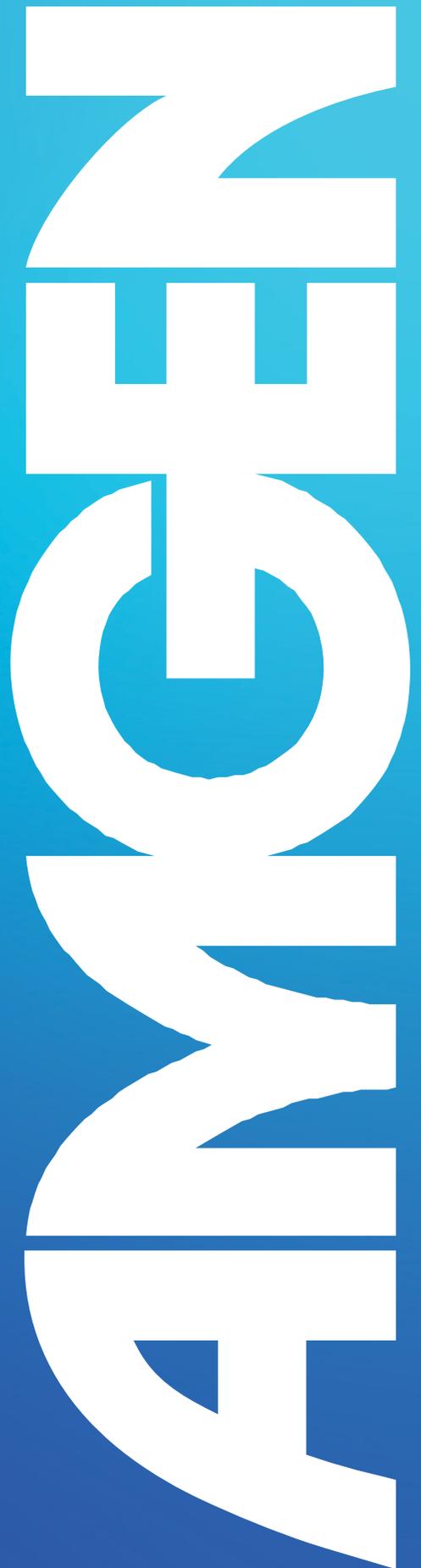


# WEZENLA® (ustequinumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.  
Pó Liofilizado para Solução injetável

45 mg e 90 mg – Seringa Preenchida



**WEZENLA®**

**ustequinumabe**

## APRESENTAÇÕES

WEZENLA solução injetável de 45 mg/0,5 mL em embalagem contendo 1 seringa preenchida.

WEZENLA solução injetável de 90 mg/1,0 mL em embalagem contendo 1 seringa preenchida.

## USO SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS E ACIMA DE 60 KG

## COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 45 mg contém:

	<b>45 mg / 0,5 mL</b>
ustequinumabe.....	45 mg
Excipientes: água para injetáveis, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, polissorbato 80 e sacarose.....	q.s.

Cada seringa preenchida de 90 mg contém:

	<b>90 mg / 1 mL</b>
ustequinumabe.....	90 mg
Excipientes: água para injetáveis, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, polissorbato 80 e sacarose.....	q.s.

## INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### Psoríase em Placa

##### Adultos

WEZENLA 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

WEZENLA 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

WEZENLA, 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

WEZENLA 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

WEZENLA 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

WEZENLA é um medicamento biológico desenvolvido por comparabilidade (biossimilar). O desenvolvimento clínico do produto foi projetado para

mostrar a comparabilidade entre WEZENLA e o produto originador Stelara.

#### Dados de eficácia e segurança de WEZENLA

O estudo 20190232 foi concebido como um estudo comparativo de fase 3 para demonstrar semelhança clínica entre WEZENLA e ustequinumabe em termos de eficácia, segurança e imunogenicidade em indivíduos com Ps. Um total de 563 indivíduos (281 indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 282 indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe) foram aleatorizados e 562 (99,8%) indivíduos aleatorizados foram tratados com o medicamento experimental (280 [99,6%] indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 282 [100,0%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe). Os indivíduos receberam WEZENLA ou ustequinumabe na dose de 45 mg (peso corporal basal [PC] ≤ 100 kg) ou 90 mg (PC basal > 100 kg) administrados por via subcutânea (SC), conforme especificado no regime de dosagem do estudo.

O desfecho primário de eficácia é a melhora percentual na melhora percentual do Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) desde a consulta inicial até a semana 12. A similaridade clínica do desfecho primário de eficácia foi determinada para o conjunto de análise completo (FAS) (todos os indivíduos randomizados) com escores PASI pós-base ausentes nas semanas 4 e 12 imputadas por imputação múltipla (IM).

A semelhança clínica do parâmetro de avaliação final primário foi avaliada comparando o IC de 90% bilateral da diferença média na melhora percentual no PASI desde o início até à semana 12 entre WEZENLA e ustequinumabe com uma margem de semelhança de (-10, +10). Se o IC de 90% bilateral estivesse dentro da margem de similaridade pré-especificada (-10, +10), WEZENLA e ustequinumabe eram clinicamente semelhantes (Tabela 1).

**Tabela 1: Análise da Melhoria Percentual no PASI da Linha de Base até a Semana 12 (Conjunto de Análise Completa)**

Visita Estatística	WEZENLA (N = 281)		ustequinumabe (N = 282)	
	Escore PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base	Escore PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base
Semana 12				
n	281	281	282	282
Média (DP), MI <sup>a</sup>	3,94 (4,855)	81,46 (20,058)	3,76 (4,511)	81,45 (20,004)
n	272	272	276	276
Média (DP), observada <sup>b</sup>	3,89 (4,875)	81,92 (19,872)	3,70 (4,493)	81,91 (19,611)
IC 95% da média <sup>b</sup>	(3,31; 4,47)	(79,54, 84,29)	(3,17; 4,23)	(79,58, 84,23)
Diferença entre médias <sup>c</sup>		0,14		
ICc 90%		(-2,63, 2,90)		
ICc 95%		(-3,16, 3,43)		

ANCOVA = análise de covariância; CSR = relatório de estudo clínico; IM = imputação múltipla; PASI = Índice da Gravidade da Psoríase por Área

<sup>a</sup> As estatísticas resumidas de cada visita foram derivadas com base nos dados do IM.

<sup>b</sup> As estatísticas resumidas por cada visita foram derivadas com base nos dados observados.

<sup>c</sup> Estimado usando o modelo ANCOVA ajustado para o valor PASI basal e os fatores de estratificação de uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal basal e região geográfica. A imputação múltipla foi realizada usando PROC IM em 2 etapas: a Cadeia de Markov Monte Carlo foi usada para dados com valores esporádicos ausentes para criar conjuntos de dados imputados com padrão monótono ausente. Para os conjuntos de dados resultantes, o método de regressão foi usado para gerar conjuntos de dados completos para análise final.

Os resultados das análises de sensibilidade do desfecho primário de eficácia da melhora percentual média no PASI desde a consulta inicial até a semana 12 estão resumidos na Tabela 2. Os resultados das análises de sensibilidade foram consistentes com os resultados da análise de eficácia primária.

**Tabela 2. Análise de Sensibilidade da Melhoria Percentual no PASI da Linha de Base até a Semana 12 (Estudo 20190232)**

População Estatística	WEZENLA		ustequinumabe	
	Escore PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base	Escore PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base
FAS com LOCF: ANCOVA, n/N	280/281	280/281	281/282	281/282
Média (DP)	4,12 (5,139)	80,66 (21,226)	3,91 (4,882)	80,69 (22,314)
Diferença (WEZENLA – ustequinumabe) entre as médias de % de melhora da linha de base <sup>a</sup>		0,12		
IC <sup>a</sup> 90%		(-2,85, 3,10)		
IC <sup>a</sup> 95%		(-3,42, 3,67)		
Conjunto de análise por protocolo, conforme observado: ANCOVA, n/N	272/275	272/275	274/275	274/275
Média (DP)	3,89 (4,875)	81,92 (19,872)	3,70 (4,508)	81,97 (19,658)
Diferença (WEZENLA – ustequinumabe) entre as médias de % de melhora da linha de base <sup>a</sup>		0,12		
IC <sup>a</sup> 90%		(-2,64, 2,88)		
IC <sup>a</sup> 95%		(-3,17, 3,41)		

População Estatística	WEZENLA		ustequinumabe	
	Escore PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base	Escore PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base
FAS, modelo misto de medidas repetidas, n/N		272/281		276/282
Média LS (SE)		81,49 (1,408)		81,11 (1,406)
Diferença (WEZENLA – ustequinumabe) entre as médias de % de melhora da LS em relação à linha de base <sup>b</sup>		0,38		
IC <sup>b</sup> 90%		(-2,71, 3,46)		
IC <sup>b</sup> 95%		(-3,30, 4,06)		
FAS com LOCF: covariáveis selecionadas em etapas, n/N		280/281		281/282
Média (DP)		80,66 (21,226)		80,69 (22,314)
Diferença (WEZENLA – ustequinumabe) entre as médias de % de melhora em relação à linha de base <sup>c</sup>		-0,01		
IC <sup>c</sup> 90%		(-2,97, 2,95)		
IC <sup>c</sup> 95%		(-3,54, 3,51)		

ANCOVA = análise de covariância; FAS = conjunto de análise completo; LOCF = última observação realizada; LS = mínimos quadrados; PASI = Índice da Gravidade da Psoríase por Área

<sup>a</sup> Estimado usando o modelo ANCOVA ajustado para o valor PASI basal e os fatores de estratificação de uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal basal e região geográfica.

<sup>b</sup> Estimado usando um modelo misto de medidas repetidas. O PASI basal, o uso biológico anterior para psoríase, o grupo de peso corporal basal, a região geográfica, a visita, o tratamento e a interação tratamento por visita foram incluídos no modelo. Uma estrutura de covariância de simetria composta foi usada.

<sup>c</sup> Estimado usando um modelo ANCOVA ajustado para covariáveis usando uma seleção de modelo gradual. Um modelo linear geral para a diferença média na melhora do PASI da linha de base até a semana 12 foi ajustado usando PROC GLM com seleção gradual das seguintes covariáveis: faixa etária, raça, sexo e duração da doença. Uma covariável com valor de  $p < 0,25$  entrou no modelo e uma covariável com valor de  $p < 0,1$  permaneceu no modelo. O escore PASI basal e os fatores de estratificação (uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal basal, região geográfica) foram forçados no modelo. O modelo ANCOVA final foi ajustado para PASI basal, uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal basal, região geográfica, duração da doença e sexo.

Os desfechos secundários de eficácia incluíram o seguinte:

- Melhoria percentual no PASI em outros momentos
- $\geq 75\%$  de melhora na resposta PASI (PASI 75) ao longo do estudo.
- 100% de melhora na resposta PASI (PASI 100) ao longo do estudo.
- Resposta da Avaliação Global do Médico Estático (sPGA) (0/1) na semana 12 e na semana 52.

Alteração da área de superfície corporal (ASC) desde o início na semana 12 e na semana 52.

Os resultados indicam que a exposição ao produto sob investigação foi semelhante entre os grupos de tratamento nesta população de indivíduos

#### Imunogenicidade

Todas as proteínas terapêuticas têm o potencial de imunogenicidade; portanto, os anticorpos antifármacos (ADA) foram avaliados no Estudo 20190230 sobre similaridade PK e no Estudo 20190232 sobre similaridade clínica comparativa. Os indivíduos em ambos os estudos foram monitorados quanto ao desenvolvimento de anticorpos anti-WEZENLA e anti-ustequinumabe usando o imunoensaio validado de 2 níveis, que consistiu em um ensaio de triagem e um ensaio confirmatório (especificidade). As amostras positivas para anticorpos de ligação foram então testadas quanto à atividade neutralizante usando um ensaio de ligação ao alvo.

No Estudo 20190230, o desenvolvimento de ADAs de ligação e neutralização foi numericamente menor no grupo de tratamento com WEZENLA em comparação com ambos os grupos de tratamento com ustequinumabe, mas os dados mostram que as diferenças observadas não são clinicamente impactantes.

Todos os indivíduos (100%) no conjunto de análise de segurança tiveram pelo menos 1 resultado de ADA no estudo. Um indivíduo (1,3%) cada nos grupos de tratamento com WEZENLA e ustequinumabe (UE) testou positivo para ADAs de ligação pré-existentes na linha de base ou antes dela; nenhum indivíduo em qualquer grupo de tratamento testou positivo para ADAs neutralizantes pré-existentes na linha de base ou antes dela.

Dos indivíduos com um resultado pós-base através de EOS, 12 (15,4%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA, 30 (38,0%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe (EUA) e 29 (36,3%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe (UE) testaram positivo para o desenvolvimento de ADAs de ligação. Destes, os resultados foram transitórios (ou seja, resultados negativos no último momento do indivíduo testado dentro do período do estudo) para 8 (10,3%), 14 (17,7%) e 10 (12,5%) indivíduos, respectivamente. Dos indivíduos com um resultado pós-base através de EOS, 2 (2,6%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA, 10 (12,7%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe (EUA) e 6 (7,5%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe (UE) testaram positivo para o desenvolvimento de ADAs neutralizantes. Desses, os resultados foram transitórios (ou seja, resultados negativos no último ponto de tempo do indivíduo testado dentro do período do estudo) para 0, 1 (1,3%) e 0 indivíduos, respectivamente.

Dos 2 indivíduos que testaram positivo para ADAs de ligação pré-existentes na ou antes da linha de base, o indivíduo no grupo de tratamento com WEZENLA testou positivo para anticorpos aumentados pelo tratamento (ou seja, anticorpo de ligação positivo na linha de base com um aumento  $\geq 4x$  na magnitude pós-linha de base) no dia 11; anticorpos aumentados pelo tratamento não foram detectados no indivíduo no grupo de tratamento com

ustequinumabe (UE) no EOS.

No Estudo 20190232, o desenvolvimento de ADAs de ligação e neutralização foi numericamente menor no grupo de tratamento com **WEZENLA** em comparação com o grupo de tratamento com uestequinumabe até a semana 28, mas os dados mostram que as diferenças observadas não são clinicamente impactantes.

Até a semana 28, todos os indivíduos (100%) tiveram pelo menos 1 resultado de ADA no estudo. Um total de 18 (6,5%) indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 8 (2,9%) indivíduos no grupo de tratamento com uestequinumabe testaram positivo para ADAs de ligação pré-existentes no início do estudo; 1 (0,4%) indivíduo no grupo de tratamento com **WEZENLA** testou positivo para ADAs neutralizantes no início do estudo.

Até a semana 28, 279 (99,6%) indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 280 (99,3%) indivíduos no grupo de tratamento com uestequinumabe tiveram um resultado pós-base. Dos indivíduos com um resultado pós-basal até a semana 28, 52 (18,6%) indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 104 (37,1%) indivíduos no grupo de tratamento com uestequinumabe testaram positivo para o desenvolvimento de ADAs de ligação. Destes, os resultados foram transitórios (ou seja, resultado negativo no último momento do indivíduo testado dentro do período do estudo) para 24 (8,6%) e 50 (17,9%) indivíduos, respectivamente. Dos indivíduos com um resultado pós-base até a semana 28, 24 (8,6%) indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 50 (17,9%) indivíduos no grupo de tratamento com uestequinumabe testaram positivo para o desenvolvimento de ADAs neutralizantes. Desses, os resultados foram transitórios (ou seja, resultado negativo no último momento do indivíduo testado dentro do período do estudo) para 3 (1,1%) e 6 (2,1%) indivíduos, respectivamente.

Dos indivíduos com um resultado pós-basal até a semana 28, 1 (0,4%) indivíduo no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 2 (0,7%) indivíduos no grupo de tratamento com uestequinumabe testaram positivo para ADAs potencializados pelo tratamento (ou seja, anticorpo de ligação positivo na linha de base com um aumento  $\geq 4x$  na magnitude pós-basal). No geral, o desenvolvimento de ADAs de ligação e neutralização foi numericamente menor no grupo de tratamento com **WEZENLA** em comparação com o grupo de tratamento com uestequinumabe, mas os dados mostram que as diferenças observadas não são clinicamente impactantes.

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do método de teste e podem ser influenciados por vários fatores, incluindo manuseio de amostras, tempo de coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para o **WEZENLA** com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

## Resultados de Eficácia e segurança Stelara

### • 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 ( $\geq 18$  anos) com psoríase em placas crônica ( $> 6$  meses) com envolvimento mínimo da área de superfície corpórea (BSA) de 10% e pontuação do PASI  $\geq 12$  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 Stelara 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 Stelara 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 3).

**Tabela 3: Características da doença na fase basal**

	PHOENIX 1		PHOENIX 2	
	Placebo	Stelara	Placebo	Stelara
Pacientes randomizados na Semana 0	n= 2555	n= 511	n= 410	n= 820

BSA mediana	22,0	21,0	20,0	21,0
BSA ≥ 20%	145 (57%)	276 (54%)	217 (53%)	445 (54%)
PASI mediano	17,80	17,40	16,90	17,60
PASI ≥ 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 ≥ 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 4). 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 Stelara 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 2). 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 Stelara 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 4).

**Tabela 4: 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 <sup>a</sup>	26 (10%)	213 (84%)	220 (86%)	41 (10%)	342 (84%)	367 (89%)
Resposta PASI 75 <sup>a</sup>	8 (3%)	171 (67%)	170 (66%)	15 (4%)	273 (67%)	311 (76%)
Resposta PASI 90 <sup>a</sup>	5 (2%)	106 (42%)	94 (37%)	3 (1%)	173 (42%)	209 (51%)
PGA de sem psoríase (clareamento completo) ou doença mínima <sup>a,b</sup>	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 <sup>b</sup>	7 (4%)	108 (64%)	103 (63%)	14 (5%)	220 (74%)	216 (75%)
>100 kg						
N	89	87	92	120	112	121
Resposta PGA <sup>b</sup>	3 (3%)	43 (49%)	53 (58%)	4 (3%)	57 (51%)	84 (69%)
<b>Semana 28</b>						
	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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%)

<sup>a</sup> p < 0,001 para comparação de 45 mg ou 90 mg com o placebo.

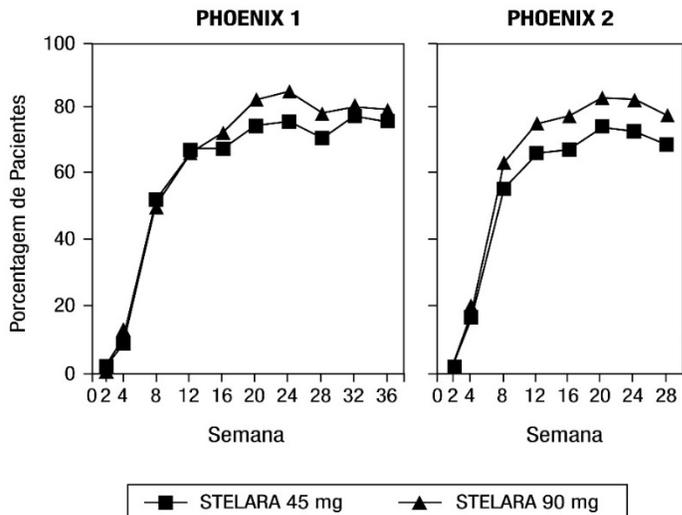
<sup>b</sup> dados corrigidos após inspeção do EMEA.

### 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 1). 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 2).

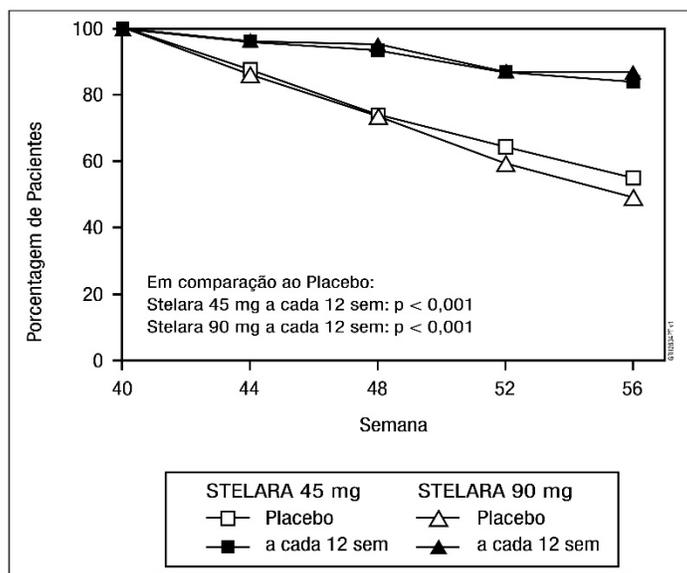
Figura 1: Resposta PASI 75 ao longo do tempo nos estudos PHOENIX 1 e 2:



### 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 2). 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 2: 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, atingiram 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 3 e 4). 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 5: 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 ± DP	11,8 ± 7,41	11,1 ± 7,09	11,6 ± 6,92
Mediana	10,0	10,0	11,0
Mudança em relação à fase basal			
Semana 2 <sup>a</sup>			
N	253	255	254
Média ± DP	-0,9 ± 4,88	-3,6 ± 4,51	-4,5 ± 5,31
Mediana	-1,0	-3,0	-4,0
Semana 12 <sup>a</sup>			
N	252	254	249
Média ± DP	-0,6 ± 5,97	-8,0 ± 6,87	-8,7 ± 6,47
Mediana	0,0	-6,0	-7,0
Semana 28			
N	NA	249	241
Média ± DP	NA	-8,1 ± 7,23	-9,6 ± 7,17
Mediana	NA	-7,0	-8,0
Semana 40			
N	NA	246	236
Média ± DP	NA	-8,2 ± 7,23	-9,5 ± 6,96
Mediana	NA	-7,0	-9,0
SF-36			
Resumo do componente físico			
Fase basal			
N	254	255	255
Média ± DP	47,22 ± 10,240	48,90 ± 9,555	47,51 ± 9,224
Mediana	50,70	51,60	49,60
Mudança em relação à fase basal			
Semana 12 <sup>a</sup>			
N	250	255	249
Média ± DP	-0,53 ± 7,457	1,97 ± 7,422	3,23 ± 7,590
Mediana	-0,25	1,30	1,50
Semana 28			

N	NA	250	239
Média ± DP	NA	1,86 ± 8,301	3,17 ± 7,855
Mediana	NA	1,00	1,90
Semana 40			
N	NA	246	236
Média ± DP	NA	1,77 ± 8,402	2,96 ± 8,027
Mediana	NA	0,80	2,10
Resumo do componente mental			
Fase basal			
N	254	255	255
Média ± DP	49,62 ± 10,582	50,02 ± 10,425	49,86 ± 10,175
Mediana	53,35	52,90	53,10
Mudança em relação à fase basal			
Semana 12 <sup>a</sup>			
N	250	255	249
Média ± DP	-1,33 ± 7,473	2,12 ± 9,308	2,54 ± 9,506
Mediana	-0,60	0,80	1,50
Semana 28			
N	NA	250	239
Média ± DP	NA	1,80 ± 9,578	3,47 ± 9,587
Mediana	NA	0,40	1,50
Semana 40			
N	NA	246	236
Média ± DP	NA	2,17 ± 9,137	2,91 ± 9,418
Mediana	NA	0,95	1,10

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

NA = não se aplica.

**Tabela 6: Resultados de qualidade de vida até a Semana 24 - PHOENIX 2**

	Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0	410	409	411
DLQI			
Fase basal			
N	408	406	408
Média ± DP	12,3 ± 6,86	12,2 ± 7,07	12,6 ± 7,29
Mediana	11,0	12,0	12,0
Mudança em relação à fase basal			
Semana 4 <sup>a</sup>			
N	405	404	404
Média ± DP	-1,4 ± 4,68	-6,9 ± 6,07	-7,0 ± 5,86
Mediana	-1,0	-6,0	-6,0
Semana 12 <sup>a</sup>			
N	400	401	402

Média ± DP	-0,5 ± 5,66	-9,3 ± 7,12	-10,0 ± 6,67
Mediana	-0,5	-8,0	-9,0
Semana 24			
N	NA	394	399
Média ± DP	NA	-9,5 ± 7,26	-10,3 ± 6,96
Mediana	NA	-8,0	-9,0

<sup>a</sup>p < 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 7 e 8). A psoríase ungueal continuou a melhorar ao longo do tempo até a Semana 52 nos pacientes tratados com Stelara.

**Tabela 7: Resumo da melhora percentual em relação à fase basal no NAPSÍ 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	176	182	187
Semana 12 <sup>a</sup>			
N	174	182	184
Média ± DP	11,8 ± 51,09	26,7 ± 56,80	24,9 ± 48,90
Mediana	0,0	25,0	25,0

<sup>a</sup>p ≤ 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo

**Tabela 8: Resumo da melhora percentual em relação à fase basal no NAPSÍ na Semana 24; pacientes randomizados na Semana 0 com psoríase ungueal presente na Semana 0 - PHOENIX 1**

	Placebo → 45 mg	Placebo → 90 mg	Stelara	
			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 9). Melhoras de HADS foram mantidas até a Semana 24 (Tabela 10).

**Tabela 9: 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 <sup>a</sup>			
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 <sup>a</sup>			
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

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

**Tabela 10: 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 ± DP	-1,65 ± 3,207	-1,42 ± 3,013	-1,77 ± 3,449	-2,26 ± 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 11).

**Tabela 11: Resumo da mudança em relação à fase basal no Questionário de Limitações no Trabalho na Semana 12; pacientes randomizados na Semana 0 - PHOENIX 2**

	Placebo	Stelara	
		45 mg	90 mg

Pacientes randomizados na Semana 0	410	409	411
<b>Pontuação de Demandas Físicas<sup>a</sup></b>			
N	277	277	281
Média ± DP	-0,20 ± 30,991	-7,61 ± 30,917	-5,05 ± 34,050
Mediana	0,00	0,00	0,00
<b>Pontuação de Gerenciamento de Tempo<sup>b</sup></b>			
N	259	255	265
Média ± DP	0,74 ± 18,962	-6,58 ± 21,634	-9,06 ± 24,239
Mediana	0,00	-5,00	-3,30
<b>Pontuação Mental - Interpessoal<sup>b</sup></b>			
N	272	275	276
Média ± DP	1,11 ± 18,881	-7,82 ± 22,684	-7,51 ± 19,366
Mediana	0,00	-2,80	-1,35
<b>Pontuação de Demandas de Produção<sup>b</sup></b>			
N	276	274	279
Média ± DP	1,08 ± 16,062	-6,82 ± 22,367	-6,98 ± 20,866
Mediana	0,00	0,00	0,00

<sup>a</sup> p = 0,001 e 0,060 para 45 mg ou 90 mg em comparação, respectivamente, ao placebo.

<sup>b</sup> 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 12).

**Tabela 12: 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 <sup>a</sup>			
Pacientes randomizados na Semana 0	255	255	256
N	252	253	249
Média ± DP	-0,78 ± 2,538	-4,91 ± 3,142	-5,14 ± 3,020
Mediana	-0,30	-5,50	-5,50

<sup>a</sup> 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 ≥ 12, pontuação ≥ 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  $\leq 100$  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 13).

**Tabela 13: 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
<b>Resposta PASI</b>			
Resposta PASI 50	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
Resposta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
Resposta PASI 90	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
Resposta PASI 100	22 (6%)	25 (12%) <sup>c</sup>	74 (21%) <sup>a</sup>
<b>PGA sem psoríase ou doença mínima</b>	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
<b>Resposta PASI 75 por peso</b>			
$\leq 100$ kg			
N	251	151	244
Resposta PASI 75	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
$> 100$ kg			
N	96	58	103
<b>Resposta PASI 75</b>	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)
<b>PGA sem psoríase ou doença mínima por Peso</b>			
$\leq 100$ 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%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
Pelo menos duas terapias			
N	186	118	185
Resposta PASI 75	94 (51%)	79 (67%) <sup>d</sup>	137 (74%) <sup>a</sup>
Pelo menos três terapias			
N	52	31	47
Resposta PASI 75	20 (38%)	17 (55%) <sup>e</sup>	34 (72%) <sup>f</sup>

<sup>a</sup>p < 0,001 para 45 mg ou 90 mg de uestequinumabe em comparação ao etanercepte.

<sup>b</sup>p = 0,012 para 45 mg de uestequinumabe em comparação ao etanercepte.

<sup>c</sup>p = 0,020 para 45 mg de uestequinumabe em comparação ao etanercepte.

<sup>d</sup>p = 0,004 para 45 mg de uestequinumabe em comparação ao etanercepte.

<sup>e</sup>p = 0,303 para 45 mg de uestequinumabe em comparação ao etanercepte.

<sup>f</sup>p = 0,001 para 90 mg de uestequinumabe em comparação ao etanercepte.

<sup>g</sup> 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 uestequinumabe (n = 36) (vide “**Posologia e Modo de Usar**”) ou metade da dose recomendada de uestequinumabe (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 uestequinumabe.

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 uestequinumabe apresentaram uma melhoria significativamente maior na sua psoríase e na qualidade de vida relacionada com a saúde em comparação ao placebo (Tabela 14).

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 uestequinumabe 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 14).

**Tabela 14: 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
	Placebo	Dose recomendada de uestequinumab <sup>e</sup> *	Dose recomendada de uestequinumabe
	N (%)	N (%)	N (%)

Pacientes randomizados	37	36	35
<b>PGA</b>			
Número de pacientes que alcançaram uma pontuação de PGA de sem psoríase (0) or mínima (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) <sup>a</sup>	20 (57,1%)
PGA de sem psoríase (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) <sup>a</sup>	13 (37,1%)
<b>PASI</b>			
Respostas ao PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) <sup>a</sup>	28 (80,0%)
Respostas ao PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) <sup>a</sup>	23 (65,7%)
Respostas ao PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) <sup>a</sup>	13 (37,1%)
<b>CDLQI</b>			
CDLQI de 0 ou 1 <sup>b</sup>	6 (16,2%)	18 (50,0%) <sup>c</sup>	20 (57,1%)
<b>PedsQL</b>			
Mudança da linha de base Média (SD) <sup>d</sup>	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) <sup>e</sup>	7,26 (10,92)

<sup>a</sup> p<0,001

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> p = 0,002

<sup>d</sup> 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

<sup>e</sup> 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 uestequinumabe 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 uestequinumabe (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 15).

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 15).

**Tabela 15: Resumo dos desfechos primários e secundários na Semana 12 e 52:**

<b>Estudo de psoríase em placas pediátrica - CADMUS Jr. (6-11 anos)</b>		
	Semana 12	Semana 52
	Dose recomendada de ustequinumabe	Dose recomendada de ustequinumabe
	N (%)	N (%)
Pacientes inscritos	44	41
<b>PGA</b>		
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%)
<b>PASI</b>		
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%)
<b>CDLQI<sup>a</sup></b>		
Pacientes com CDLQI >1 na linha de base	N = 39	N = 36
CDLQI de 0 ou 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

<sup>a</sup>CDLQI: 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 ( $\geq 18$  anos) que tinham artrite psoriásica ativa [ $\geq 5$  articulações edemaciadas e  $\geq 5$  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 ( $\leq 25$  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 reumatóides (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 14). 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 14).

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 DAS28-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 16). As respostas DAS28-PCR e PsARC foram mantidas até Semana 52 em ambos estudos e até a Semana 100 no PSUMMIT I.

**Tabela 16: Número de pacientes que alcançaram ACR 20, ACR 50, ACR 70, PsACR, 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%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
ACR 50	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
ACR 70	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
PsARC	77 (37%)	115 (56%) <sup>a</sup>	132 (65%) <sup>a</sup>	32 (31%)	57 (55%) <sup>a</sup>	54 (51%) <sup>b</sup>
DAS28-PCR*	71 (34%)	135 (66%) <sup>a</sup>	138 (68%) <sup>a</sup>	31 (30%)	56 (54%) <sup>a</sup>	56 (53%) <sup>a</sup>
Remissão no DAS28 **	17 (8%)	42 (20%) <sup>a</sup>	40 (20%) <sup>a</sup>	4 (4%)	11 (11%) <sup>c</sup>	16 (15%) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p<0,001.

<sup>b</sup> p<0,05.

<sup>c</sup> 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.

ACR 50 ou ACR 70 são definidas de maneira semelhante.

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 15). No PSUMMIT I, as respostas ACR foram mantidas até a Semana 100.

Figura 3: Percentual de pacientes com resposta ACR 20 até a Semana 24

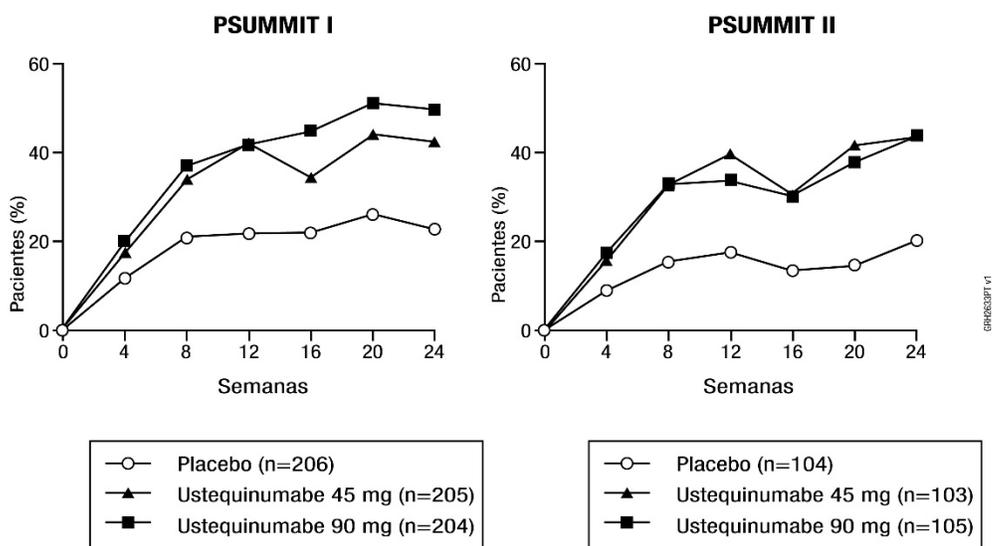


Tabela 17: Proporção de pacientes que atingiu respostas ACR 20, ACR 50, ACR 70 na Semana 52

	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 ( $\leq 100$  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 18).

Tabela 18: 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 19).

**Tabela 19: Resumo do percentual de melhora em componentes do ACR em relação à fase basal, 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)
<b>Número de articulações edemaciadas<sup>d</sup></b>						
Mediana	21,54	58,82 <sup>a</sup>	60,00 <sup>a</sup>	0,00	52,94 <sup>b</sup>	50,00 <sup>c</sup>
<b>Número de articulações dolorosas<sup>e</sup></b>						
Mediana	13,61	45,45 <sup>a</sup>	51,51 <sup>a</sup>	0,00	33,33 <sup>a</sup>	35,00 <sup>c</sup>
<b>Avaliação da dor pelo paciente<sup>f</sup></b>						
Mediana	0,00	31,33 <sup>a</sup>	42,58 <sup>a</sup>	0,00	24,19 <sup>a</sup>	24,29 <sup>a</sup>
<b>Avaliação global do paciente<sup>f</sup></b>						
Mediana	4,11	32,84 <sup>a</sup>	42,44 <sup>a</sup>	0,00	21,25 <sup>a</sup>	22,54 <sup>a</sup>
<b>Avaliação médica global<sup>f</sup></b>						
Mediana	17,64	48,39 <sup>a</sup>	55,91 <sup>a</sup>	0,83	36,67 <sup>a</sup>	36,11 <sup>a</sup>
<b>Índice de incapacidade (HAQ- DI)<sup>g</sup></b>						
Mediana	0,00	22,22 <sup>a</sup>	32,46 <sup>a</sup>	0,00	12,50 <sup>a</sup>	14,29 <sup>a</sup>
<b>PCR (mg/dL)<sup>h</sup></b>						
Mediana	0,00	38,56 <sup>a</sup>	48,30 <sup>a</sup>	0,00	25,61 <sup>c</sup>	33,69 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0,001.

<sup>b</sup> p<0,05.

<sup>c</sup> p<0,01.

<sup>d</sup> Número de articulações edemaciadas contadas (0-66).

<sup>e</sup> Número de articulações dolorosas contadas (0-68).

<sup>f</sup> Escala Visual Analógica; 0=melhor; 10=pior.

<sup>g</sup> 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.

<sup>h</sup> 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 20). 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 20: 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=105)		45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
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 21). As respostas ACR 20, 50 e 70 foram geralmente mantidas até a Semana 52.

**Tabela 21: 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%) <sup>a</sup>	20 (34%) <sup>b</sup>
ACR 50	4 (6%)	9 (15%) <sup>c</sup>	9 (16%) <sup>c</sup>
ACR 70	1 (2%)	3 (5%) <sup>c</sup>	3 (5%) <sup>c</sup>
<sup>a</sup> p<0,01. <sup>b</sup> p<0,05. <sup>c</sup> 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 22). 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 22: 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)
<b>Pontuação de entesite<sup>d</sup></b>						
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 <sup>a</sup>	-50,00 <sup>b</sup>	0,00	-33,33 <sup>c</sup>	-48,33 <sup>a</sup>
<b>Pontuação de dactilite</b>						
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 <sup>b</sup>	-70,83 <sup>b</sup>	0,00	0,00 <sup>c</sup>	-64,58 <sup>c</sup>
<sup>a</sup> p<0,01. <sup>b</sup> p<0,001. <sup>c</sup> p=NS. <sup>d</sup> 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). <sup>e</sup> 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 23).

**Tabela 23: 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%) <sup>a</sup>	35 (58%) <sup>b</sup>	10 (56%)	15 (60%) <sup>c</sup>	11 (52%) <sup>c</sup>
BASDAI 50	8 (13%)	12 (24%) <sup>c</sup>	19 (32%) <sup>a</sup>	1 (6%)	7 (28%) <sup>c</sup>	8 (38%) <sup>a</sup>
BASDAI 70	0	7 (14%) <sup>d</sup>	9 (15%) <sup>d</sup>	0	3 (12%)*	5 (24%)*
<sup>a</sup> p≤0,05. <sup>b</sup> p<0,001. <sup>c</sup> p=NS. <sup>d</sup> 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  $\geq 3\%$  da área de superfície corpórea (BSA) na fase basal que alcançaram melhora  $\geq 75\%$  na avaliação da PASI na Semana 24, foi significativamente maior nos grupos Stelara 45 mg e 90 mg, comparado com o grupo placebo (Tabela 24). 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 22). Em ambos os estudos a proporção de pacientes que atingiu tanto a resposta PASI 75 e a resposta 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 24: 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 <sup>a</sup>		Placebo (n=104)	Stelara <sup>a</sup>	
		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%)
<sup>a</sup> p<0,001 para a comparação de 45 mg ou 90 mg com placebo.						

Adicionalmente, dentro de cada grupo de peso ( $\leq 100$  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 25).

**Tabela 25: 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 $\leq 100$ 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%)

\* 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 26). 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 26). 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 26: 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
Média $\pm$ DP	28,01 $\pm$ 55,771	30,40 $\pm$ 50,688	27,97 $\pm$ 42,137

Mudança em relação ao basal			
N	310	308	309
Média ± DP	0,97 ± 3,852	0,40 ± 2,110 <sup>b</sup>	0,39 ± 2,403 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> valor de p < 0,001 para a diferença entre <b>Stelara</b> e placebo, Semana 24 (análise integrada);			
<sup>b</sup> 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 > 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 27). 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 27: 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 <sup>a</sup>	0,25 <sup>a</sup>	0,00	0,13 <sup>b</sup>	0,25 <sup>a</sup>
Respondedores do HAQ-DI*	58 (28%)	98 (48%) <sup>a</sup>	97 (48%) <sup>a</sup>	17 (16%)	35 (34%) <sup>b</sup>	40 (38%) <sup>a</sup>
<sup>a</sup> p<0,001.						
<sup>b</sup> 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 resposta 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 resposta 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 resposta 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 resposta 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 28) 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 28). 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 28: 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)
<b>DLQI</b>						
Pacientes randomizados com envolvimento da pele com psoríase	146	145	149	80	80	81
BSA $\geq 3\%$ na fase basal						
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 <sup>a</sup>	-6,00 <sup>a</sup>	0,00	-6,00 <sup>a</sup>	-6,00 <sup>a</sup>
<b>SF-36</b>						
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 <sup>a</sup>	5,80 <sup>a</sup>	0,00	2,70 <sup>c</sup>	3,50 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	4,40 <sup>a</sup>	0,00	0,70 <sup>b</sup>	2,20 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> p<0,001. <sup>b</sup> p=NS. <sup>c</sup> 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.

### • 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  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ]. 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  $\geq 100$  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 ustekinumabe 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 ustekinumabe, em comparação ao placebo (Tabela 29). A resposta clínica e remissão foram significativas no início da Semana 3 em pacientes tratados com ustekinumabe 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.

<b>Tabela 29:</b> 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%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Resposta clínica (100 pontos), Semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Resposta clínica (100 pontos), Semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Resposta 70 pontos, Semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Resposta 70 pontos, Semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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 **WEZENLA** solução injetável em frasco-ampola e seringa pré-preenchida].

Proporções significativamente maiores de pacientes mantiveram resposta e remissão clínica nos grupos tratados com ustequinumabe comparados ao placebo na Semana 44 (Tabela 30).

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

<sup>1</sup> Pacientes que atingiram resposta clínica de 100 pontos ao ustequinumabe no início da terapia de manutenção

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

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominalmente significativa (p < 0,05)

No IM-UNITI, 29 de 129 dos pacientes que não mantiveram resposta ao ustequinumabe quando tratados a cada 12 semanas, foram autorizados a ajustar a dose para receber ustequinumabe 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 ustequinumabe 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 ustequinumabe 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 ustequinumabe.

De 131 pacientes que responderam à indução com ustequinumabe e que foram randomizados para o grupo placebo no início do estudo de manutenção, 51 perderam a resposta posteriormente e receberam 90 mg de ustequinumabe por via subcutânea a cada 8 semanas. A maioria dos pacientes perderam resposta e retomaram o uso de ustequinumabe 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 ustequinumabe.

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 ustequinumabe 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 fístula

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 fístula 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  $\geq$  2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em um estudo de indução intravenosa (referido como UNIFI-1) 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 31). 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.

<b>Tabela 31:</b> Resumo dos principais desfechos de eficácia do UNIFI-I (Semana 8)		
	<b>Placebo N=319</b>	<b>Dose recomendada de ustequinumabe ‡ N=322</b>
Remissão clínica*	5%	16% <sup>a</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) <sup>c</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico <sup>¶</sup>	1% (2/161)	13% (21/166) <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	0% (0/47)	10% (6/58) <sup>c</sup>
Resposta clínica <sup>§</sup>	31%	62% <sup>a</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico <sup>¶</sup>	27% (44/161)	57% (95/166) <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	28% (13/47)	52% (30/58) <sup>c</sup>
Cicatrização da Mucosa <sup>†</sup>	14%	27% <sup>a</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) <sup>c</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico	7% (11/161)	21% (35/166) <sup>b</sup>
Remissão de sintomas <sup>‡</sup>	23%	45% <sup>b</sup>
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados <sup>‡</sup>	8%	21% <sup>b</sup>

<sup>‡</sup> 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  $\leq$  2 pontos, com nenhum subescore individual  $>$  1.

<sup>§</sup> Resposta clínica definida como uma diminuição da linha de base no Escore de Mayo em  $\geq$  30% e  $\geq$  3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal  $\geq$  1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

<sup>¶</sup> Um antagonista TNF $\alpha$  e/ou vedolizumabe.

<sup>†</sup> Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.

<sup>‡</sup> 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.

<sup>‡</sup> 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.

<sup>a</sup> p < 0,001.

<sup>b</sup> Nominalmente significativo (p < 0,001).

<sup>c</sup> 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 ustequinumabe em comparação com o grupo placebo na Semana 44 (ver Tabela 32).

**Tabela 32: Resumo das Principais Medidas de Eficácia na UNIFI-M (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)**

	<b>Placebo*</b> N = 175	<b>90 mg a cada 8 semanas</b> N = 176	<b>90 mg a cada 12 semanas</b> N = 172
Remissão clínica**	24%	44% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) <sup>d</sup>	49% (50/102) <sup>d</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico <sup>‡</sup>	17% (15/88)	40% (36/91) <sup>c</sup>	23% (16/70) <sup>d</sup>
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	15% (4/27)	33% (7/21) <sup>c</sup>	23% (5/22) <sup>c</sup>
Manutenção da Resposta Clínica até a semana 44 <sup>§</sup>	45%	71% <sup>a</sup>	68% <sup>a</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) <sup>c</sup>	77% (78/102) <sup>c</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico <sup>‡</sup>	39% (34/88)	65% (59/91) <sup>a</sup>	56% (39/70) <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	41% (11/27)	67% (14/21) <sup>c</sup>	50% (11/22) <sup>c</sup>
Cicatrização da Mucosa <sup>†</sup>	29%	51% <sup>a</sup>	44% <sup>b</sup>
Manutenção da Remissão Clínica até a semana 44 <sup>£</sup>	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) <sup>c</sup>
Remissão Clínica livre de corticoesteroides <sup>€</sup>	23%	42% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Remissão Sustentada <sup>†</sup>	35%	57% <sup>c</sup>	48% <sup>d</sup>
Remissão Sintomática <sup>‡</sup>	45%	68% <sup>c</sup>	62% <sup>d</sup>
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados <sup>†</sup>	28%	48% <sup>c</sup>	41% <sup>d</sup>

\* Após resposta ao ustequinumabe 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.

<sup>a</sup>  $p < 0.001$ .

<sup>b</sup>  $p < 0.05$ .

<sup>c</sup> Nominalmente significativo ( $p < 0.001$ ).

<sup>d</sup> 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 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 ustequinumabe 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 ustequinumabe 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 ustequinumabe 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 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 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 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 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 a 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 a cirurgias relacionadas à colite ulcerativa comparado a pacientes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até a Semana 44.

### 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, 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.
8. 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; UNIFI-IM-UNIFI 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

Ustekinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1kappa completamente humano que se liga com especificidade à subunidade compartilhada proteica

p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. 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. 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 uestequinumabe 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 $\gamma$ ). 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 IFN $\gamma$  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 $\gamma$  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, uestequinumabe 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.

#### Dados farmacocinéticos de WEZENLA

A farmacocinética (PK) do **WEZENLA** é semelhante à do Stelara (ustequinumabe). O estudo 20190230 foi conduzido para avaliar a farmacocinética (PK) de dose única, segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de **WEZENLA** em comparação com uestequinumabe licenciado nos EUA (ustequinumabe [US]) e uestequinumabe aprovado na União Europeia (UE) (ustequinumabe [EU]) em indivíduos saudáveis.

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, de dose única, de 3 braços, de grupo paralelo para avaliar a similaridade farmacocinética (PK) de **WEZENLA** em comparação com uestequinumabe licenciado nos Estados Unidos (EUA) (ustequinumabe [US]) e uestequinumabe aprovado na União Europeia (UE) (ustequinumabe [EU]) em indivíduos adultos saudáveis. Os indivíduos foram randomizados em uma razão de 1:1:1 para receber uma única injeção subcutânea de 90 mg de **WEZENLA**, uestequinumabe (EUA) ou uestequinumabe (UE). 238 indivíduos foram randomizados da seguinte forma: 79 no grupo de tratamento com **WEZENLA**, 79 no grupo de tratamento com uestequinumabe [EUA] e 80 no grupo de tratamento com uestequinumabe [UE].

O objetivo principal do estudo foi determinar a semelhança farmacocinética de **WEZENLA** (injeção subcutânea [SC] de 90 mg) em comparação com uestequinumabe (EUA) e uestequinumabe (UE), avaliada principalmente pela área sob a curva concentração-tempo (AUC) do tempo 0 extrapolado ao infinito (AUC<sub>inf</sub>) e concentração sérica máxima (C<sub>max</sub>) observada em indivíduos adultos saudáveis.

O objetivo secundário foi determinar a semelhança farmacocinética do uestequinumabe (EUA) em comparação com o uestequinumabe (UE) e determinar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade do **WEZENLA** em indivíduos adultos saudáveis em comparação com o uestequinumabe (EUA) e o uestequinumabe (UE).

Os desfechos farmacocinéticos primários foram os parâmetros farmacocinéticos AUC<sub>inf</sub> e C<sub>max</sub>.

Os desfechos farmacocinéticos secundários incluíram o seguinte:

- AUC do tempo 0 até a última concentração quantificável (AUC<sub>last</sub>)
- tempo em que a C<sub>max</sub> é observada (T<sub>max</sub>)
- meia-vida de eliminação terminal (t<sub>1/2</sub>)
- folga aparente (CL/F)
- tempo médio de residência (MRT)

Para as comparações de **WEZENLA** com uestequinumabe (EUA), **WEZENLA** com uestequinumabe (UE) e uestequinumabe (EUA) com uestequinumabe (UE), as estimativas pontuais e os ICs de 90% dos GMRs foram totalmente contidos dentro da margem pré-especificada de 0,8 a 1,25 para ambos os desfechos farmacocinéticos primários (AUC<sub>inf</sub> e C<sub>max</sub>) e o desfecho farmacocinético secundário de AUC<sub>last</sub> para o conjunto de análise de parâmetros farmacocinéticos. Portanto, foi demonstrada semelhança farmacocinética entre **WEZENLA** e uestequinumabe (EUA), **WEZENLA** e uestequinumabe (UE) e uestequinumabe (EUA) e uestequinumabe (UE).

#### Tabela 33. Resumo da Avaliação Estatística dos Parâmetros PK (ANCOVA com Peso da Linha de Base) (Conjunto de Análise de Parâmetros PK)

Tratamento e Comparação	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL) Média Geométrica LS [n]	C <sub>max</sub> (ng/mL) Média Geométrica LS [n]	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL) Média Geométrica LS [n]
WEZENLA	10783692,1 [76]	11419,0 [78]	10137829,7 [78]
Ustequinumabe (EUA)	10651782,5 [76]	11384,9 [79]	9975870,4 [79]
Ustequinumabe (UE)	11482547,0 [77]	12081,5 [80]	10752507,0 [80]
Razão de Médias Geométricas LS (IC 90%)			
WEZENLA vs ustequinumabe (EUA)	1,0124 (0,9289; 1,1034)	1,0030 (0,9314; 1,0801)	1,0162 (0,9358; 1,1035)
WEZENLA vs ustequinumabe (UE)	0,9391 (0,8620; 1,0232)	0,9452 (0,8779; 1,0175)	0,9428 (0,8685; 1,0235)
Ustequinumabe (EUA) vs ustequinumabe (UE)	0,9276 (0,8514; 1,0107)	0,9423 (0,8755; 1,0143)	0,9278 (0,8549; 1,0069)

ANCOVA = análise de covariância; AUC<sub>inf</sub> = área sob a curva concentração-tempo do tempo 0 extrapolado até o infinito; AUC<sub>last</sub> = área sob a curva concentração-tempo do tempo 0 até a última concentração quantificável; C<sub>max</sub> = concentração sérica máxima observada; UE = União Europeia; LS = mínimos quadrados; PK = farmacocinética; EUA = Estados Unidos

Observação: A média geométrica do LS, a razão das médias geométricas do LS e o IC de 90% foram estimados com base no modelo ANCOVA com um efeito fixo para o tratamento e ajuste para o peso basal.

O Estudo 20190232 foi um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por ativo em indivíduos adultos com Ps moderada a grave. Os indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber **WEZENLA** ou ustequinumabe. Os indivíduos receberam **WEZENLA** ou ustequinumabe na dose de 45 mg (peso corporal basal [BW] ≤ 100 kg) ou 90 mg (BW basal > 100 kg) administrados por via subcutânea (SC) no dia 1 (semana 0), semana 4 e semana 16. Um total de 563 indivíduos (281 indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 282 indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe) foram randomizados no Estudo 20190232.

A randomização foi estratificada com base no uso biológico anterior para psoríase (sim vs não), grupo BW basal (≤ 100 kg vs > 100 kg) e região geográfica (América do Norte vs Europa). As concentrações séricas de **WEZENLA** e ustequinumabe da amostragem de PK foram resumidas descritivamente para cada visita até a semana 28 para o conjunto de análise de segurança e após a semana 28 para o conjunto de análise de segurança re-randomizado e os indivíduos cuja dose se intensificou. Diagramas de caixa para concentrações mínimas de **WEZENLA** sérico e ustequinumabe foram gerados para cada visita até a semana 28 para o conjunto de análise de segurança e após a semana 28 para o conjunto de análise de segurança re-randomizado e os indivíduos cuja dose se intensificou.

Da linha de base até a semana 28, as médias geométricas de LS das concentrações séricas mínimas foram semelhantes entre os grupos de tratamento com **WEZENLA** e ustequinumabe (Tabela 34). Um gráfico de caixa de concentrações mínimas por visita até a semana 28 é fornecido na Figura 4.

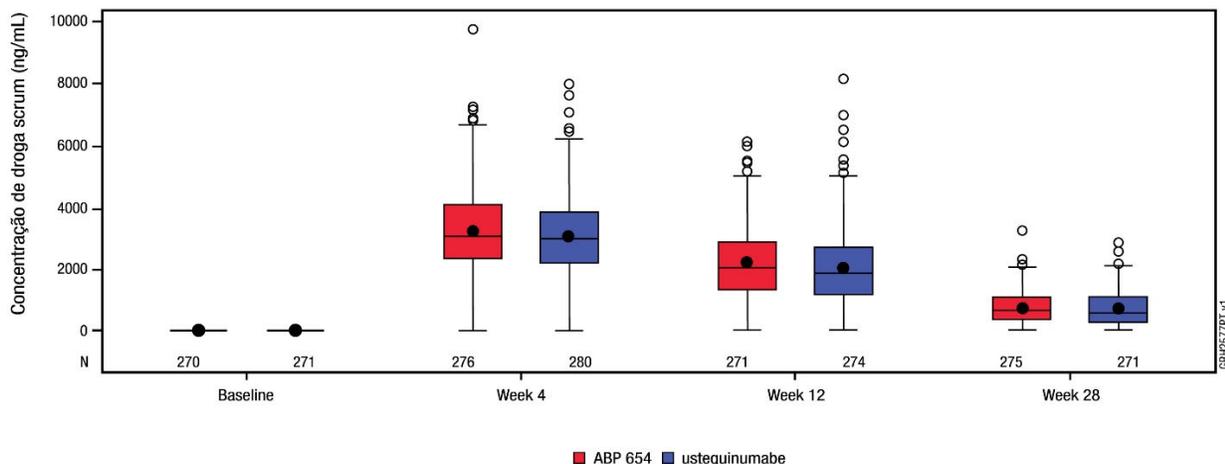
**Tabela 34. Resumo das Concentrações Mínimas Farmacocinéticas (ng/mL) – até a semana 28 (Conjunto de Análise de Segurança)**

Visita Estatística	WEZENLA (N = 280)	ustequinumabe (N = 282)
Semana 4		
m	273	271
Média geométrica LS	2942.53	2727.13
Razão da média geométrica LS (WEZENLA/ustequinumabe)	1.0790	
IC 90% para a razão da média geométrica LS	(0,9900, 1,1760)	
Semana 12		
m	267	266
Média geométrica LS	1870.72	1628.28
Razão da média geométrica LS (WEZENLA/ustequinumabe)	1.1489	
IC 90% para a razão da média geométrica LS	(1,0351, 1,2752)	
Semana 28		
m	267	254
Média geométrica LS	608.38	539.67
Razão da média geométrica LS (WEZENLA/ustequinumabe)	1.1273	
IC 90% para a razão da média geométrica LS	(1,0022, 1,2680)	

ANCOVA = análise de covariância; LS = mínimos quadrados; m = número de indivíduos com uma concentração diferente de zero

Observação: O limite inferior de quantificação foi < 20,0 ng/mL. As concentrações farmacocinéticas abaixo do limite inferior de quantificação receberam um valor de 0 e foram excluídas dos cálculos da média geométrica LS, razão da média geométrica e IC de 90% (calculado apenas se m ≥ 5). A média geométrica da LS, a razão das médias geométricas LS e o IC de 90% foram estimados com base no modelo ANCOVA ajustado para os fatores de estratificação reais de uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal de linha de base e região geográfica.

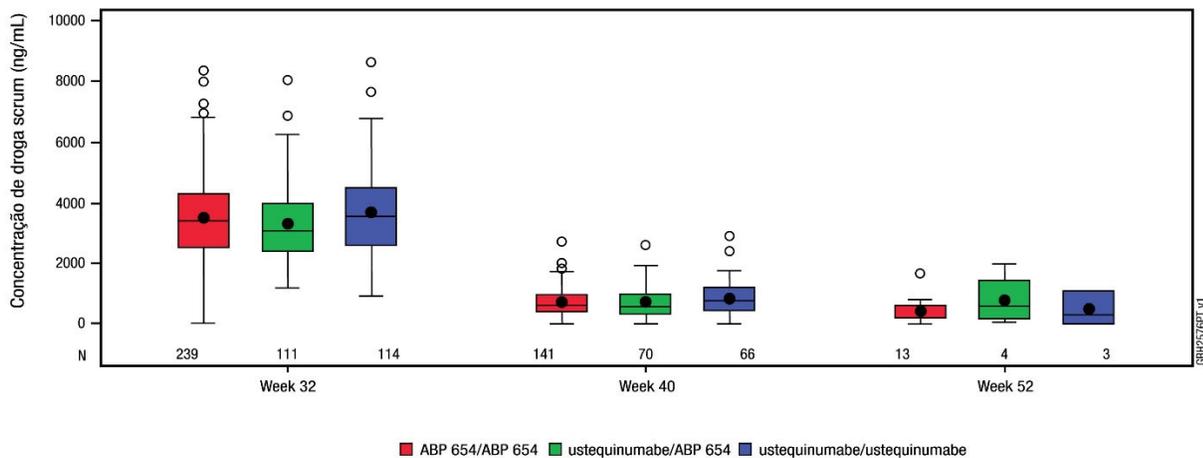
**Figura 4. Gráfico de Caixa de Concentrações Mínimas por Visita – Até a Semana 28**



CSR = relatório de estudo clínico; IQR = intervalo interquartil; Q1 = 1º quartil; Q3 = 3º quartil  
 Observação: O círculo sólido no interior da caixa = média; a linha horizontal no interior da caixa = mediana; margem inferior da caixa = Q1; margem superior da caixa = Q3; linha para o valor mais alto abaixo do limite superior ( $1,5 \times \text{IQR}$ ) = Q3; linha para o valor mais baixo acima do limite inferior  $Q1 - (1,5 \times \text{IQR})$ ; círculo = outliers.

**Figura 5. Gráfico de Caixa de Concentrações por Visita – Pós Semana 28**

IQR = intervalo interquartil; Q1 = 1º quartil; Q3 = 3º quartil



Observação: O círculo sólido no interior da caixa = média; a linha horizontal no interior da caixa = mediana; margem inferior da caixa = Q1; margem superior da caixa = Q3; linha para o valor mais alto abaixo do limite superior ( $1,5 \times \text{IQR}$ ) = Q3; linha para o valor mais baixo acima do limite inferior  $Q1 - (1,5 \times \text{IQR})$ ; círculo = outliers.

Um resumo das concentrações de PK é fornecido após a semana 28 para indivíduos re-randomizados na Tabela 14. As médias geométricas de LS das concentrações séricas mínimas foram semelhantes entre os grupos de tratamento na semana 32, semana 40 e semana 52 pontos de tempo. Um gráfico de caixa de concentrações por visita após a semana 28 para indivíduos re-randomizados é fornecido na Figura 5.

**Tabela 35. Resumo das Concentrações Farmacocinéticas (ng/mL) – Pós Semana 28**

Visita Estatística	WEZENLA / WEZENLA (N = 247)	ustequinumabe/ WEZENLA (N = 117)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116)
Semana 32			
M	239	111	114
Média geométrica LS	3187.09	3063.98	3464.74
A razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	0.9199	0.8843	
IC 90% para a razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	(0.8398, 1.0075)	(0.7949, 0.9838)	
Semana 40			
M	236	112	110
Média geométrica LS	635.14	529.65	635.77
A razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	0.9990	0.8331	
IC 90% para a razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	(0.8650, 1.1537)	(0.7048, 0.9848)	
Semana 52			
M	239	112	109
Média geométrica LS	649.80	562.08	664.12
A razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	0.9784	0.8463	
IC 90% para a razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	(0.8481, 1.1288)	(0.7168, 0.9993)	

- = Indisponível

ANCOVA = análise de covariância; CSR = relatório de estudo clínico; LS = mínimos quadrados; m = número de indivíduos com uma concentração diferente de zero

Observação: O limite inferior de quantificação foi < 20,0 ng/mL. As concentrações farmacocinéticas abaixo do limite inferior de quantificação receberam um valor de 0 e foram excluídas dos cálculos da média geométrica LS, razão da média geométrica e IC de 90% (calculado apenas se m ≥ 5).

A média geométrica da LS, a razão das médias geométricas da LS e o IC de 90% foram estimados com base no modelo ANCOVA ajustado para os fatores de estratificação reais de uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal de linha de base e região geográfica.

a Para os grupos de tratamento WEZENLA/WEZENLA e ustequinumabe/WEZENLA, a razão de médias LS geométricas foi calculada comparando WEZENLA/WEZENLA vs ustequinumabe/ustequinumabe e ustequinumabe/WEZENLA vs ustequinumabe/ustequinumabe, respectivamente.

#### Efeitos farmacodinâmicos Stelara

O tratamento com Stelara 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, Stelara 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 Stelara, comparado ao placebo.

O tratamento com Stelara 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, Stelara 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 Stelara 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 de 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 Stelara resultou em um decréscimo significativo nos marcadores inflamatórios incluindo proteína C reativa (CRP) e a calprotectina fecal. Reduções séricas de IFN $\gamma$  e IL-17A, os quais são regulados pelas citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, foram observadas e mantidas em pacientes tratados com Stelara 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 Stelara, 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 Stelara 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 Stelara e os pacientes do grupo controle.

#### Propriedades Farmacocinéticas Stelara

##### Absorção

O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) foi de 8,5 dias após administração subcutânea única de 90 mg em indivíduos saudáveis. Os valores medianos de  $t_{m\acute{a}x}$  do ustequinumabe 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 ustequinumabe 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 ( $C_{máx}$  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 ( $\leq$  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 comparáveis 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 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  $\leq$  100 kg. O V/F mediano nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 37% maior em comparação aos 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 progressa 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. 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  $\geq 65$  anos.

##### **Outras populações**

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

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

##### **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 ustequinumabe, 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 ustequinumabe sobre o comportamento de acasalamento, parâmetros espermáticos ou concentrações séricas dos hormônios masculinos após administração subcutânea duas vezes por semana do ustequinumabe 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 ustequinumabe 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**

Ustequinumabe 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 ustequinumabe.

Ustequinumabe 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 ustequinumabe, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. Ustequinumabe não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração do ustequinumabe. 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**

Ustequinumabe 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**”).

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 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 ustequinumabe deve ser descontinuada (vide “**Reações Adversas**”).

###### **Respiratória**

Casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonia organizativa não infecciosa foram reportadas durante a pós aprovação do uso de ustequinumabe. 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 ustequinumabe e também, em alguns casos, administração de corticosteroides. Se a infecção tiver sido excluída e o diagnóstico for confirmado, descontinue o ustequinumabe e institua o tratamento apropriado (vide “**Reações Adversas**”).

###### **Imunizações**

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

Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas com microrganismos vivos em pacientes recebendo ustequinumabe. Aconselha-se precaução ao administrar algumas vacinas de microrganismos vivos 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 ustequinumabe podem receber vacinas inativadas ou de microrganismos não vivos.

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

###### **Imunossupressão**

Nos estudos em psoríase, a segurança e a eficácia de ustequinumabe 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 ustequinumabe. Nos estudos em doença de Crohn e colite ulcerativa, a segurança ou eficácia de ustequinumabe 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 ustequinumabe ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

#### **Exposição infantil in utero**

Para bebês expostos in utero ao ustequinumabe, é recomendado um período de espera de seis meses após o nascimento antes da administração de vacinas de organismos vivos atenuados. A administração de vacinas de organismos vivos atenuados antes dos 6 meses de idade pode ser considerada se a administração de ustequinumabe foi limitada ao primeiro trimestre de gravidez quando o transporte placentário é mínimo, ou os níveis séricos de ustequinumabe forem indetectáveis no lactente, ou o benefício da vacinação supera claramente o risco teórico de administração de vacinas de organismos vivos atenuados ao lactente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”, “Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

#### **Imunoterapia**

Ustequinumabe não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. 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 6709 pacientes expostos ao ustequinumabe havia 340 com idade igual ou superior a 65 anos (183 pacientes com psoríase, 65 pacientes com artrite psoriásica, 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**

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<sub>máx</sub> 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-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 ustequinumabe durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

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

##### **Lactação**

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

##### **Fertilidade**

O efeito de ustequinumabe 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 ustequinumabe 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.

##### **Atenção diabéticos: contém açúcar.**

**Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

## **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 I 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 microrganismos vivos não devem ser administradas concomitantemente a ustequinumabe. São fornecidas recomendações para bebês expostos ao ustequinumabe *in utero* (vide “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”, “**Gravidez, Lactação e Fertilidade**”).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**WEZENLA** deve ser refrigerado de 2 a 8°C e protegido da luz. Mantenha o produto na embalagem original para proteger da luz até o momento da utilização. Não congele. Não agite.

Prazo de validade do medicamento em seringa preenchida: 36 meses.

Se necessário, as seringas preenchidas individuais de **WEZENLA** podem ser conservados à temperatura ambiente até 30°C durante um período único máximo de 30 dias na embalagem original com proteção contra a luz. Registre a data em que a seringa preenchida é retirada do frigorífico pela primeira vez. A nova data de validade não deve exceder a data de validade original impressa na caixa. Uma vez que a seringa preenchida tenha sido conservado à temperatura ambiente, não deve ser devolvido ao frigorífico. Elimine a seringa preenchida se não for utilizado no prazo de 30 dias após conservação à temperatura ambiente.

O medicamento é fornecido em uma seringa preenchida (PFS) como uma solução estéril, de uso único, sem conservantes, transparente a opalescente, incolor a amarelo claro para injeção subcutânea.

A solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas ou descoloração antes da administração. A solução é límpida a opalescente, incolor a amarelo claro. O medicamento não deve ser usado se a solução estiver descolorida ou turva, ou se partículas estranhas estiverem presentes.

**Número do lote e datas de fabricação e prazo de validade: ver embalagem.**

**Não utilize este medicamento com o prazo de validade vencido. Mantenha-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe a aparência do medicamento.**

**Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance das crianças.**

**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**

**WEZENLA** 45 mg e 90 mg é administrado por injeção subcutânea.

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

### **Psoríase em placa - Adultos**

A dose recomendada de **WEZENLA** 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 **WEZENLA** 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 **WEZENLA** é administrada por via intravenosa. Para a posologia do regime de dosagem intravenosa, vide bula de **WEZENLA** 130 mg solução injetável.

A primeira administração subcutânea de 90 mg de **WEZENLA** 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 **WEZENLA**. Em pacientes que respondem ao tratamento com **WEZENLA**, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Para a doença de Crohn ou Colite ulcerativa, 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 **WEZENLA** 130 mg solução injetável.

### Psoríase em placa – População pediátrica, 6 anos ou mais

Para o tratamento de psoríase em placa, **WEZENLA** deve ser administrado por via subcutânea. A dose recomendada de **WEZENLA** é baseada no peso corporal como demonstrado abaixo (Tabela 36). **WEZENLA** deve ser administrado nas Semanas 0 e 4 e depois a cada 12 semanas.

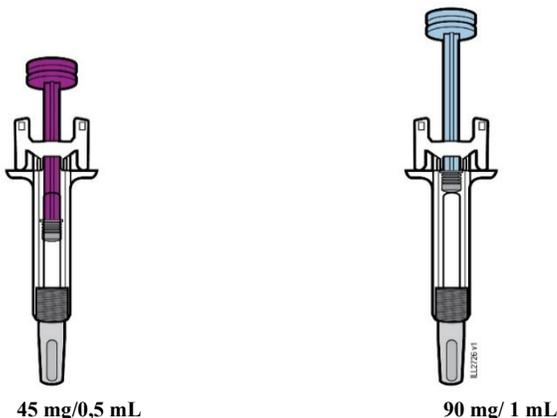
Peso	Dose Recomendada	Forma Farmacêutica
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Seringa preenchida
> 100 kg	90 mg	Seringa preenchida

### Instruções para uso, manipulação e descarte

**WEZENLA** deve ser utilizado sob supervisão e orientação médica. Em pacientes pediátricos, é recomendado que **WEZENLA** seja administrado por um profissional da saúde. **WEZENLA** 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 de uso da seringa preenchida

##### 1. Informações importantes

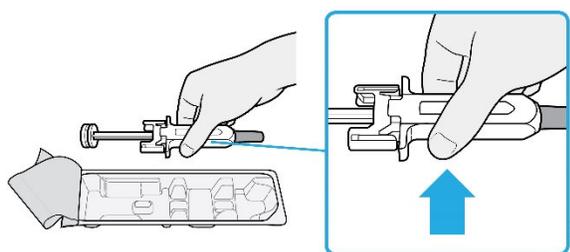


- Crianças com 12 anos ou mais com psoríase que pesam 60kg ou mais devem usar a seringa preenchida sob supervisão dos pais ou cuidador.
- **Não** usar a seringa se o cartucho estiver danificado ou se selo de segurança estiver rompido.
- **Não** usar a seringa após data de validade descrita no rótulo.
- **Não** chacoalhar a seringa.
- **Não** remover a tampa da seringa até que você esteja pronto para a injeção.
- **Não** usar a seringa caso ela tenha sido congelada.
- **Não** usar a seringa caso ela tenha sido derrubada em uma superfície rígida. Parte da seringa pode estar quebrada mesmo que não se possa ver a rachadura. Utilizar uma nova seringa e ligar para o Serviço de Atendimento ao Cliente Amgen (SAC).
- A seringa não contém latex.

**Importante:** Mantenha a seringa e coletor de materiais perfurocortantes fora da vista e alcance de crianças.

## 2. Preparação de WEZENLA

**Segurar a seringa pelo corpo e removê-la da embalagem**



- **Não** segurar pela haste do êmbolo, suporte para os dedos ou tampa da agulha.
- **Não** segurar os clips de proteção da agulha.
- Retire o número de seringas necessárias para a sua injeção.

**Aguardar 30 minutos para que a seringa atinja temperatura ambiente**

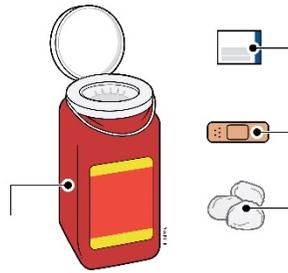
**Aguardar**



- Deixar a seringa aquecer naturalmente.
- Não aquecer com água quente, no microondas ou radiação solar direta.
- Não chacoalhar a seringa em momento algum.
- Usar a seringa em temperatura ambiente proporciona uma injeção mais confortável.

**Reunir e colocar os itens para a injeção em uma superfície limpa e bem iluminada.**

Coletor de materiais perfuro cortantes



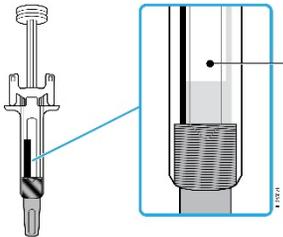
Lenço com álcool

Curativo adesivo

Algodão ou gaze

### 3. Preparando-se para a injeção

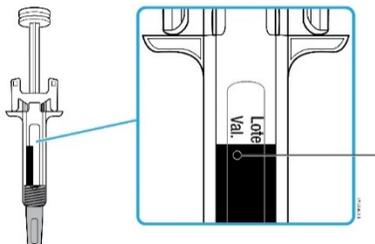
**Inspecionar o medicamento.** Ele deve estar límpido a levemente opalescente e incolor a amarelo claro.



Medicamento

- Não há problema em ver bolhar de ar.
- **Não** usar se o medicamento estiver congelado, turvo, sem cor contiver partículas grandes.

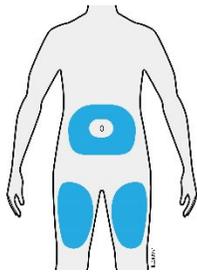
**Verificar a data de validade (Val.) e inspecionar a seringa**



Validade

- Não usar se ultrapassada a data de validade.
- Não usar a seringa se:
  - A tampa estiver ausente ou solta.
  - Houver rachaduras ou partes quebradas.
  - Tiver sido derrubada em uma superfície rígida.
- Certificar-se de que você está com o medicamento e dose corretos.

**Injetar em um dos locais a seguir**



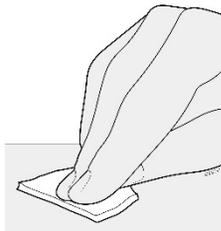
- Injetar na coxa ou abdômen (a pelo menos 5 cm do umbigo).
- Escolher um local diferente para cada injeção.
- Quando administrado por outra pessoa, **WEZENLA** pode injetado na coxa, abdômen, parte posterior do braço, ou glúteo.

**Importante:** Evitar áreas com cicatrizes, estrias ou com a pele sensível, machucada, avermelhada ou enrijecida.

**Lavar as mãos abundantemente com água e sabão**



**Limpar o local da injeção com álcool**

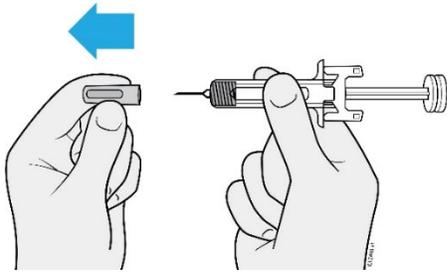


- Deixe a pele secar naturalmente
- **Não** tocar essa área novamente antes de injetar

#### **4. Injetando WEZENLA**

**Puxe a tampa da agulha enquanto segura o corpo da seringa.**

**Importante:** Somente retirar a tampa quando você puder injetar imediatamente (dentro de 5 minutos), pois o medicamento pode secar.



- **Não** torcer ou dobrar a tampa da agulha
- **Nunca** colocar a tampa da agulha de volta. Isso pode danificar a agulha.
- **Não** deixar nada tocar a agulha uma vez que a tampa tiver sido removida.
- **Não** colocar a seringa em superfície alguma uma vez que a tampa tiver sido removida.
- **Não** tentar expulsar bolhar de ar. Não há problema em ver bolhas de ar.
- Ver uma gota do medicamento na ponta da agulha é normal.

**Pinçar a pele ao redor do local de aplicação antes da injeção**

#### **PINÇAR**

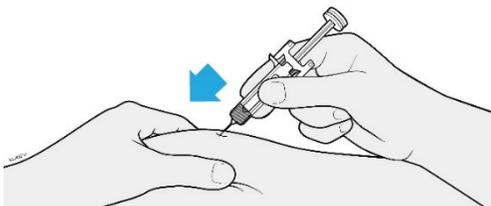


- Pinçar a pele entre o polegar e dedo indicador para criar uma prega para injeção.
- Se possível, a prega deve ter cerca de 5 cm de extensão.

**Importante:** Continuar pinçando a pele até que a injeção seja finalizada.

**Inserir a agulha na prega pinçada**

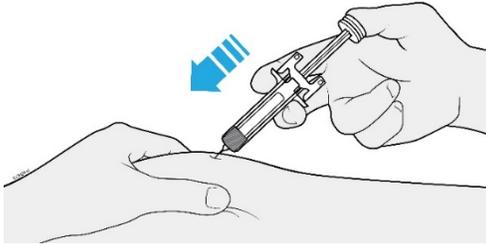
#### **INSERIR**



- Inserir a agulha na prega pinçada em ângulo reto ou com pelo menos 45 graus.
- **Não** colocar o dedo sobre a haste do êmbolo enquanto estiver inserindo a agulha, pois isso pode resultar na perda de medicamento

**Pressionar a ponta do êmbolo para baixo lentamente até que ele alcance a cavidade do dispositivo de segurança da agulha**

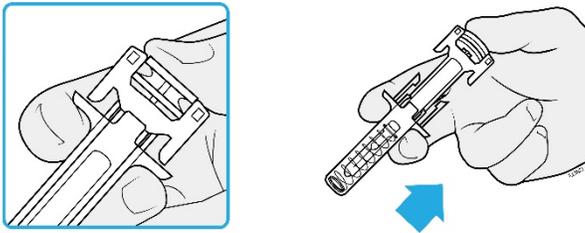
#### **INJETAR**



- Não puxar o êmbolo de volta em nenhum momento.
- Não remover a seringa até que todo o medicamento tenha sido injetado.

Manter a ponta do êmbolo pressionada e remover a agulha da pele.

#### REMOVER



- Manter a ponta do êmbolo pressionada e remover a agulha da pele.
- Despinçar a pele após remover a agulha.
- Retirar seu polegar lentamente da ponta do êmbolo. Isto permitirá que a seringa vazia se mova para cima até que a agulha esteja totalmente coberta pelo protetor da agulha.

#### 5. Descartar e finaliza a aplicação de WEZENLA

**Importante:** Nunca puxar o protetor da agulha de volta.

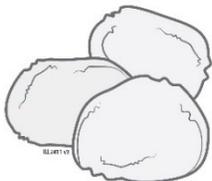
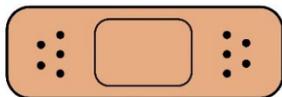
Coloque a seringa e a tampa da agulha usadas no coletor de materiais perfurocortantes.



- Não reutilize a seringa.

**Importante:** Não descarte a seringa no lixo comum de casa.

## Verificar o local da injeção



- Não esfregar o local de injeção.
- Se houver sangue, pressione o local da injeção com algodão ou gaze. Aplicar um curativo adesivo, se necessário.

## 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 Stelara, em 14 estudos de fase 2 e 3 controlados, em 6709 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, 1749 pacientes com doença de Crohn e 825 com colite ulcerativa nos estudos clínicos UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao Stelara apresentada na tabela a seguir.

Exposição	Número de pacientes
6 meses	4577 <sup>a</sup>
1 ano	3253 <sup>a</sup>
≥ 4 anos	1482 <sup>b</sup>
≥ 5 anos	838 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.

<sup>b</sup> Número de pacientes com psoríase.

As reações adversas mais comuns (> 5%) em períodos controlados e dos estudos clínicos com Stelara 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 Stelara 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 (≥ 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 (≥ 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 Stelara 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 Stelara 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 Stelara (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 uma exposição de 11581 pacientes-ano em 6709 pacientes, a mediana de acompanhamento foi 1,0 ano; 1,1 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 ano para os estudos de doença de Crohn e 1,0 ano para os estudos de colite ulcerativa. A taxa de infecção foi de 0,91 por pacientes-anos de acompanhamento nos pacientes tratados com Stelara. A taxa de infecções graves foi de 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com Stelara (199 infecções graves em 11581 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 Stelara (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 Stelara (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 11561 pacientes-anos de exposição em 6709 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,0 ano; sendo 1,1 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 1,0 ano para estudos de colite ulcerativa. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 62 pacientes de 11561 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,54 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com Stelara). A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com Stelara foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,93 (intervalo de confiança de 95%: 0,71-1,20), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, colo-retal, melanoma e de mama. A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,49 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com Stelara (56 pacientes de 11545 pacientes-anos de acompanhamento). 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 Stelara, 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 para doença de Crohn, 2,4% de 466 pacientes tratados com placebo e 2,6% de 470 pacientes tratados com a dose recomendada de Stelara 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 Stelara 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 Stelara 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 Stelara 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.

#### Eventos adversos dos estudos de WEZENLA

Os eventos adversos foram determinados com base nos dados do Estudo 20190230 (um estudo randomizado, duplo-cego, de dose única, de 3 braços, de grupos paralelos para determinar a equivalência farmacocinética (PK) de WEZENLA e uestequinumabe (Stelara) em indivíduos adultos saudáveis), e do Estudo 20190232 (um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por ativo que avalia a eficácia, segurança e imunogenicidade de WEZENLA em comparação com uestequinumabe em indivíduos adultos com psoríase em placas moderada a grave).

No Estudo 20190230, todos os 237 indivíduos no conjunto de análise de segurança receberam uma única injeção subcutânea (SC) de 90 mg de WEZENLA, uestequinumabe (EUA) ou uestequinumabe (UE). A exposição ao produto experimental foi semelhante entre os grupos de tratamento, tornando possível determinar a similaridade farmacocinética entre os tratamentos.

A frequência, o tipo e a gravidade dos acontecimentos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento, sem diferenças clinicamente significativas e foram consistentes com o perfil de segurança do uestequinumabe.

Um resumo geral dos eventos adversos no Estudo 20190230 é apresentado na Tabela 38.

**Tabela 38. Resumo Geral de Eventos Adversos (Conjunto de Análise de Segurança)**

	<b>WEZENLA</b> (N = 78) n (%)	<b>uestequinumabe (EUA)</b> (N = 79) n (%)	<b>uestequinumabe (UE)</b> (N = 80) n (%)
Qualquer evento adverso	22 (28.2)	18 (22.8)	29 (36.3)
Qualquer evento adverso de grau $\geq 3$	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Qualquer evento adverso fatal	0	0	0
Qualquer evento adverso grave	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do estudo	0	0	0
Qualquer evento adverso de interesse	0	1 (1.3)	1 (1.3)

UE = União Europeia; EUA = Estados Unidos da América

Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que apresentassem múltiplos eventos adversos nessa categoria. Fonte: Modificado da Tabela 14-6.1

Os acontecimentos adversos notificados por 2 ou mais indivíduos em qualquer grupo de tratamento são apresentados por termo preferido na Tabela 39.

**Tabela 39. Eventos adversos emergentes do tratamento vivenciados por  $\geq 2$  indivíduos em qualquer grupo de tratamento por termo preferencial (conjunto de análise de segurança)**

<b>Termo preferido</b>	<b>WEZENLA</b> (N = 78) n (%)	<b>uestequinumabe (EUA)</b> (N = 79) n (%)	<b>uestequinumabe (UE)</b> (N = 80) n (%)
Qualquer evento adverso	22 (28.2)	18 (22.8)	29 (36.3)
Dor de cabeça	9 (11.5)	3 (3.8)	9 (11.3)
Dor orofaríngea	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)

Vômito	2 (2.6)	0	0
Prurido	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)
Dor abdominal	0	1 (1.3)	4 (5.0)
Acne	0	0	3 (3.8)
Dor nas costas	0	2 (2.5)	2 (2.5)
COVID-19	0	2 (2.5)	0
Diarréia	0	0	3 (3.8)
Epistaxe	0	0	2 (2.5)
Mialgia	0	2 (2.5)	2 (2.5)
Náusea	0	2 (2.5)	1 (1.3)
Rinorréia	0	2 (2.5)	0

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; UE = União Europeia; EUA = Estados Unidos da América

Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem múltiplos eventos sob esse termo preferido.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.2.1.1.1

No Estudo 20190232, 562 (99,8%) dos 563 indivíduos randomizados foram tratados com o produto sob investigação e foram incluídos no conjunto de análise de segurança. A extensão da exposição durante a semana 12, semana 28 e após a semana 28 para indivíduos rerandomizados que foram tratados após a rerandomização está resumida separadamente abaixo.

Um resumo geral dos eventos adversos até a semana 28 é mostrado na Tabela 40.

A maioria dos eventos adversos até a semana 28 foram de gravidade CTCAE de grau 1 ou 2. Eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram relatados em 8 (2,9%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 5 (1,8%) indivíduos no grupo de tratamento com uestequinumabe.

**Tabela 40. Resumo geral de eventos adversos até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)**

<b>Categoria de Evento Adverso</b>	<b>WEZENLA (N = 280) n (%)</b>	<b>uestequinumabe (N = 282) n (%)</b>
Qualquer evento adverso	106 (37.9)	99 (35.1)
Qualquer evento adverso de grau $\geq 3$	8 (2.9)	5 (1.8)
Qualquer evento adverso fatal	0 (0.0)	1 (0.4)
Qualquer evento adverso grave	7 (2.5)	5 (1.8)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do IP/estudo	2 (0.7)	4 (1.4)
Qualquer EOI	5 (1.8)	7 (2.5)
Qualquer evento adverso que leve ao atraso da dose <sup>a</sup>	0 (0.0)	1 (0.4)
Qualquer evento adverso do COVID-19	6 (2.1)	5 (1.8)

EOI = evento de interesse; IP = produto sob investigação

Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquela categoria.

a Um evento adverso só foi resumido como levando a um atraso na dose de IP se essa fosse a última ação tomada com o IP para o evento em questão.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.1.2 e Tabela 14-6.2.44 no Estudo 20190232 CSR

Um resumo geral dos eventos adversos após a semana 28 é apresentado na Tabela 4 para indivíduos rerandomizados.

A maioria dos eventos adversos após a semana 28 foram de gravidade CTCAE de grau 1 ou 2. Eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram relatados em 3 (1,2%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA/WEZENLA, 1 (0,9%) indivíduo no grupo de tratamento com uestequinumabe /WEZENLA e 4 (3,4%) indivíduos no grupo de tratamento com uestequinumabe/uestequinumabe

**Tabela 41. Resumo geral de eventos adversos após a semana 28 (conjunto de análise de segurança rerandomizada)**

	<b>WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)</b>	<b>uestequinumabe/ WEZENLA (N = 117) n (%)</b>	<b>uestequinumabe/ uestequinumabe (N = 116) n (%)</b>
Qualquer evento adverso	85 (34.4)	44 (37.6)	40 (34.5)
Qualquer evento adverso de grau $\geq 3$	3 (1.2)	1 (0.9)	4 (3.4)
Qualquer evento adverso fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Qualquer evento adverso grave	1 (0.4)	1 (0.9)	3 (2.6)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do estudo	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
Qualquer EOI	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.4)
Qualquer evento adverso que leve ao atraso da dose de IP <sup>a</sup>	1 (0.4)	3 (2.6)	1 (0.9)
Qualquer evento adverso do	24 (9.7)	16 (13.7)	11 (9.5)

COVID-19			
----------	--	--	--

COVID-19 = doença por coronavírus 2019; CSR = relatório de estudo clínico; EOI = evento de interesse; IP = produto sob investigação

Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquela categoria.

a Um evento adverso só foi resumido como levando a um atraso na dose de IP se essa fosse a última ação tomada com IP para o evento em questão

Fontes: Modificado da Tabela 14-6.1.3 e Tabela 14-6.2.45 no Estudo 20190232 CSR.

Os acontecimentos adversos notificados por 2% ou mais dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento até à semana 28 são apresentados por classes de sistemas de órgãos (SOC) na Tabela 42 e por termo preferido na Tabela 43 e são discutidos abaixo.

**Tabela 42. Eventos adversos ocorridos por  $\geq$  2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por classe de sistema de órgãos até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)**

<b>Classe de órgão do sistema</b>	<b>WEZENLA (N = 280) n (%)</b>	<b>ustequinumabe (N = 282) n (%)</b>
Infecções e infestações	40 (14.3)	31 (11.0)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	20 (7.1)	16 (5.7)
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais	12 (4.3)	12 (4.3)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	11 (3.9)	7 (2.5)
Problemas gastrointestinais	8 (2.9)	7 (2.5)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	8 (2.9)	9 (3.2)
Distúrbios do sistema nervoso	8 (2.9)	13 (4.6)
Distúrbios vasculares	7 (2.5)	8 (2.8)
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	6 (2.1)	2 (0.7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	5 (1.8)	6 (2.1)

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada classe de sistemas de órgãos, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem vários eventos nessa classe de sistemas de órgãos.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.3.2 no Estudo 20190232 CSR

**Tabela 43. Eventos adversos ocorridos por  $\geq$  2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por período preferencial até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)**

<b>Termo preferido</b>	<b>WEZENLA (N = 280) n (%)</b>	<b>ustequinumabe (N = 282) n (%)</b>
Hipertensão	7 (2.5)	6 (2.1)
Nasofaringite	7 (2.5)	3 (1.1)
COVID-19	6 (2.1)	5 (1.8)
Dor de cabeça	6 (2.1)	7 (2.5)
Infecção do trato respiratório superior	6 (2.1)	7 (2.5)

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquele termo preferido.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.2.2 do Estudo 20190232 CSR

Para ambos os grupos de tratamento, a maior incidência de eventos adversos ocorreu no grupo SOC de infecções e infestações (40 [14,3%] indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 31 [11,0%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe). Não houve diferenças notáveis na frequência de eventos adversos por SOC entre os grupos de tratamento.

Os acontecimentos adversos notificados por 2% ou mais dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento após a semana 28 são apresentados por SOC na Tabela 44 e por termo preferido na Tabela 45 e são discutidos abaixo.

**Tabela 44. Eventos adversos ocorridos por  $\geq$  2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por classe de sistema de órgãos – após a semana 28 (Conjunto de análise de segurança rerandomizado)**

<b>Classe de órgão do sistema</b>	<b>WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)</b>	<b>ustequinumabe/ WEZENLA (N = 117) n (%)</b>	<b>ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116) n (%)</b>
Infecções e infestações	46 (18.6)	26 (22.2)	27 (23.3)

Investigações	9 (3.6)	3 (2.6)	3 (2.6)
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais	8 (3.2)	2 (1.7)	2 (1.7)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	8 (3.2)	3 (2.6)	2 (1.7)
Problemas gastrointestinais	7 (2.8)	4 (3.4)	1 (0.9)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	6 (2.4)	3 (2.6)	2 (1.7)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	5 (2.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	5 (2.0)	3 (2.6)	3 (2.6)
Distúrbios renais e urinários	2 (0.8)	3 (2.6)	1 (0.9)
Distúrbios cardíacos	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada classe de sistema de órgãos, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem vários eventos nessa classe de sistema de órgãos.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.3.3 no Estudo 20190232 CSR

**Tabela 45. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por termo preferencial após a semana 28 (Conjunto de análise de segurança)**

Termo preferido	WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)	ustequinumabe / WEZENLA (N = 117) n (%)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116) n (%)
COVID-19	23 (9.3)	15 (12.8)	11 (9.5)
Nasofaringite	9 (3.6)	1 (0.9)	7 (6.0)
Infecção do trato respiratório superior	6 (2.4)	6 (5.1)	3 (2.6)

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem múltiplos eventos sob esse termo preferido.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.2.3 no Estudo 20190232 CSR

Para os 3 grupos de tratamento, a maior incidência de eventos adversos ocorreu no SOC de infecções e infestações (46 [18,6%] indivíduos no grupo de tratamento WEZENLA/WEZENLA, 26 [22,2%] indivíduos no grupo de tratamento ustequinumabe/WEZENLA, e 27 [23,3%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe/ustequinumabe).

Até a semana 28, a incidência de qualquer EOI nos indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA ou ustequinumabe foi semelhante (5 [1,8%] e 7 [2,5%] indivíduos, respectivamente); a incidência de eventos para cada EOI individual também foi semelhante entre os grupos de tratamento (Tabela 46).

Não foram relatadas EOIs envolvendo reações graves de hipersensibilidade sistêmica, paralisia facial, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, depressão grave, incluindo suicídio ou tromboembolismo venoso.

**Tabela 46. Resumo geral de eventos adversos de interesse até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)**

Evento Adverso de Interesse	WEZENLA (N = 280) n (%)	ustequinumabe (N = 282) n (%)	Diferença de risco (%) (95% CI) <sup>a</sup>
Qualquer evento de interesse	5 (1.8)	7 (2.5)	-0.70 (-3.49, 1.99)
Eventos cardiovasculares <sup>b</sup>	2 (0.7)	2 (0.7)	0.01 (-1.94, 1.97)
Malignidade <sup>c</sup>	2 (0.7)	2 (0.7)	0.01 (-1.94, 1.97)
Infecções graves <sup>d</sup>	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.35 (-2.26, 1.36)
Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível <sup>e</sup>	0 (0.0)	1 (0.4)	-0.35 (-2.04, 1.02)

AMQ = Consulta Amgen MedDRA; CTCAE = Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SMQ = Consulta Padronizada MedDRA; SOC = classe de sistema de órgãos

Nota: Apenas eventos adversos de interesse emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada evento adverso de interesse, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos envolvendo aquele evento adverso de interesse.

<sup>a</sup> A diferença de risco (WEZENLA – ustequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald ou limites de confiança exatos se  $n < 25$  para qualquer grupo de tratamento.

<sup>b</sup> Identificado usando o SOC de distúrbios cardíacos

<sup>c</sup> Identificado usando a estratégia de pesquisa SMQ (estreita) de malignidades

<sup>d</sup> Identificado usando o SOC de infecções e infestações para grau CTCAE ≥ 3 ou eventos adversos graves

° Identificado usando a estratégia de pesquisa AMQ (estreita) da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível  
Fonte: Modificado da Tabela 14-6.5.2

Após a semana 28, a incidência de qualquer EOI no grupo de tratamento WEZENLA/WEZENLA, no grupo de tratamento uestequinumabe/WEZENLA e no grupo de tratamento uestequinumabe/uestequinumabe foi semelhante (3 [1,0%], 0 [0,0%] e 4 [3,4%] sujeitos, respectivamente); a incidência de eventos para cada EOI individual também foi semelhante entre os grupos de tratamento.

A distribuição do tipo, frequência e gravidade das EOIs observadas após a semana 28 do estudo foram geralmente semelhantes entre os grupos de tratamento; não houve diferenças notáveis e nenhuma tendência de segurança foi observada. Estes eventos situaram-se dentro do intervalo esperado de incidência e gravidade, conforme descrito para o produto de referência uestequinumabe (Stelara USPI, 2022; Stelara SmPC, 2022).

Nenhuma EOI envolvendo reações graves de hipersensibilidade sistêmica, paralisia facial, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, RPLS, depressão grave incluindo suicídio ou tromboembolismo venoso foi relatada após a semana 28.

**Tabela 47. Resumo geral de eventos adversos de interesse após a semana 28 (Estudo 20190232 Conjunto de análise de segurança rerandomizada)**

Evento Adverso de Interesse	WEZENLA/ WEZENLA (N = 247)	uestequinumabe/ WEZENLA (N = 117)	uestequinumabe/ uestequinumabe (N = 116)	Diferença de risco (%) (95% CI) <sup>a</sup>	Diferença de risco (%) (95% CI) <sup>b</sup>
Qualquer evento de interesse	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.4)	-2.23 (-7.57, 1.03)	-3.45 (-8.59, -0.04)
Infecções graves <sup>c</sup>	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	-2.18 (-7.13, 0.37)	-2.59 (-7.47, 0.82)
Eventos cardiovasculares <sup>d</sup>	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	-2.18 (-7.13, 0.37)	-2.59 (-7.47, 0.82)
Malignidade <sup>e</sup>	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.40 (-3.04, 2.35)	- (-, -)

- = Não disponível

AMQ = Consulta Amgen MedDRA; CSR = relatório de estudo clínico; CTCAE = Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SMQ = Consulta Padronizada MedDRA; SOC = classe de sistema de órgãos

Nota: Apenas eventos adversos de interesse emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada evento adverso de interesse, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos envolvendo aquele evento adverso de interesse.

<sup>a</sup> A diferença de risco (WEZENLA/WEZENLA vs uestequinumabe/uestequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald, ou limites de confiança exatos se  $n < 25$  para qualquer tratamento.

<sup>b</sup> A diferença de risco (uestequinumabe/WEZENLA vs uestequinumabe/uestequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald, ou limites de confiança exatos se  $n < 25$  para qualquer tratamento.

<sup>c</sup> Identificado usando o SOC de infecções e infestações para grau CTCAE  $\geq 3$  ou eventos adversos graves

<sup>d</sup> Identificado usando o SOC de distúrbios cardíacos

<sup>e</sup> Identificado usando a estratégia de pesquisa SMQ (estreita) de malignidades

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.5.3 no Estudo 20190232 CSR

Não houve desequilíbrios notáveis em eventos adversos, eventos adversos de grau  $\geq 3$ , eventos adversos graves ou eventos que levaram à descontinuação do tratamento ou ao atraso da dose até a semana 28. Os resultados do período pós-semana 28 também mostram que os grupos de tratamento têm perfis de segurança semelhantes.

**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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS 1.0244.0022

Farm. Resp.: Mônica Carolina Dantas Pedrazzi – CRF-SP nº 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Dublin - Irlanda

**0800 264 0800**

**SAC**

**sacbrasil@amgen.com**



WEZ\_SOL\_45MG-90MG\_VPS\_02-2

**WEZENLA®**  
(ustequinumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.  
Pó Liofilizado para Solução injetável

130 mg – Frasco–Ampola



## WEZENLA®

ustequinumabe

### APRESENTAÇÕES

WEZENLA solução injetável de 130 mg/26 mL para infusão intravenosa em embalagem com 1 frasco-ampola.

### USO INTRAVENOSO

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 130 mg/ 26 mL mg contém:

	130 mg / 26 mL
ustequinumabe.....	5 mg/mL
Excipientes: edetato dissódico hi-hidratado, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 80, sacarose e água para injetáveis.....	q.s.

### INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

##### Doença de Crohn

WEZENLA 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

WEZENLA 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

WEZENLA é um medicamento biológico desenvolvido por comparabilidade (biossimilar). O desenvolvimento clínico do produto foi projetado para mostrar a comparabilidade entre WEZENLA e o produto originador Stelara.

##### Dados de eficácia e segurança de WEZENLA

O estudo 20190232 foi concebido como um estudo comparativo de fase 3 para demonstrar semelhança clínica entre WEZENLA e ustequinumabe em termos de eficácia, segurança e imunogenicidade em indivíduos com Ps. Um total de 563 indivíduos (281 indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 282 indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe) foram aleatorizados e 562 (99,8%) indivíduos aleatorizados foram tratados com o medicamento experimental (280 [99,6%] indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 282 [100,0%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe). Os indivíduos receberam WEZENLA ou ustequinumabe na dose de 45 mg (peso corporal basal [PC] ≤ 100 kg) ou 90 mg (PC basal > 100 kg) administrados por via subcutânea (SC), conforme especificado no regime de dosagem do estudo.

O desfecho primário de eficácia é a melhora percentual na melhora percentual do Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) desde a consulta inicial até a semana 12. A similaridade clínica do desfecho primário de eficácia foi determinada para o conjunto de análise completo (FAS) (todos os indivíduos randomizados) com escores PASI pós-base ausentes nas semanas 4 e 12 imputadas por imputação múltipla (IM).

A semelhança clínica do parâmetro de avaliação final primário foi avaliada comparando o IC de 90% bilateral da diferença média na melhora percentual no PASI desde o início até à semana 12 entre WEZENLA e ustequinumabe com uma margem de semelhança de (-10, +10). Se o IC de 90% bilateral estivesse dentro da margem de similaridade pré-especificada (-10, +10), WEZENLA e ustequinumabe eram clinicamente semelhantes (Tabela 1).

Tabela 1: Análise da Melhoria Percentual no PASI da Linha de Base até a Semana 12 (Conjunto de Análise Completa)

Visita Estatística	WEZENLA (N = 281)		ustequinumabe (N = 282)	
	Score PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base	Score PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base
Semana 12				
n	281	281	282	282

Média (DP), MI <sup>a</sup>	3,94 (4,855)	81,46 (20,058)	3,76 (4,511)	81,45 (20,004)
n	272	272	276	276
Média (DP), observada <sup>b</sup>	3,89 (4,875)	81,92 (19,872)	3,70 (4,493)	81,91 (19,611)
IC 95% da média <sup>b</sup>	(3,31; 4,47)	(79,54, 84,29)	(3,17; 4,23)	(79,58, 84,23)
Diferença entre médias <sup>c</sup>		0,14		
ICc 90%		(-2,63, 2,90)		
ICc 95%		(-3,16, 3,43)		

ANCOVA = análise de covariância; CSR = relatório de estudo clínico; IM = imputação múltipla; PASI = Índice da Gravidade da Psoríase por Área

<sup>a</sup> As estatísticas resumidas de cada visita foram derivadas com base nos dados do IM.

<sup>b</sup> As estatísticas resumidas por cada visita foram derivadas com base nos dados observados.

<sup>c</sup> Estimado usando o modelo ANCOVA ajustado para o valor PASI basal e os fatores de estratificação de uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal basal e região geográfica. A imputação múltipla foi realizada usando PROC IM em 2 etapas: a Cadeia de Markov Monte Carlo foi usada para dados com valores esporádicos ausentes para criar conjuntos de dados imputados com padrão monótono ausente. Para os conjuntos de dados resultantes, o método de regressão foi usado para gerar conjuntos de dados completos para análise final.

Os resultados das análises de sensibilidade do desfecho primário de eficácia da melhoria percentual média no PASI desde a consulta inicial até a semana 12 estão resumidos na Tabela 2. Os resultados das análises de sensibilidade foram consistentes com os resultados da análise de eficácia primária.

**Tabela 2. Análise de Sensibilidade da Melhoria Percentual no PASI da Linha de Base até a Semana 12 (Estudo 20190232).**

População Estatística	WEZENLA		ustequinumabe	
	Escore PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base	Escore PASI	Melhoria percentual no PASI da linha de base
FAS com LOCF: ANCOVA, n/N	280/281	280/281	281/282	281/282
Média (DP)	4,12 (5,139)	80,66 (21,226)	3,91 (4,882)	80,69 (22,314)
Diferença (WEZENLA – ustequinumabe) entre as médias de % de melhora da linha de base <sup>a</sup>		0,12		
IC <sup>a</sup> 90%		(-2,85, 3,10)		
IC <sup>a</sup> 95%		(-3,42, 3,67)		
Conjunto de análise por protocolo, conforme observado: ANCOVA, n/N	272/275	272/275	274/275	274/275
Média (DP)	3,89 (4,875)	81,92 (19,872)	3,70 (4,508)	81,97 (19,658)
Diferença (WEZENLA – ustequinumabe) entre as médias de % de melhora da linha de base <sup>a</sup>		0,12		
IC <sup>a</sup> 90%		(-2,64, 2,88)		
IC <sup>a</sup> 95%		(-3,17, 3,41)		
FAS, modelo misto de medidas repetidas, n/N		272/281		276/282
Média LS (SE)		81,49 (1,408)		81,11 (1,406)
Diferença (WEZENLA – ustequinumabe) entre as médias de % de melhora da LS em relação à linha de base <sup>b</sup>		0,38		
IC <sup>b</sup> 90%		(-2,71, 3,46)		
IC <sup>b</sup> 95%		(-3,30, 4,06)		
FAS com LOCF: covariáveis selecionadas em etapas, n/N		280/281		281/282
Média (DP)		80,66 (21,226)		80,69 (22,314)
Diferença (WEZENLA – ustequinumabe) entre as médias de % de melhora em relação à linha de base <sup>c</sup>		-0,01		
IC <sup>c</sup> 90%		(-2,97, 2,95)		
IC <sup>c</sup> 95%		(-3,54, 3,51)		

ANCOVA = análise de covariância; FAS = conjunto de análise completo; LOCF = última observação realizada; LS = mínimos quadrados; PASI = Índice da Gravidade da Psoríase por Área

<sup>a</sup> Estimado usando o modelo ANCOVA ajustado para o valor PASI basal e os fatores de estratificação de uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal basal e região geográfica.

<sup>b</sup> Estimado usando um modelo misto de medidas repetidas. O PASI basal, o uso biológico anterior para psoríase, o grupo de peso corporal basal, a região geográfica, a visita, o tratamento e a interação tratamento por visita foram incluídos no modelo. Uma estrutura de covariância de simetria composta foi usada.

<sup>c</sup> Estimado usando um modelo ANCOVA ajustado para covariáveis usando uma seleção de modelo gradual. Um modelo linear geral para a diferença média na melhora do PASI da linha de base até a semana 12 foi ajustado usando PROC GLM com seleção gradual das seguintes covariáveis: faixa etária, raça, sexo e duração da doença. Uma covariável com valor de  $p < 0,25$  entrou no modelo e uma covariável com valor de  $p < 0,1$  permaneceu no modelo. O escore PASI basal e os fatores de estratificação (uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal basal, região geográfica) foram forçados no modelo. O modelo ANCOVA final foi ajustado para PASI basal, uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal basal, região geográfica, duração da doença e sexo.

Os desfechos secundários de eficácia incluíram o seguinte:

- Melhoria percentual no PASI em outros momentos
- $\geq 75\%$  de melhoria na resposta PASI (PASI 75) ao longo do estudo.
- 100% de melhora na resposta PASI (PASI 100) ao longo do estudo.
- Resposta da Avaliação Global do Médico Estático (sPGA) (0/1) na semana 12 e na semana 52.

Alteração da área de superfície corporal (ASC) desde o início na semana 12 e na semana 52.

Os resultados indicam que a exposição ao produto sob investigação foi semelhante entre os grupos de tratamento nesta população de indivíduos

### Imunogenicidade

Todas as proteínas terapêuticas têm o potencial de imunogenicidade; portanto, os anticorpos antifármacos (ADA) foram avaliados no Estudo 20190230 sobre similaridade PK e no Estudo 20190232 sobre similaridade clínica comparativa. Os indivíduos em ambos os estudos foram monitorados quanto ao desenvolvimento de anticorpos anti-WEZENLA e anti-ustequinumabe usando o imunoenensaio validado de 2 níveis, que consistiu em um ensaio de triagem e um ensaio confirmatório (especificidade). As amostras positivas para anticorpos de ligação foram então testadas quanto à atividade neutralizante usando um ensaio de ligação ao alvo.

No Estudo 20190230, o desenvolvimento de ADAs de ligação e neutralização foi numericamente menor no grupo de tratamento com WEZENLA em comparação com ambos os grupos de tratamento com ustequinumabe, mas os dados mostram que as diferenças observadas não são clinicamente impactantes.

Todos os indivíduos (100%) no conjunto de análise de segurança tiveram pelo menos 1 resultado de ADA no estudo. Um indivíduo (1,3%) cada nos grupos de tratamento com WEZENLA e ustequinumabe (UE) testou positivo para ADAs de ligação pré-existentes na linha de base ou antes dela; nenhum indivíduo em qualquer grupo de tratamento testou positivo para ADAs neutralizantes pré-existentes na linha de base ou antes dela.

Dos indivíduos com um resultado pós-base através de EOS, 12 (15,4%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA, 30 (38,0%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe (EUA) e 29 (36,3%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe (UE) testaram positivo para o desenvolvimento de ADAs de ligação. Destes, os resultados foram transitórios (ou seja, resultados negativos no último momento do indivíduo testado dentro do período do estudo) para 8 (10,3%), 14 (17,7%) e 10 (12,5%) indivíduos, respectivamente. Dos indivíduos com um resultado pós-base através de EOS, 2 (2,6%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA, 10 (12,7%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe (EUA) e 6 (7,5%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe (UE) testaram positivo para o desenvolvimento de ADAs neutralizantes. Desses, os resultados foram transitórios (ou seja, resultados negativos no último ponto de tempo do indivíduo testado dentro do período do estudo) para 0, 1 (1,3%) e 0 indivíduos, respectivamente.

Dos 2 indivíduos que testaram positivo para ADAs de ligação pré-existentes na ou antes da linha de base, o indivíduo no grupo de tratamento com WEZENLA testou positivo para anticorpos aumentados pelo tratamento (ou seja, anticorpo de ligação positivo na linha de base com um aumento  $\geq 4x$  na magnitude pós-linha de base) no dia 11; anticorpos aumentados pelo tratamento não foram detectados no indivíduo no grupo de tratamento com ustequinumabe (UE) no EOS.

No Estudo 20190232, o desenvolvimento de ADAs de ligação e neutralização foi numericamente menor no grupo de tratamento com WEZENLA em comparação com o grupo de tratamento com ustequinumabe até a semana 28, mas os dados mostram que as diferenças observadas não são clinicamente impactantes.

Até a semana 28, todos os indivíduos (100%) tiveram pelo menos 1 resultado de ADA no estudo. Um total de 18 (6,5%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 8 (2,9%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe testaram positivo para ADAs de ligação pré-existentes no início do estudo; 1 (0,4%) indivíduo no grupo de tratamento com WEZENLA testou positivo para ADAs neutralizantes no início do estudo.

Até a semana 28, 279 (99,6%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 280 (99,3%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe tiveram um resultado pós-base. Dos indivíduos com um resultado pós-basal até a semana 28, 52 (18,6%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 104 (37,1%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe testaram positivo para o desenvolvimento de ADAs de ligação. Destes, os resultados foram transitórios (ou seja, resultado negativo no último momento do indivíduo testado dentro do período do estudo) para 24 (8,6%) e 50 (17,9%) indivíduos, respectivamente. Dos indivíduos com um resultado pós-base até a semana 28, 24 (8,6%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 50 (17,9%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe testaram positivo para o desenvolvimento de ADAs neutralizantes. Desses, os resultados foram transitórios (ou seja, resultado negativo no último momento do indivíduo testado dentro do período do estudo) para 3 (1,1%) e 6 (2,1%) indivíduos, respectivamente.

Dos indivíduos com um resultado pós-basal até a semana 28, 1 (0,4%) indivíduo no grupo de tratamento com WEZENLA e 2 (0,7%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe testaram positivo para ADAs potencializados pelo tratamento (ou seja, anticorpo de ligação positivo na linha de base com um aumento  $\geq 4x$  na magnitude pós-basal). No geral, o desenvolvimento de ADAs de ligação e neutralização foi numericamente menor no grupo de tratamento com WEZENLA em comparação com o grupo de tratamento com ustequinumabe, mas os dados mostram que as diferenças observadas não são clinicamente impactantes.

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do método de teste e podem ser influenciados por vários fatores, incluindo manuseio de amostras, tempo de coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para o WEZENLA com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

### Eficácia e Segurança Stelara

- **Eficácia Clínica em Doença de Crohn**

A segurança e a eficácia do ustequinumabe 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  $\geq$  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 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 1). 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 3: 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%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Resposta clínica (100 pontos), Semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Resposta clínica (100 pontos), Semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Resposta 70 pontos, Semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Resposta 70 pontos, Semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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 seringa pré-preenchida].

Proporções significativamente maiores de pacientes mantiveram resposta e remissão clínica nos grupos tratados com ustequinumabe comparados ao placebo na Semana 44 (Tabela 4).

**Tabela 4: Manutenção da resposta e remissão clínica no estudo IM-UNITI (Semana 44; 52 semanas do início da dose de indução)**

	Placebo* N=131 <sup>1</sup>	90 mg ustequinumabe a cada 8 semanas N=128 <sup>1</sup>	90 mg ustequinumabe a cada 12 semanas N=129 <sup>1</sup>
Remissão clínica	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Resposta clínica	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Remissão clínica livre de corticosteroide	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>

Remissão clínica nos pacientes:			
em remissão no início do tratamento de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
que falharam ao tratamento convencional, mas não ao tratamento anti-TNF-alfa	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
que são virgens de tratamento com anti-TNF-alfa	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
que entraram no estudo CRDS 3001 <sup>2</sup>	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			
<sup>1</sup> Pacientes que atingiram resposta clínica de 100 pontos com ustekinumabe no início da terapia de manutenção			
<sup>2</sup> Pacientes que são refratários/intolerantes a anti-TNF-alfa			
<sup>a</sup> p < 0,01			
<sup>b</sup> p < 0,05			
<sup>c</sup> 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 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 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 fistula

Em um subgrupo de pacientes com fistulas de drenagem no basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de pacientes tratados com ustekinumabe obtiveram uma resposta à fistula ao longo de 44 semanas (definido como redução  $\geq$  50% do momento basal do estudo de indução no número de fistulas 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 UNIFI-1 e na UNIFI-2 e pontuação resumida do Componente Físico (PSC) na UNIFI-2, quando comparado ao placebo. Estas melhoras foram, geralmente, mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe no estudo UNIFI-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 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  $\geq 2$ ). 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 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 ustequinumabe apresentou remissão clínica na Semana 8 em comparação com placebo (Tabela 5). 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 a dosagem definida é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

**Tabela 5:** Resumo dos principais desfechos de eficácia do UNIFI-I (Semana 8)

	<b>Placebo N=319</b>	<b>Dose recomendada de ustequinumabe<sup>£</sup> N=322</b>
Remissão clínica*	5%	16% <sup>a</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) <sup>c</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico <sup>¥</sup>	1% (2/161)	13% (21/166) <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	0% (0/47)	10% (6/58) <sup>f</sup>
Resposta clínica <sup>§</sup>	31%	62% <sup>a</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico <sup>¥</sup>	27% (44/161)	57% (95/166) <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	28% (13/47)	52% (30/58) <sup>c</sup>
Cicatrização da Mucosa <sup>†</sup>	14%	27% <sup>a</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) <sup>c</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico	7% (11/161)	21% (35/166) <sup>b</sup>
Remissão de sintomas <sup>‡</sup>	23%	45% <sup>b</sup>
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados <sup>‡</sup>	8%	21% <sup>b</sup>

<sup>‡</sup> 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  $\leq 2$  pontos, com nenhum subescore individual  $> 1$ .

<sup>§</sup> Resposta clínica é definida como uma diminuição da linha de base no Escore de Mayo em  $\geq 30\%$  e  $\geq 3$  pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal  $\geq 1$  ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

<sup>¶</sup> Um antagonista TNF $\alpha$  e/ou vedolizumabe.

<sup>†</sup> Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.

<sup>‡</sup> 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.

<sup>‡</sup> 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.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ .

<sup>b</sup> Nominalmente significativo ( $p < 0,001$ ).

<sup>c</sup> 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 ustequinumabe em comparação com o grupo placebo na Semana 44 (ver Tabela 6).

<b>Tabela 6: Resumo das Principais Medidas de Eficácia na UNIFI-M (Semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)</b>			
	<b>Placebo* N = 175</b>	<b>90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas N = 176</b>	<b>90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas N = 172</b>
Remissão clínica**	24%	44% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) <sup>d</sup>	49% (50/102) <sup>d</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico <sup>¶</sup>	17% (15/88)	40% (36/91) <sup>c</sup>	23% (16/70) <sup>d</sup>
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	15% (4/27)	33% (7/21) <sup>c</sup>	23% (5/22) <sup>c</sup>
Manutenção da Resposta Clínica até a semana 44 <sup>§</sup>	45%	71% <sup>a</sup>	68% <sup>a</sup>
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) <sup>c</sup>	77% (78/102) <sup>c</sup>
Em pacientes que falharam à terapia com biológico <sup>¶</sup>	39% (34/88)	65% (59/91) <sup>a</sup>	56% (39/70) <sup>b</sup>
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	41% (11/27)	67% (14/21) <sup>c</sup>	50% (11/22) <sup>c</sup>
Cicatrização da Mucosa <sup>†</sup>	29%	51% <sup>a</sup>	44% <sup>b</sup>
Manutenção da Remissão Clínica até a semana 44 <sup>‡</sup>	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) <sup>c</sup>
Remissão Clínica livre de corticosteroides <sup>c</sup>	23%	42% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Remissão Sustentada <sup>‡</sup>	35%	57% <sup>c</sup>	48% <sup>d</sup>
Remissão Sintomática <sup>‡</sup>	45%	68% <sup>c</sup>	62% <sup>d</sup>
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados <sup>‡</sup>	28%	48% <sup>c</sup>	41% <sup>d</sup>

\* Após resposta ao ustequinumabe IV.

\*\* Remissão clínica definida como Escore de Mayo  $\leq 2$  pontos, com nenhum subescore individual  $> 1$ .

§ Resposta clínica é definida como a diminuição da linha de base no Escore de Mayo em  $\geq 30\%$  e  $\geq 3$  pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal  $\geq 1$  ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

¶ Um antagonista TNF $\alpha$  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  $\geq 80\%$  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.

<sup>a</sup>  $p < 0.001$ .

<sup>b</sup>  $p < 0.05$ .

<sup>c</sup> Nominalmente significativo ( $p < 0.001$ ).

<sup>d</sup> 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 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 ustequinumabe 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 ustequinumabe 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 ustequinumabe 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 ustequinumabe (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**

Ustekinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1kappa completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. Ustekinumabe 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. Ustekinumabe não se liga à IL-12 nem à

IL-23 pré-ligada aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que ustequinumabe 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 $\gamma$ ). 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 $\gamma$  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 $\gamma$  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, ustequinumabe 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.

#### Dados farmacocinéticos de WEZENLA

A farmacocinética (PK) do **WEZENLA** é semelhante à do Stelara (ustequinumabe). O estudo 20190230 foi conduzido para avaliar a farmacocinética (PK) de dose única, segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de **WEZENLA** em comparação com ustequinumabe licenciado nos EUA (ustequinumabe [US]) e ustequinumabe aprovado na União Europeia (UE) (ustequinumabe [EU]) em indivíduos saudáveis.

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, de dose única, de 3 braços, de grupo paralelo para avaliar a similaridade farmacocinética (PK) de **WEZENLA** em comparação com ustequinumabe licenciado nos Estados Unidos (EUA) (ustequinumabe [US]) e ustequinumabe aprovado na União Europeia (UE) (ustequinumabe [EU]) em indivíduos adultos saudáveis. Os indivíduos foram randomizados em uma razão de 1:1:1 para receber uma única injeção subcutânea de 90 mg de **WEZENLA**, ustequinumabe (EUA) ou ustequinumabe (UE). 238 indivíduos foram randomizados da seguinte forma: 79 no grupo de tratamento com **WEZENLA**, 79 no grupo de tratamento com ustequinumabe [EUA] e 80 no grupo de tratamento com ustequinumabe [UE].

O objetivo principal do estudo foi determinar a semelhança farmacocinética de **WEZENLA** (injeção subcutânea [SC] de 90 mg) em comparação com ustequinumabe (EUA) e ustequinumabe (UE), avaliada principalmente pela área sob a curva concentração-tempo (AUC) do tempo 0 extrapolado ao infinito (AUC<sub>inf</sub>) e concentração sérica máxima (C<sub>máx</sub>) observada em indivíduos adultos saudáveis.

O objetivo secundário foi determinar a semelhança farmacocinética do ustequinumabe (EUA) em comparação com o ustequinumabe (UE) e determinar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade do **WEZENLA** em indivíduos adultos saudáveis em comparação com o ustequinumabe (EUA) e o ustequinumabe (UE).

Os desfechos farmacocinéticos primários foram os parâmetros farmacocinéticos AUC<sub>inf</sub> e C<sub>máx</sub>.

Os desfechos farmacocinéticos secundários incluíram o seguinte:

- AUC do tempo 0 até a última concentração quantificável (AUC<sub>last</sub>)
- tempo em que a C<sub>máx</sub> é observada (T<sub>máx</sub>)
- meia-vida de eliminação terminal (t<sub>1/2</sub>)
- folga aparente (CL/F)
- tempo médio de residência (MRT)

Para as comparações de **WEZENLA** com ustequinumabe (EUA), **WEZENLA** com ustequinumabe (UE) e ustequinumabe (EUA) com ustequinumabe (UE), as estimativas pontuais e os ICs de 90% dos GMRs foram totalmente contidos dentro da margem pré-especificada de 0,8 a 1,25 para ambos os desfechos farmacocinéticos primários (AUC<sub>inf</sub> e C<sub>máx</sub>) e o desfecho farmacocinético secundário de AUC<sub>last</sub> para o conjunto de análise de parâmetros farmacocinéticos. Portanto, foi demonstrada semelhança farmacocinética entre **WEZENLA** e ustequinumabe (EUA), **WEZENLA** e ustequinumabe (UE) e ustequinumabe (EUA) e ustequinumabe (UE).

#### Tabela 7. Resumo da Avaliação Estatística dos Parâmetros PK (ANCOVA com Peso da Linha de Base) (Conjunto de Análise de Parâmetros PK)

Tratamento e Comparação	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL) Média Geométrica LS [n]	C <sub>máx</sub> (ng/mL) Média Geométrica LS [n]	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL) Média Geométrica LS [n]
<b>WEZENLA</b>	10783692.1 [76]	11419,0 [78]	10137829,7 [78]
ustequinumabe (EUA)	10651782,5 [76]	11384,9 [79]	9975870,4 [79]
ustequinumabe (UE)	11482547,0 [77]	12081,5 [80]	10752507,0 [80]
Razão de Médias Geométricas LS (IC 90%)			
<b>WEZENLA vs ustequinumabe (EUA)</b>	1,0124 (0,9289; 1,1034)	1,0030 (0,9314, 1,0801)	1,0162 (0,9358; 1,1035)
<b>WEZENLA vs ustequinumabe (UE)</b>	0,9391 (0,8620, 1,0232)	0,9452 (0,8779; 1,0175)	0,9428 (0,8685, 1,0235)
ustequinumabe (EUA) vs ustequinumabe (UE)	0,9276 (0,8514, 1,0107)	0,9423 (0,8755; 1,0143)	0,9278 (0,8549, 1,0069)

ANCOVA = análise de covariância; AUC<sub>inf</sub> = área sob a curva concentração-tempo do tempo 0 extrapolado até o infinito; AUC<sub>last</sub> = área sob a curva concentração-tempo do tempo 0 até a última concentração quantificável; C<sub>máx</sub> = concentração sérica máxima observada; UE = União Europeia; LS = mínimos quadrados; PK = farmacocinética; EUA = Estados Unidos.

Observação: A média geométrica do LS, a razão das médias geométricas do LS e o IC de 90% foram estimados com base no modelo ANCOVA com um efeito fixo para o tratamento e ajuste para o peso basal.

O Estudo 20190232 foi um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por ativo em indivíduos adultos com Ps moderada a grave. Os indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber **WEZENLA** ou ustequinumabe. Os indivíduos receberam **WEZENLA** ou ustequinumabe na dose de 45 mg (peso corporal basal [BW] ≤ 100 kg) ou 90 mg (BW basal > 100 kg) administrados por via subcutânea (SC) no dia 1 (semana 0), semana 4 e semana 16. Um total de 563 indivíduos (281 indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 282 indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe) foram randomizados no Estudo 20190232.

A randomização foi estratificada com base no uso biológico anterior para psoríase (sim vs não), grupo BW basal (≤ 100 kg vs > 100 kg) e região geográfica (América do Norte vs Europa). As concentrações séricas de **WEZENLA** e ustequinumabe da amostragem de PK foram resumidas descritivamente para cada visita até a semana 28 para o conjunto de análise de segurança e após a semana 28 para o conjunto de análise de segurança rerandomizado e os indivíduos cuja dose se intensificou. Diagramas de caixa para concentrações mínimas de **WEZENLA** sérico e ustequinumabe foram gerados para cada visita até a semana 28 para o conjunto de análise de segurança e após a semana 28 para o conjunto de análise de segurança rerandomizado e os indivíduos cuja dose se intensificou.

Da linha de base até a semana 28, as médias geométricas de LS das concentrações séricas mínimas foram semelhantes entre os grupos de tratamento com **WEZENLA** e ustequinumabe (Tabela 7). Um gráfico de caixa de concentrações mínimas por visita até a semana 28 é fornecido na Figura 8.

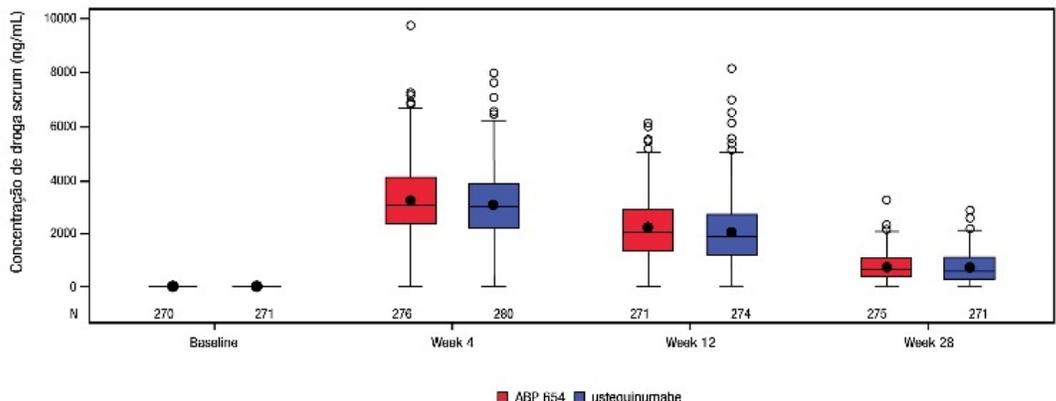
**Tabela 8. Resumo das Concentrações Mínimas Farmacocinéticas (ng/mL) – até a semana 28 (Conjunto de Análise de Segurança)**

Visita Estatística	<b>WEZENLA</b> (N = 280)	ustequinumabe (N = 282)
Semana 4		
m	273	271
Média geométrica LS	2942.53	2727.13
Razão da média geométrica LS ( <b>WEZENLA</b> /ustequinumabe)	1.0790	
IC 90% para a razão da média geométrica LS	(0,9900, 1,1760)	
Semana 12		
m	267	266
Média geométrica LS	1870.72	1628.28
Razão da média geométrica LS ( <b>WEZENLA</b> /ustequinumabe)	1.1489	
IC 90% para a razão da média geométrica LS	(1,0351, 1,2752)	
Semana 28		
m	267	254
Média geométrica LS	608.38	539.67
Razão da média geométrica LS ( <b>WEZENLA</b> /ustequinumabe)	1.1273	
IC 90% para a razão da média geométrica LS	(1,0022, 1,2680)	

ANCOVA = análise de covariância; LS = mínimos quadrados; m = número de indivíduos com uma concentração diferente de zero.

Observação: O limite inferior de quantificação foi < 20,0 ng/mL. As concentrações farmacocinéticas abaixo do limite inferior de quantificação receberam um valor de 0 e foram excluídas dos cálculos da média geométrica LS, razão da média geométrica e IC de 90% (calculado apenas se m ≥ 5). A média geométrica da LS, a razão das médias geométricas LS e o IC de 90% foram estimados com base no modelo ANCOVA ajustado para os fatores de estratificação reais de uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal de linha de base e região geográfica.

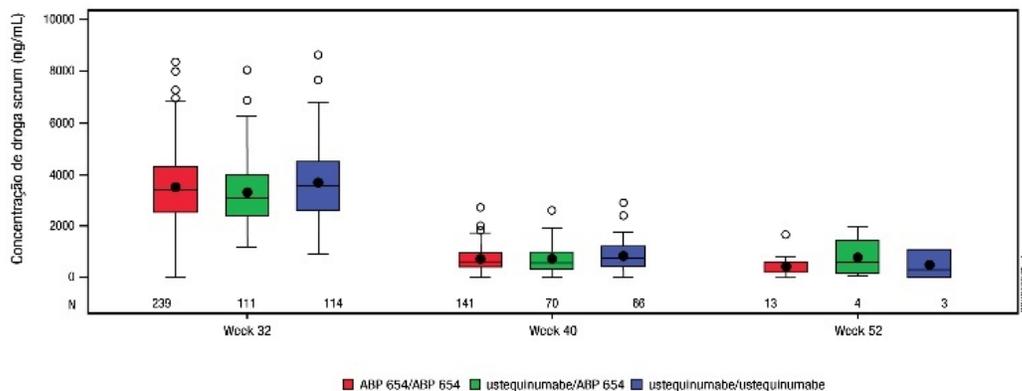
**Figura 1. Gráfico de Caixa de Concentrações Mínimas por Visita – Até a Semana 28.**



CSR = relatório de estudo clínico; IQR = intervalo interquartil; Q1 = 1º quartil; Q3 = 3º quartil.

Observação: O círculo sólido no interior da caixa = mediana; a linha horizontal no interior da caixa = Q1; margem superior da caixa = Q3; linha para o valor mais alto abaixo do limite superior  $(1,5 \times IQR) + Q3$ ; linha para o valor mais baixo acima do limite inferior  $Q1 - (1,5 \times IQR)$ ; círculo = outliers.

**Figura 2. Gráfico de Caixa de Concentrações por Visita – Pós Semana 28.**



IQR = intervalo interquartil; Q1 = 1º quartil; Q3 = 3º quartil.

Observação: O círculo sólido no interior da caixa = mediana; a linha horizontal no interior da caixa = Q1; margem superior da caixa = Q3; linha para o valor mais alto abaixo do limite superior  $(1,5 \times IQR) + Q3$ ; linha para o valor mais baixo acima do limite inferior  $Q1 - (1,5 \times IQR)$ ; círculo = outliers.

Um resumo das concentrações de PK é fornecido após a semana 28 para indivíduos rerandomizados na Tabela 14. As médias geométricas de LS das concentrações séricas mínimas foram semelhantes entre os grupos de tratamento na semana 32, semana 40 e semana 52 pontos de tempo. Um gráfico de caixa de concentrações por visita após a semana 28 para indivíduos rerandomizados é fornecido na Figura 9.

**Tabela 9. Resumo das Concentrações Farmacocinéticas (ng/mL) – Pós Semana 28**

Visita Estatística	WEZENLA / WEZENLA (N = 247)	ustequinumabe/ WEZENLA (N = 117)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116)
Semana 32			
M	239	111	114
Média geométrica LS	3187.09	3063.98	3464.74
A razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	0.9199	0.8843	
IC 90% para a razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	(0,8398, 1,0075)	(0,7949, 0,9838)	
Semana 40			
M	236	112	110
Média geométrica LS	635.14	529.65	635.77
A razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	0.9990	0.8331	
IC 90% para a razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	(0,8650, 1,1537)	(0,7048, 0,9848)	
Semana 52			
M	239	112	109
Média geométrica LS	649.80	562.08	664.12
A razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	0.9784	0.8463	
IC 90% para a razão de LS geométrico significa <sup>a</sup>	(0,8481, 1,1288)	(0,7168, 0,9993)	

- = Indisponível

ANCOVA = análise de covariância; CSR = relatório de estudo clínico; LS = mínimos quadrados; m = número de indivíduos com uma concentração diferente de zero

Observação: O limite inferior de quantificação foi < 20,0 ng/mL. As concentrações farmacocinéticas abaixo do limite inferior de quantificação receberam um valor de 0 e foram excluídas dos cálculos da média geométrica LS, razão da média geométrica e IC de 90% (calculado apenas se  $m \geq 5$ ). A média geométrica da LS, a razão das médias geométricas da LS e o IC de 90% foram estimados com base no modelo ANCOVA ajustado para os fatores de estratificação reais de uso biológico anterior para psoríase, grupo de peso corporal de linha de base e região geográfica.

<sup>a</sup> Para os grupos de tratamento WEZENLA/WEZENLA e ustequinumabe/WEZENLA, a razão de médias LS geométricas foi calculada comparando WEZENLA/WEZENLA vs ustequinumabe/ustequinumabe e ustequinumabe/WEZENLA vs ustequinumabe/ustequinumabe, respectivamente.

#### Efeitos farmacodinâmicos Stelara

O tratamento com Stelara 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, Stelara 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 Stelara 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, Stelara 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 Stelara.

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 Stelara resultou em um decréscimo significativo nos marcadores inflamatórios incluindo proteína C reativa (CRP) e a calprotectina fecal. Reduções séricas de IFN $\gamma$  e IL-17A, os quais são regulados pelas citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, foram observadas e mantidas em pacientes tratados com Stelara 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 Stelara, 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 Stelara 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 Stelara e os pacientes do grupo controle.

#### Propriedades Farmacocinéticas Stelara

##### Absorção

O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima ( $t_{máx}$ ) foi de 8,5 dias após administração subcutânea única de 90 mg em indivíduos saudáveis. Os valores medianos de  $t_{máx}$  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 usteqinumabe 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 usteqinumabe 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 usteqinumabe, 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 usteqinumabe 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 usteqinumabe 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 usteqinumabe, 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 usteqinumabe ( $C_{\text{máx}}$  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 usteqinumabe 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 usteqinumabe 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 usteqinumabe 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 usteqinumabe foi administrada a cada 8 ou 12 semanas. A concentração de usteqinumabe no estado de equilíbrio foi alcançada no início da segunda dose da manutenção. Não houve acúmulo aparente na concentração sérica do usteqinumabe 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 usteqinumabe no vale no estado de equilíbrio resultantes de usteqinumabe 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 usteqinumabe 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 usteqinumabe 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 usteqinumabe e acompanhado à 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 usteqinumabe 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 (≤ 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 (≤ 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.

- 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 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 de ustequinumabe 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 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**

### **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 ustequinumabe foi geralmente comparável entre os pacientes asiáticos e não-asiáticos com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerativa.

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

## **Dados de Segurança Pré-Clínica**

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em macacos cynomolgus, 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 ustequinumabe, 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 ustequinumabe sobre o comportamento de acasalamento, parâmetros espermáticos ou concentrações séricas dos hormônios masculinos após administração subcutânea duas vezes por semana do ustequinumabe 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 ustequinumabe 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**

Ustequinumabe 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.

Ustequinumabe 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 ustequinumabe, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. Ustequinumabe não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração do ustequinumabe. 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**

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

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 de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com ustequinumabe.

Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas com microrganismos vivos em pacientes recebendo ustequinumabe. Aconselha-se precaução ao administrar algumas vacinas de microrganismos vivos 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 ustequinumabe podem receber vacinas inativadas ou de microrganismos não vivos.

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

### **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 ustequinumabe 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 ustequinumabe ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

### **Exposição infantil *in utero***

Para bebês expostos *in utero* ao ustequinumabe, é recomendado um período de espera de seis meses após o nascimento antes da administração de vacinas de organismos vivos atenuados. A administração de vacinas de organismos vivos atenuados antes dos 6 meses de idade pode ser considerada se a administração de ustequinumabe foi limitada ao primeiro trimestre de gravidez quando o transporte placentário é mínimo, ou os níveis séricos de ustequinumabe forem indetectáveis no lactente, ou o benefício da vacinação supera claramente o risco teórico de administração de vacinas de organismos vivos atenuados ao lactente (vide “**5. Advertências e Precauções**”, “**Gravidez, Lactação e Fertilidade**”).

### **Imunoterapia**

Ustequinumabe não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. 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**

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

#### **Pacientes Idosos**

Dos 6709 doentes expostos a ustequinumabe, um total de 340 tinha 65 anos ou mais (183 doentes com psoríase, 65 doentes com artrite psoriásica e 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**

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  $C_{max}$  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 6 mg/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 **WEZENLA** 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 ustequinumabe durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

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

#### **Lactação**

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

#### **Fertilidade**

O efeito de ustequinumabe 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 **WEZENLA** 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.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

**Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

## 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). 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 microrganismos vivos não devem ser administradas concomitantemente ao **WEZENLA**. São fornecidas recomendações para bebês expostos ao ustequinumabe in utero (vide “**5. Advertências e Precauções**”, “**Gravidez, Lactação e Fertilidade**”).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**WEZENLA** deve ser refrigerado de 2 a 8 °C e protegido da luz. Mantenha o produto na embalagem original para proteger da luz até o momento da utilização. Não congele. Não agite.

Prazo de validade do medicamento em frasco-ampola: 30 meses

Se necessário, a solução para perfusão intravenosa diluída de **WEZENLA** pode ser conservada até 8 horas à temperatura ambiente. Não congele. Elimine qualquer porção não utilizada da solução para perfusão.

O medicamento é fornecido em um frasco como uma solução estéril, de uso único, livre de conservantes, límpida a opalescente, incolor a amarelo claro para diluição antes da infusão intravenosa.

A solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas ou descoloração antes da administração. A solução é límpida a opalescente, incolor a amarelo claro. O medicamento não deve ser usado se a solução estiver descolorida ou turva, ou se partículas estranhas estiverem presentes.

**Número do lote e datas de fabricação e prazo de validade: ver embalagem.**

**Não utilize este medicamento com o prazo de validade vencido. Mantenha-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe a aparência do medicamento.**

**Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance das crianças.**

**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.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

A solução para infusão de **WEZENLA** 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 **WEZENLA** 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 **WEZENLA** 130 mg como especificado na Tabela 10.

Tabela 10: Dose inicial intravenosa de WEZENLA		
Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	Dose Recomendada <sup>(a)</sup>	Número de frasco-ampola de 130 mg de WEZENLA
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4
<sup>(a)</sup> 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 Stelara solução injetável em seringa pré-preenchida (uso subcutâneo).

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

Se o tratamento para a doença de Crohn 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

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

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

A solução de **WEZENLA** 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 **WEZENLA** necessários com base no peso corpóreo do paciente (vide Tabela 10). Cada 26 mL do frasco-ampola de **WEZENLA** contém 130 mg de ustequinumabe.
- 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 **WEZENLA** a ser adicionado (descartar 26 mL de cloreto de sódio para cada frasco-ampola de **WEZENLA** necessário, para 2 frascos descartar 52 mL, para 3 frascos descartar 78 mL, para 4 frascos descartar 104 mL).
- 3) Retirar 26 mL de **WEZENLA** 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. De acordo com estudos de estabilidade, após diluição em bolsa de infusão com diluente salino 0,9% e 0,45%, **WEZENLA** é estável por um período de até 8 horas a 25°C.
- 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 **WEZENLA** 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 ustequinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com ustequinumabe 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 Stelara em 14 estudos fase 2 e fase 3, em 6709 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, 1749 pacientes com doença de Crohn e 825 com colite ulcerativa nos estudos UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao Stelara apresentada na tabela a seguir.

Exposição	Número de pacientes
6 meses	4577 <sup>a</sup>
1 ano	3253 <sup>a</sup>
≥ 4 anos	1482 <sup>b</sup>
≥ 5 anos	838 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.

<sup>b</sup> Número de pacientes com psoríase.

As reações adversas mais comuns (> 5%) nos períodos controlados dos estudos clínicos de todas as indicações de Stelara foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de Stelara 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 ( $\geq 1/100$ 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 gastrointestinais: 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 Stelara 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 Stelara 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 Stelara (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 uma exposição de 11581 pacientes-anos em 6709 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,0 ano; sendo 1,1 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 1,0 ano para estudos de colite ulcerativa. A taxa de infecção foi de 0,91 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com Stelara. A taxa de infecções graves foi de 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com Stelara (199 infecções graves em 11581 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 Stelara (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 Stelara (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 11561 pacientes-anos de exposição em 6709 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,0 ano; sendo 1,1 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 1,0 ano para estudos de colite ulcerativa. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 62 pacientes de 11561 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,54 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com Stelara). A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com Stelara foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,93 (intervalo de confiança de 95%: 0,71-1,20), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, colo-retal, melanoma e de mama. A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,49 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com Stelara (56 pacientes de 11545 pacientes-anos de acompanhamento). 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 Stelara, 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 Stelara 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 Stelara 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 Stelara desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustequinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impede 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 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 $< 1/1000$ ):

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.

### Eventos adversos dos estudos de WEZENLA

Os eventos adversos foram determinados com base nos dados do Estudo 20190230 (um estudo randomizado, duplo-cego, de dose única, de 3 braços, de grupos paralelos para determinar a equivalência farmacocinética (PK) de WEZENLA e ustequinumabe (Stelara) em indivíduos adultos saudáveis), e do Estudo 20190232 (um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por ativo que avalia a eficácia, segurança e imunogenicidade de WEZENLA em comparação com ustequinumabe em indivíduos adultos com psoríase em placas moderada a grave).

No Estudo 20190230, todos os 237 indivíduos no conjunto de análise de segurança receberam uma única injeção subcutânea (SC) de 90 mg de WEZENLA, ustequinumabe (EUA) ou ustequinumabe (UE). A exposição ao produto experimental foi semelhante entre os grupos de tratamento, tornando possível determinar a similaridade farmacocinética entre os tratamentos.

A frequência, o tipo e a gravidade dos acontecimentos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento, sem diferenças clinicamente significativas e foram consistentes com o perfil de segurança do ustequinumabe.

Um resumo geral dos eventos adversos no Estudo 20190230 é apresentado na Tabela 12.

**Tabela 12. Resumo Geral de Eventos Adversos (Conjunto de Análise de Segurança)**

	<b>WEZENLA (N = 78) n (%)</b>	<b>ustequinumabe (EUA) (N = 79) n (%)</b>	<b>ustequinumabe (UE) (N = 80) n (%)</b>
Qualquer evento adverso	22 (28.2)	18 (22.8)	29 (36.3)
Qualquer evento adverso de grau $\geq 3$	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Qualquer evento adverso fatal	0	0	0
Qualquer evento adverso grave	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do estudo	0	0	0
Qualquer evento adverso de interesse	0	1 (1.3)	1 (1.3)

EU = União Europeia; US = Estados Unidos da América.

Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que apresentassem múltiplos eventos adversos nessa categoria. Fonte: Modificado da Tabela 14-6.1.

Os acontecimentos adversos notificados por 2 ou mais indivíduos em qualquer grupo de tratamento são apresentados por termo preferido na Tabela 13.

**Tabela 13. Eventos adversos emergentes do tratamento vivenciados por  $\geq 2$  indivíduos em qualquer grupo de tratamento por termo preferencial (conjunto de análise de segurança)**

Termo preferido	WEZENLA (N = 78) n (%)	ustequinumabe (EUA) (N = 79) n (%)	ustequinumabe (UE) (N = 80) n (%)
Qualquer evento adverso	22 (28.2)	18 (22.8)	29 (36.3)
Dor de cabeça	9 (11.5)	3 (3.8)	9 (11.3)
Dor orofaríngea	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
Vômito	2 (2.6)	0	0
Prurido	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)
Dor abdominal	0	1 (1.3)	4 (5.0)
Acne	0	0	3 (3.8)
Dor nas costas	0	2 (2.5)	2 (2.5)
COVID-19	0	2 (2.5)	0
Diarréia	0	0	3 (3.8)
Epistaxe	0	0	2 (2.5)
Mialgia	0	2 (2.5)	2 (2.5)
Náusea	0	2 (2.5)	1 (1.3)
Rinorréia	0	2 (2.5)	0

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; UE = União Europeia; EUA = Estados Unidos da América.

Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem múltiplos eventos sob esse termo preferido.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.2.1.1.1

No Estudo 20190232, 562 (99,8%) dos 563 indivíduos randomizados foram tratados com o produto sob investigação e foram incluídos no conjunto de análise de segurança. A extensão da exposição durante a semana 12, semana 28 e após a semana 28 para indivíduos rerandomizados que foram tratados após a rerandomização está resumida separadamente abaixo.

Um resumo geral dos eventos adversos até a semana 28 é mostrado na Tabela 14.

A maioria dos eventos adversos até a semana 28 foram de gravidade CTCAE de grau 1 ou 2. Eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram relatados em 8 (2,9%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 5 (1,8%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe.

**Tabela 14. Resumo geral de eventos adversos até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)**

Categoria de Evento Adverso	WEZENLA (N = 280) n (%)	ustequinumabe (N = 282) n (%)
Qualquer evento adverso	106 (37.9)	99 (35.1)
Qualquer evento adverso de grau $\geq 3$	8 (2.9)	5 (1.8)
Qualquer evento adverso fatal	0 (0.0)	1 (0.4)
Qualquer evento adverso grave	7 (2.5)	5 (1.8)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do IP/estudo	2 (0.7)	4 (1.4)
Qualquer EOI	5 (1.8)	7 (2.5)
Qualquer evento adverso que leve ao atraso da dose <sup>a</sup>	0 (0.0)	1 (0.4)
Qualquer evento adverso do COVID-19	6 (2.1)	5 (1.8)

EOI = evento de interesse; IP = produto sob investigação.

Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquela categoria.

<sup>a</sup> Um evento adverso só foi resumido como levando a um atraso na dose de IP se essa fosse a última ação tomada com o IP para o evento em questão.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.1.2 e Tabela 14-6.2.44 no Estudo 20190232 CSR.

Um resumo geral dos eventos adversos após a semana 28 é apresentado na Tabela 4 para indivíduos rerandomizados.

A maioria dos eventos adversos após a semana 28 foram de gravidade CTCAE de grau 1 ou 2. Eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram relatados em 3 (1,2%) indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA/WEZENLA, 1 (0,9%) indivíduo no grupo de tratamento com ustequinumabe/WEZENLA e 4 (3,4%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe/ustequinumabe.

**Tabela 15. Resumo geral de eventos adversos após a semana 28 (conjunto de análise de segurança rerandomizada).**

	WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)	ustequinumabe/ WEZENLA (N = 117) n (%)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116) n (%)
Qualquer evento adverso	85 (34.4)	44 (37.6)	40 (34.5)
Qualquer evento adverso de grau	3 (1.2)	1 (0.9)	4 (3.4)

≥ 3			
Qualquer evento adverso fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Qualquer evento adverso grave	1 (0.4)	1 (0.9)	3 (2.6)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do estudo	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
Qualquer EOI	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.4)
Qualquer evento adverso que leve ao atraso da dose de IP <sup>a</sup>	1 (0.4)	3 (2.6)	1 (0.9)
Qualquer evento adverso do COVID-19	24 (9.7)	16 (13.7)	11 (9.5)

COVID-19 = doença por coronavírus 2019; CSR = relatório de estudo clínico; EOI = evento de interesse; IP = produto sob investigação.

Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquela categoria.

<sup>a</sup> Um evento adverso só foi resumido como levando a um atraso na dose de IP se essa fosse a última ação tomada com IP para o evento em questão

Fontes: Modificado da Tabela 14-6.1.3 e Tabela 14-6.2.45 no Estudo 20190232 CSR.

Os acontecimentos adversos notificados por 2% ou mais dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento até à semana 28 são apresentados por classes de sistemas de órgãos (SOC) na Tabela 42 e por termo preferido na Tabela 16 e são discutidos abaixo.

**Tabela 16. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por classe de sistema de órgãos até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)**

Classe de órgão do sistema	WEZENLA (N = 280) n (%)	ustequinumabe (N = 282) n (%)
Infecções e infestações	40 (14.3)	31 (11.0)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	20 (7.1)	16 (5.7)
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais	12 (4.3)	12 (4.3)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	11 (3.9)	7 (2.5)
Problemas gastrointestinais	8 (2.9)	7 (2.5)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	8 (2.9)	9 (3.2)
Distúrbios do sistema nervoso	8 (2.9)	13 (4.6)
Distúrbios vasculares	7 (2.5)	8 (2.8)
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	6 (2.1)	2 (0.7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	5 (1.8)	6 (2.1)

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada classe de sistemas de órgãos, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem vários eventos nessa classe de sistemas de órgãos.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.3.2 no Estudo 20190232 CSR

**Tabela 17. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por período preferencial até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)**

Termo preferido	WEZENLA (N = 280) n (%)	ustequinumabe (N = 282) n (%)
Hipertensão	7 (2.5)	6 (2.1)
Nasofaringite	7 (2.5)	3 (1.1)
COVID-19	6 (2.1)	5 (1.8)
Dor de cabeça	6 (2.1)	7 (2.5)
Infecção do trato respiratório superior	6 (2.1)	7 (2.5)

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquele termo preferido.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.2.2 do Estudo 20190232 CSR.

Para ambos os grupos de tratamento, a maior incidência de eventos adversos ocorreu no grupo SOC de infecções e infestações (40 [14,3%] indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA e 31 [11,0%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe). Não houve diferenças notáveis na frequência de eventos adversos por SOC entre os grupos de tratamento.

Os acontecimentos adversos notificados por 2% ou mais dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento após a semana 28 são apresentados por SOC na Tabela 44 e por termo preferido na Tabela 18 e são discutidos abaixo.

**Tabela 18. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por classe de sistema de órgãos – após a**

**semana 28 (Conjunto de análise de segurança rerandomizado)**

Classe de órgão do sistema	WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)	ustequinumabe/ WEZENLA (N = 117) n (%)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116) n (%)
Infecções e infestações	46 (18.6)	26 (22.2)	27 (23.3)
Investigações	9 (3.6)	3 (2.6)	3 (2.6)
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais	8 (3.2)	2 (1.7)	2 (1.7)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	8 (3.2)	3 (2.6)	2 (1.7)
Problemas gastrointestinais	7 (2.8)	4 (3.4)	1 (0.9)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	6 (2.4)	3 (2.6)	2 (1.7)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	5 (2.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	5 (2.0)	3 (2.6)	3 (2.6)
Distúrbios renais e urinários	2 (0.8)	3 (2.6)	1 (0.9)
Distúrbios cardíacos	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada classe de sistema de órgãos, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem vários eventos nessa classe de sistema de órgãos.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.3.3 no Estudo 20190232 CSR.

**Tabela 19. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por termo preferencial após a semana 28 (Conjunto de análise de segurança)**

Termo preferido	WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)	ustequinumabe / WEZENLA (N = 117) n (%)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116) n (%)
COVID-19	23 (9.3)	15 (12.8)	11 (9.5)
Nasofaringite	9 (3.6)	1 (0.9)	7 (6.0)
Infecção do trato respiratório superior	6 (2.4)	6 (5.1)	3 (2.6)

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem múltiplos eventos sob esse termo preferido.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.2.3 no Estudo 20190232 CSR.

Para os 3 grupos de tratamento, a maior incidência de eventos adversos ocorreu no SOC de infecções e infestações (46 [18,6%] indivíduos no grupo de tratamento WEZENLA/WEZENLA, 26 [22,2%] indivíduos no grupo de tratamento ustequinumabe/WEZENLA, e 27 [23,3%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe/ustequinumabe).

Até a semana 28, a incidência de qualquer EOI nos indivíduos no grupo de tratamento com WEZENLA ou ustequinumabe foi semelhante (5 [1,8%] e 7 [2,5%] indivíduos, respectivamente); a incidência de eventos para cada EOI individual também foi semelhante entre os grupos de tratamento (Tabela 20).

Não foram relatadas EOs envolvendo reações graves de hipersensibilidade sistêmica, paralisia facial, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, depressão grave, incluindo suicídio ou tromboembolismo venoso.

**Tabela 20. Resumo geral de eventos adversos de interesse até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)**

Evento Adverso de Interesse	WEZENLA (N = 280) n (%)	ustequinumabe (N = 282) n (%)	Diferença de risco (%) (95% CI) <sup>a</sup>
Qualquer evento de interesse	5 (1.8)	7 (2.5)	-0.70 (-3.49, 1.99)
Eventos cardiovasculares <sup>b</sup>	2 (0.7)	2 (0.7)	0.01 (-1.94, 1.97)
Malignidade <sup>c</sup>	2 (0.7)	2 (0.7)	0.01 (-1.94, 1.97)
Infecções graves <sup>d</sup>	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.35 (-2.26, 1.36)
Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível <sup>e</sup>	0 (0.0)	1 (0.4)	-0.35 (-2.04, 1.02)

AMQ = Consulta Amgen MedDRA; CTCAE = Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SMQ = Consulta Padronizada MedDRA; SOC = classe de sistema de órgãos.

Nota: Apenas eventos adversos de interesse emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada evento adverso de interesse, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos envolvendo aquele evento adverso de interesse.

<sup>a</sup> A diferença de risco (WEZENLA – ustequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald ou limites de confiança exatos se  $n < 25$  para qualquer grupo de tratamento.

<sup>b</sup> Identificado usando o SOC de distúrbios cardíacos

<sup>c</sup> Identificado usando a estratégia de pesquisa SMQ (estreita) de malignidades

<sup>d</sup> Identificado usando o SOC de infecções e infestações para grau CTCAE  $\geq 3$  ou eventos adversos graves

<sup>e</sup> Identificado usando a estratégia de pesquisa AMQ (estreita) da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.5.2.

Após a semana 28, a incidência de qualquer EOI no grupo de tratamento **WEZENLA/WEZENLA**, no grupo de tratamento uestequinumabe/**WEZENLA** e no grupo de tratamento uestequinumabe/uestequinumabe foi semelhante (3 [1,0%], 0 [0,0%] e 4 [3,4%] sujeitos, respectivamente); a incidência de eventos para cada EOI individual também foi semelhante entre os grupos de tratamento.

A distribuição do tipo, frequência e gravidade das EOIs observadas após a semana 28 do estudo foram geralmente semelhantes entre os grupos de tratamento; não houve diferenças notáveis e nenhuma tendência de segurança foi observada. Estes eventos situaram-se dentro do intervalo esperado de incidência e gravidade, conforme descrito para o produto de referência uestequinumabe (Stelara USPI, 2022; Stelara SmPC, 2022).

Nenhuma EOI envolvendo reações graves de hipersensibilidade sistêmica, paralisia facial, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, RPLS, depressão grave incluindo suicídio ou tromboembolismo venoso foi relatada após a semana 28.

**Tabela 21. Resumo geral de eventos adversos de interesse após a semana 28 (Estudo 20190232 Conjunto de análise de segurança rerandomizada)**

Evento Adverso de Interesse	WEZENLA/ WEZENLA (N = 247)	uestequinumabe/ WEZENLA (N = 117)	uestequinumabe/ uestequinumabe (N = 116)	Diferença de risco (%) (95% CI) <sup>a</sup>	Diferença de risco (%) (95% CI) <sup>b</sup>
Qualquer evento de interesse	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.4)	-2.23 (-7.57, 1.03)	-3.45 (-8.59, -0.04)
Infecções graves <sup>c</sup>	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	-2.18 (-7.13, 0.37)	-2.59 (-7.47, 0.82)
Eventos cardiovasculares <sup>d</sup>	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	-2.18 (-7.13, 0.37)	-2.59 (-7.47, 0.82)
Malignidade <sup>e</sup>	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.40 (-3.04, 2.35)	- (-, -)

- = Não disponível

AMQ = Consulta Amgen MedDRA; CSR = relatório de estudo clínico; CTCAE = Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SMQ = Consulta Padronizada MedDRA; SOC = classe de sistema de órgãos.

Nota: Apenas eventos adversos de interesse emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada evento adverso de interesse, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos envolvendo aquele evento adverso de interesse.

<sup>a</sup> A diferença de risco (**WEZENLA/WEZENLA** vs uestequinumabe/uestequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald, ou limites de confiança exatos se  $n < 25$  para qualquer tratamento.

<sup>b</sup> A diferença de risco (uestequinumabe/**WEZENLA** vs uestequinumabe/uestequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald, ou limites de confiança exatos se  $n < 25$  para qualquer tratamento.

<sup>c</sup> Identificado usando o SOC de infecções e infestações para grau CTCAE  $\geq 3$  ou eventos adversos graves.

<sup>d</sup> Identificado usando o SOC de distúrbios cardíacos.

<sup>e</sup> Identificado usando a estratégia de pesquisa SMQ (estreita) de malignidades.

Fonte: Modificado da Tabela 14-6.5.3 no Estudo 20190232 CSR.

Não houve desequilíbrios notáveis em eventos adversos, eventos adversos de grau  $\geq 3$ , eventos adversos graves ou eventos que levaram à descontinuação do tratamento ou ao atraso da dose até a semana 28. Os resultados do período pós-semana 28 também mostram que os grupos de tratamento têm perfis de segurança semelhantes.

**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

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS 1.0244.0022

Farm. Resp.: Mônica Carolina Dantas Pedrazzi – CRF-SP nº 30.103

Importado por:  
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.  
Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.  
Taboão da Serra – SP  
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:  
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Dublin – Irlanda

**0800 264 0800**  
**SAC**  
sacbrasil@amgen.com



WEZ\_SOL\_130MG\_VPS\_02-2

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
24/09/2024 e 08/10/2024	1310579/24-5 e Pendente	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p><b><u>Bula do Paciente:</u></b>  <b>45 mg e 90 mg (Seringa Preenchida):</b>                      4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?                      6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?                      8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>130 mg (Frasco-Ampola):</b>                      4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?                      5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p><b><u>Bula do Profissional de Saúde:</u></b>  <b>45 mg e 90 mg (Seringa Preenchida):</b>                      2. RESULTADOS DE EFICÁCIA                      3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS                      5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES                      6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS                      8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/VPS	90 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 0,5 ML (45 MG)  90 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML (90 MG)  5 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML (130 MG)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
							<b>130 mg (Frasco-Ampola):</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
26/06/2024	0874336/24-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2024	0273225/24-4	11958 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do Prazo de Validade do Produto Terminado - Moderada	27/05/2024	TEXTO INICIAL	VP/VPS	90 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 0,5 ML (45 MG)
			16/11/2022	4946085/22-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	27/05/2024			90 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML (90 MG)
									5 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML (130 MG)