou corticosteroides. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e EPYZTEK ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

Exposição infantil *in utero*

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustekinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de ustekinumabe sejam indetectáveis no lactente (vide “Gravidez” e “Interações medicamentosas”). Se houver um benefício clínico claro para o lactente, a administração de uma vacina viva pode ser considerada mais cedo, se os níveis séricos de ustekinumabe no lactente forem indetectáveis.

Imunoterapia

O ustekinumabe não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. O ustekinumabe pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas especialmente para anafilaxia.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes Pediátricos

Nenhum estudo foi realizado em pacientes pediátricos com doença de Crohn ou colite ulcerativa.

Pacientes Idosos

Dos 6710 doentes expostos ao ustekinumabe, um total de 353 tinha 65 anos ou mais (incluindo 58 com doença de Crohn e 34 doentes com colite ulcerativa). Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora não tenham sido observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e idosos em estudos clínicos em indicações aprovadas, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria B)

Não há evidências de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos de desenvolvimento em estudos com animais em exposições de até aproximadamente 150 vezes maiores em comparação à $C_{\text{máx}}$ após 4 injeções subcutâneas semanais de 90 mg ou até 21 vezes maiores em comparação às concentrações séricas após 1 h da administração IV de 6mg/kg (vide “Dados de segurança pré-clínica”). Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

Os dados de um número moderado de gestações coletadas prospectivamente após exposição ao uestequinumabe com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gestações expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um risco aumentado de malformações congênitas importantes no recém-nascido.

No geral, os dados de estudos observacionais, farmacovigilância e relatos de casos publicados e estudos de coorte não indicam um aumento no risco de malformações congênitas graves, padrão de anomalias maiores ou menores, aborto espontâneo ou resultados adversos nos bebês.

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de EPYZTEK durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

EPYZTEK deve ser administrado a mulheres grávidas somente se o benefício for claramente superior ao risco.

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

O uestequinumabe atravessa a placenta e foi detectado no soro de bebês nascidos de

pacientes do sexo feminino tratados com uestequinumabe durante a gravidez. O impacto clínico disto é desconhecido, no entanto, o risco de infecção em bebês expostos *in utero* ao uestequinumabe pode aumentar após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao uestequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de uestequinumabe sejam indetectáveis no lactente. Se houver um benefício clínico claro para o lactente, a administração de uma vacina viva pode ser considerada mais cedo, se os níveis séricos de uestequinumabe no lactente forem indetectáveis.

Lactação

Dados limitados da literatura publicada sugerem que uestequinumabe é excretado no leite materno de humanos em uma quantidade muito pequena. Enquanto a exposição sistêmica ao lactante é esperada ser baixa, pois uestequinumabe é uma molécula grande e é degradada no trato gastrointestinal, não se sabe se uestequinumabe é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas em bebês em fase de amamentação com uestequinumabe, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.

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

Fertilidade

O efeito de uestequinumabe na fertilidade humana não foi avaliado. Em um estudo de toxicidade sobre a fertilidade feminina conduzido em camundongos, nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi identificado.

Não é conhecido se uestequinumabe pode afetar o potencial reprodutivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado.

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.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados em um estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades da enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4). Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente ao EPYZTEK. São fornecidas recomendações para bebês expostos ao uestequinumabe *in utero* (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”, “Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar EPYZTEK em geladeira (2°C a 8°C), protegidas da luz e não congelar.

Não agitar.

O produto deve ser mantido na embalagem secundária para proteger da luz.

Descartar qualquer porção não utilizada da solução para infusão.

Este produto é válido por 24 meses após sua data de fabricação.

Validade:

Antes da diluição

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação. Não congelar.

Após diluição

A estabilidade química e física em uso da solução diluída foi demonstrada por até 72 horas a 30°C. Se necessário, a solução para infusão diluída pode ser mantida entre 2 °C e 8 °C até 1 mês e à temperatura ambiente até 30 °C durante mais 72 horas após ser retirada do refrigerador, incluindo o período de infusão. Do ponto de vista

microbiológico, a solução para infusão deve ser administrada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

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

EPYZTEK 130 mg é fornecido como solução estéril em frasco-ampola de vidro para uso único. EPHYZTEK não contém conservantes. O frasco-ampola é fechado com um batoque revestido.

A solução é límpida, incolor a amarelo claro, com pH de aproximadamente 6,0.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

A solução para infusão de EPHYZTEK é destinada para o uso sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. Este só deve ser utilizado para a dose de indução intravenosa.

O tratamento com EPHYZTEK deve ser iniciado com uma única dose intravenosa com base no peso corporal. A solução de infusão deve ser composta pelo número de frascos de EPHYZTEK 130 mg como especificado na Tabela 11.

Tabela 11: Dose inicial intravenosa de EPHYZTEK
--

Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	Dose Recomendada	Número de frasco-ampola de 130 mg de EPYZTEK
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4
^(a) Aproximadamente 6 mg/kg		

O tratamento de manutenção subcutânea, deve ser iniciado 8 semanas após a administração da dose de indução intravenosa. Para a posologia do regime subsequente de dosagem subcutânea, vide a bula de **EPYZTEK** solução injetável em seringa pré-preenchida (uso subcutâneo).

Imunomoduladores e/ou corticosteroides podem ser continuados durante o tratamento com **EPYZTEK**. Em pacientes que responderem ao tratamento com **EPYZTEK**, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Se o tratamento para a doença de Crohn ou colite ulcerativa for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz.

Para a posologia e modo de usar via subcutânea, verificar a bula do medicamento com as apresentações subcutâneas.

Instruções para uso, manipulação e descarte

- Administração por infusão intravenosa

EPYZTEK 130 mg frasco-ampola injetável deve ser utilizado apenas para infusão IV. A infusão intravenosa de **EPYZTEK** deve ser administrada por profissionais de saúde qualificados.

- Instruções para a diluição de EPYZTEK 130 mg para infusão IV (Doença de Crohn e Colite Ulcerativa)

A solução de **EPYZTEK** 130 mg deve ser diluída e preparada para infusão intravenosa por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica.

- 1) Calcular a dose e o número de frascos de **EPYZTEK** necessários com base no peso corpóreo do paciente (vide Tabela 3). Cada 26 mL do frasco-ampola de **EPYZTEK** contém 130 mg de uestequinumabe.
- 2) Retirar e em seguida descartar um volume da solução de 0,9% p/v de cloreto de

sódio da bolsa de infusão de 250 mL, igual ao volume de **EPYZTEK** a ser adicionado (descartar 26 mL de cloreto de sódio para cada frasco-ampola de **EPYZTEK** necessário, para 2 frascos descartar 52 mL, para 3 frascos descartar 78 mL, para 4 frascos descartar 104 mL). Alternativamente, uma bolsa de infusão de 250 mL contendo solução de cloreto de sódio 0,45% p/v (USP) pode ser usada.

- 3) Retirar 26 mL de **EPYZTEK** de cada frasco-ampola necessário e adicioná-lo à bolsa de infusão de 250 mL. O volume final na bolsa de infusão deve ser de 250 mL. Misture delicadamente.
- 4) Inspeccionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não a utilize se observar partículas opacas, descoloração ou partículas estranhas.
- 5) Administrar a solução diluída ao longo de um período de pelo menos uma hora. Uma vez diluída, a solução para infusão pode ser armazenada por até 72 horas a temperatura ambiente até 30°C antes da infusão. Se necessário, a solução para infusão diluída pode ser mantida entre 2 °C e 8 °C até 1 mês e à temperatura ambiente até 30 °C durante mais 72 horas após ser retirada do refrigerador, incluindo o período de infusão.
- 6) Utilizar apenas um equipo de infusão com um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho de poro de 0,2 micrômetros).
- 7) Não infundir **EPYZTEK** concomitantemente a outros agentes pelo mesmo equipo de infusão intravenosa.
- 8) Cada frasco-ampola é para uso único e qualquer medicamento não utilizado deve ser descartado de maneira adequada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de uestequinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com uestequinumabe não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência dos Estudos Clínicos em pacientes com Psoríase, artrite psoriásica, Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao ustekinumabe em 14 estudos fase 2 e fase 3, em 6710 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, 1749 pacientes com doença de Crohn e 826 com colite ulcerativa nos estudos UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao ustekinumabe apresentada na tabela a seguir.

Tabela 12: Exposição de longo prazo ao ustekinumabe em estudos clínicos fase 2 e fase 3	
Exposição	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 ano	3648 ^a
≥ 4 anos	2194 ^b
≥ 5 anos	1148 ^b

^a Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.

^b Número de pacientes com psoríase.

As reações adversas mais comuns (> 5%) nos períodos controlados dos estudos clínicos de de todas as indicações de ustekinumabe foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de ustekinumabe foi semelhante em pacientes em todas as indicações.

A seguir é apresentado um resumo das Reações Adversas dos estudos clínicos para todas as indicações. A frequência dessas reações adversas foi baseada naquelas reações que ocorreram nos períodos iniciais controlados dos estudos clínicos. As reações adversas são classificadas por frequência, conforme apresentado a seguir:

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10):

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe.

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômitos.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia, mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Infecções e infestações: celulite, infecção dentária, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, infiltração, inchaço e prurido), astenia.

Infecções

Em estudos controlados de pacientes de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, as taxas de infecção ou infecção grave foram semelhantes entre os pacientes tratados com o ustequinumabe e os tratados com o placebo. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de pacientes de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, a taxa de infecção foi de 1,36 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o ustequinumabe e 1,34 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o placebo. Infecções graves ocorreram nas taxas de 0,03 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o ustequinumabe (30 infecções graves em 930 pacientes por anos de acompanhamento) e 0,03 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com o placebo (15 infecções graves em 434 pacientes-anos de acompanhamento) (vide “Advertências e Precauções”).

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15227 pacientes-anos expostos ao ustequinumabe em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 ano; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 ano para estudos de colite

ulcerativa. A taxa de infecção foi de 0,85 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com ustekinumabe. A taxa de infecções graves foi de 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com ustekinumabe (289 infecções graves em 15227 pacientes-anos de acompanhamento) e incluiu pneumonia, abscesso anal, diverticulite, celulite, gastroenterite e infecção viral.

Em estudos clínicos, os pacientes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com a isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Malignidade

No período controlado dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com ustekinumabe (1 paciente em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,23 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (1 paciente em 434 pacientes-anos de acompanhamento). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com ustekinumabe (4 pacientes em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (2 pacientes em 433 pacientes-anos de acompanhamento).

Nos períodos controlados e não-controlados dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15205 pacientes-anos expostos ao ustekinumabe em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 ano; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 ano para estudos de colite ulcerativa. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 76 pacientes de 15205 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,50 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com ustekinumabe). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com ustekinumabe. A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com ustekinumabe foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,94 (intervalo de confiança de 95%: 0,73-1,18), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colo-retal, e de mama. A razão de pacientes

com cânceres de pele de célula basal versus escamosa (3:1) é comparável com a razão esperada na população geral (vide “Advertências e Precauções”).

Reações de Hipersensibilidade e de Infusão

Durante os períodos controlados dos estudos clínicos de suporte para a formulação subcutânea de ustekinumabe, erupção cutânea e urticária foram observadas cada uma em < 1% dos pacientes.

- Administração intravenosa

Nos estudos de indução intravenosa da doença de Crohn e colite ulcerativa, não foram relatados eventos de anafilaxia ou outras reações graves à infusão. Nos estudos para doença de Crohn, 2,4% de 466 pacientes tratados com placebo e 2,6% de 470 pacientes tratados com a dose recomendada de ustekinumabe relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão. Nos estudos para colite ulcerativa, 1,9% de 319 pacientes tratados com placebo e 0,9% de 320 pacientes tratados com a dose recomendada de ustekinumabe relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de psoríase e de outra doença, até 12,4% dos pacientes tratados com ustekinumabe desenvolveram anticorpos contra o ustekinumabe. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustekinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impede a resposta clínica. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustekinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Nos estudos clínicos da doença de Crohn e colite ulcerativa, 2,9% e 4,6% dos pacientes, respectivamente, desenvolveram anticorpos contra o ustekinumabe quando tratados com ustekinumabe por aproximadamente 1 ano. Nenhuma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos contra o ustekinumabe e as reações no local da aplicação foi observada.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas a seguir estão agrupadas por frequência*.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório inferior.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$):

Distúrbios do sistema imune: reações graves de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia e angioedema).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase eritrodérmica, vasculite de hipersensibilidade.

* A frequência de reação adversa pós-comercialização é derivada da porção controlada por placebo de 11 estudos clínicos se as mesmas fossem observadas nesses estudos. Em contrapartida, estimou-se que seriam mais baixas do que certa frequência considerando a exposição nos 11 estudos clínicos nos quais a reação adversa não foi observada.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 únicas de até 6 mg/kg por via intravenosa foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos ou reações adversas e que o tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

Registro - 1.5921.0008

Farm. Resp.: Vanessa Fornias - CRF-SP nº 95.035

Registrado por:

SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA.

Avenida Doutor Chucri Zaidan, 1240, Torre Diamond, 13º andar, Sala 1302-A
São Paulo – SP, Brasil
CNPJ: 24.563.776/0001-88

Produzido por:

Patheon Italia S.p.A
Monza - Itália

Embalado por (embalagem secundária):

Farmaceutici Formenti S.p.A.

Origgio (VA) - Itália

Importado e comercializado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, Cambé – PR - Brasil
CNPJ: 61.286.647/0001-16

SAC 0800-4009192

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/10/2025.

SAMSUNG BIOEPIS

SANDOZ



SB17_V1.1