



## **NOMBRE DEL PRODUCTO**

**STELARA® (ustekinumab)**

## **FORMAS FARMACEUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG1<sub>K</sub> con un peso molecular aproximado de 148600 daltons. Ustekinumab se produce a través de una línea celular recombinante cultivada por perfusión continua y se purifica mediante una serie de pasos que incluye medidas para desactivar y eliminar virus.

STELARA® está disponible en las siguientes presentaciones:

### **Solución inyectable para administración subcutánea**

#### **Jeringa prellenada**

- 45 mg / 0.5 mL

#### **Vial para un solo uso**

- 45 mg / 0.5 mL

Para los excipientes, ver la sección *Lista de excipientes*.

## **INFORMACIÓN CLÍNICA**

### **Indicaciones**

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## Posología y administración

### Posología - (Adultos)

#### ***Psoriasis en placa***

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

#### **Ajuste de la dosis:**

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

#### ***Retratamiento***

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

#### ***Artritis psoriásica***

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

### Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

#### ***Psoriasis en placa***

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

<b>Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica</b>		
<b>Peso</b>	<b>Dosis recomendada</b>	<b>Forma farmacéutica</b>
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, vial
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, vial
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: <i>peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg)</i> . El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un vial de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JRHA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

<b>Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis &lt; 60 kg<sup>3</sup></b>		
<b>Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Volumen de inyección (mL)</b>
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JRHA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## Consideración general para la administración

### Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación (ver sección Instrucciones para el uso, manejo y eliminación).

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

#### *Ancianos*

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 69 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

#### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes (ver sección *Advertencias y precauciones*).

### Advertencias y precauciones

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

## **Infecciones**

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección (ver sección *Reacciones adversas*)

## **Neoplasias malignas**

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas (ver sección *Reacciones adversas*)

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma (ver sección *Reacciones adversas*)

### **Reacciones de hipersensibilidad**

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA® (ver sección *Reacciones adversas*).

### **Inmunizaciones**

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

### **Inmunosupresión**

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

### **Inmunoterapia**

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

### **General**

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## Interacciones

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con STELARA® (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio *in vitro* usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450 (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA® (ver sección *Advertencias y precauciones*).

## Embarazo, lactancia y fertilidad

### Embarazo

A partir de los estudios en animales, no existe evidencia de teratogenicidad, defectos de nacimiento o retrasos en el desarrollo a exposiciones de hasta aproximadamente 150 veces mayor en comparación con la  $C_{m\acute{a}x}$  después de 4 inyecciones subcutáneas semanales de 90 mg o hasta 21 veces mayor en comparación con las concentraciones séricas de 1 h después de la administración intravenosa de 6 mg/kg (ver sección Información no clínica). Sin embargo, los estudios de reproducción o desarrollo en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

Se desconoce si STELARA® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad de reproducción. STELARA® se debe administrar a una mujer embarazada sólo si el beneficio sopesa claramente el riesgo.

### Lactancia

STELARA® se excreta en la leche de monos lactantes que recibieron STELARA®. Se desconoce si STELARA® se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que muchos fármacos e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas de STELARA® en los infantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco.

### Fertilidad

El efecto de STELARA® sobre la fertilidad humana no se ha evaluado. No se identificaron efectos adversos en los parámetros de fertilidad en hembras en un estudio de toxicidad de la fertilidad en hembras realizado en ratones (ver sección *Información no clínica*).

## Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## Reacciones adversas

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

## Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica), con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

<b>Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3</b>	
<b>Exposición</b>	<b>Número de pacientes</b>
6 meses	4577 <sup>a</sup>
1 año	3253 <sup>a</sup>
≥ 4 años	1482 <sup>b</sup>
≥ 5 años	838 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

<sup>b</sup> Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los períodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común (≥ 1/10)

Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)

Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)

Rara (≥ 1/10000, <1/1000)

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Tabla 4: RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS**

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

## Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento) (ver sección *Advertencias y precauciones*).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JRHA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo de todos los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas, reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71, 1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma, y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general (ver sección *Advertencias y precauciones*).

## Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

## Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

## Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

### Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior *Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica*).

### Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia\* utilizando la siguiente convención:

Muy común:  $\geq 1/10$

Común:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ .

Poco común:  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Rara:  $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ :

Muy rara:  $< 1/10000$ , incluyendo reportes aislados

**Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización**

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad

\* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleuquina, código ATC: L04AC05.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## Mecanismo de acción

STELARA® es un anticuerpo monoclonal IgG1<sub>K</sub> totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 compartida de las citoquinas interleuquinas humanas (IL)-12 e IL-23. STELARA® inhibe la bioactividad de la IL-12 e IL-23 humanas impidiendo la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1 expresada en la superficie de células inmunes. STELARA® no se puede unir a IL-12 o IL-23 que ya están unidos a los receptores IL-12Rβ1 de la superficie celular. Por tanto, es poco probable que STELARA® contribuya a la citotoxicidad mediada por el anticuerpo o por el complemento de células que expresan los receptores IL-12 y/o IL-23.

IL-12 e IL-23 son citoquinas heterodiméricas secretadas por las células presentadoras de antígenos activados, como los macrófagos y células dendríticas. IL-12 estimula las células natural killer (NK) y conduce a la diferenciación de células CD4+ T a las células con fenotipo T helper 1 (Th1) y estimula la producción del interferón gamma (IFN $\gamma$ ). IL-23 induce la vía T helper 17 (Th17) y promueve la secreción de IL-17A, IL-21 y IL-22. Los niveles de IL-12 y IL-23 son elevados en la piel y en la sangre de pacientes con psoriasis, y el IL12/23p40 sérico distingue pacientes con artritis psoriásica de individuos sanos, implicando IL-12 y IL-23 en la patofisiología de las enfermedades psoriásicas inflamatorias. Polimorfismos genéticos en los genes IL23A, IL23R e IL-12B confieren susceptibilidad a estos trastornos. Adicionalmente, IL-12 e IL-23 están altamente expresados en piel psoriásica lesionada, y la inducción del IFN $\gamma$ , mediada por IL-12, se correlaciona con la actividad de la enfermedad por psoriasis. Se han encontrado células T receptoras de IL-23 en la entesis en un modelo de ratón de artritis inflamatoria, donde IL-23 conduce a la inflamación de la entesis. Además, existe evidencia pre-clínica que implica la IL-23 y las vías descendentes en la erosión y destrucción de hueso mediante la regulación positiva del ligando de receptor activador para el factor nuclear- $\kappa$ B (RANKL, por sus siglas en inglés), el cual activa los osteoclastos.

Al unir la subunidad p40 compartida de la IL-12 y IL-23, STELARA® puede ejercer sus efectos clínicos en psoriasis y artritis psoriásica a través de la interrupción de las vías de la citoquina Th1 y Th17, las cuales son centrales a la patología de estas enfermedades.

## Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con STELARA® produjo mejoría significativa en las mediciones histológicas de psoriasis incluyendo hiperplasia epidérmica y proliferación celular. Estos resultados son consistentes con la eficacia clínica observada.

En los pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, STELARA® no tuvo efecto aparente en los porcentajes de las poblaciones de células inmunes circulantes, incluyendo memoria y subconjuntos de células T sin tratamiento previo o niveles de citoquina circulante. Los marcadores sistémicos de inflamación fueron medibles en el suero en el momento basal y los 4 marcadores (MDC, VEGF, MCSF-1 y YKL-40) mostraron diferencias modestas en la concentración post-tratamiento en los pacientes tratados con STELARA® en comparación con el placebo.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

El tratamiento con STELARA® produjo una disminución en la expresión genética de sus objetivos moleculares IL-12 e IL-23, como se muestra en los análisis de ARNm obtenidos de biopsias en piel lesionada de pacientes con psoriasis en el momento basal y hasta 2 semanas después del tratamiento. Además, STELARA® regula negativamente la expresión genética de las citoquinas inflamatorias y las quimioquinas como MCP-1, TNF-alfa, IP-10 e IL-8 en biopsias de piel lesionada. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico significativo observado en el tratamiento de psoriasis con STELARA®.

En estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la respuesta clínica (mejoría en las mediciones del índice de la severidad del área de psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) o del colegio de reumatología americano (ACR, por sus siglas en inglés), respectivamente] pareció estar relacionada con los niveles séricos de ustekinumab. Los pacientes con psoriasis con mayor respuesta PASI, tuvieron mayores concentraciones séricas medianas de ustekinumab que aquellos con menores respuestas clínicas. En estudios de psoriasis, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 aumentó con el incremento de los niveles séricos de ustekinumab. La proporción de pacientes que alcanzó respuesta PASI 75 en la semana 28 aumentó con el incremento de los niveles séricos mínimos de ustekinumab en la semana 28. En estudios de artritis psoriásica, los pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 tuvieron mayores concentraciones séricas medianas de ustekinumab que los que no tuvieron respuesta ACR 20. La proporción de pacientes que alcanzó respuesta ACR 20 y ACR 50 aumentó con el incremento de los niveles séricos de ustekinumab.

### ***Inmunización***

Durante la extensión a largo plazo del estudio de psoriasis de fase 3 (PHOENIX 2), los pacientes tratados con STELARA® por al menos 3.5 años generaron respuestas similares de anticuerpo a la vacuna antineumocócica de polisacárido y a la vacuna antitetánica como un grupo de control de psoriasis tratado de manera no-sistemática. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti- neumocócicos y anti-tétanos y las titulaciones de anticuerpos fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los pacientes de control.

### **Estudios clínicos**

#### **Eficacia clínica – Psoriasis en placa (Adultos)**

La seguridad y la eficacia de STELARA® se evaluó en 2 estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de fase 3 en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa (PHOENIX 1 y PHOENIX 2). Un total de 1996 pacientes fueron enrolados en estos estudios.

Los estudios enrolaron adultos ( $\geq 18$  años) con psoriasis en placa crónica ( $> 6$  meses) que tenían una afectación del área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) mínima del 10% y puntuación PASI  $\geq 12$  y quienes fueron candidatos para terapia sistémica o fototerapia. Los pacientes con psoriasis guttata, eritrodérmica o pustular fueron excluidos de los estudios. No se permitieron terapias antipsoriásicas concomitante durante el estudio a excepción de los corticosteroides tópicos de baja potencia en la cara y la ingle después de la semana 12.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

El PASI es una puntuación compuesta que evalúa la fracción de la afectación del área de superficie corporal por la psoriasis y la severidad de los cambios psoriásicos dentro de las regiones afectadas (espesor/induración de la placa, eritema y descamación). Las puntuaciones numéricas PASI oscilan de 0 a 72, con puntuaciones mayores que representan enfermedad más severa.

Los pacientes que alcanzaron una mejoría  $\geq 75\%$  en el PASI desde el valor basal (PASI 75) se consideraron respondedores PASI 75. Los pacientes inicialmente aleatorizados a STELARA® que fueron respondedores PASI 75 en la semana 28 y 40 fueron considerados respondedores PASI 75 a largo plazo. Los pacientes que alcanzaron una mejoría  $\geq 90\%$  en el PASI desde el valor basal (PASI 90) fueron considerados respondedores PASI 90 y los pacientes con una mejoría  $\geq 50\%$  en el PASI desde el valor basal (PASI 50) fueron considerados respondedores PASI 50. Los pacientes que alcanzaron una mejoría  $\geq 50\%$  pero inferior al 75% en el PASI desde el valor basal fueron considerados respondedores parciales. Los pacientes con una mejoría de  $< 50\%$  en el PASI desde el valor basal fueron considerados no respondedores.

Otras evaluaciones claves de la eficacia incluyeron:

- La evaluación global del médico (PGA, por sus siglas en inglés), una escala de 6 categorías: 0 = eliminado, 1 = mínimo, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = marcado y 5 = grave, que indica la evaluación general de psoriasis por el médico enfocándose en el espesor/induración de la placa, eritema y descamación. La PGA se evaluó en PHOENIX 1 y 2.
- El índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés), un instrumento de calidad de vida específico en dermatología diseñado para evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de un paciente. Las puntuaciones DLQI oscilan de 0 a 30, con una puntuación menor que representa una mejor calidad de vida. Una disminución de 5 en la puntuación DLQI desde el valor basal se considera una mejoría clínicamente significativa. El DLQI se evaluó en PHOENIX 1 y 2.
- El SF-36, un cuestionario de encuesta de salud consistente en escalas de múltiples ítems que miden 8 conceptos de salud. El SF-36 produce puntuaciones compuestas que proporcionan una medida del impacto de la enfermedad en el estado de la salud física y mental. Las puntuaciones mayores del SF-36 indican una mejor calidad de vida. El SF-36 fue evaluado en PHOENIX 1.
- El índice de severidad de psoriasis ungueal (NAPSI, por sus siglas en inglés), una puntuación evaluada por el médico que mide la severidad de la afectación de la uña. La escala consta de 4 componentes de la enfermedad de la matriz ungueal y 4 componentes de la enfermedad del lecho ungueal con puntuaciones de 0 a 8, con puntuaciones menores que representan enfermedad más leve. El NAPSI fue evaluado en PHOENIX 1.
- La escala de ansiedad y depresión en el hospital (HADS, por sus siglas en inglés), una herramienta de autocalificación desarrollada para evaluar mediciones psicológicas en pacientes con enfermedades físicas. Consiste en 2 subescalas, una que mide la ansiedad (escala A) y una que mide la depresión (escala D), que son calificadas por separado. Las

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

puntuaciones HADS menores corresponden a un menor deterioro psicológico. El HADS fue evaluado en PHOENIX 2.

- El cuestionario sobre limitaciones laborales (WLQ, por sus siglas en inglés), un cuestionario auto-administrado de 25 ítems que se utilizó para medir el impacto de las condiciones de salud crónicas en el desempeño laboral y productividad en el trabajo en las poblaciones empleadas. El WLQ evalúa cuatro aspectos del trabajo y la productividad: demandas físicas, manejo del tiempo, demanda mental-interpersonal y demanda de la producción. Las cuatro subescalas oscilan de 0-100 con puntuación menor indicando menos limitaciones de trabajo. El WLQ fue evaluado en PHOENIX 2.
- La escala visual analógica del prurito, utilizada para evaluar la severidad del prurito en el momento de la evaluación. El prurito se evaluó utilizando una línea horizontal de 10 cm, o una escala visual analógica (VAS, por sus siglas en inglés), que representa el rango de la severidad del prurito, de 0 (sin prurito) a 10 (prurito severo). La VAS del prurito fue evaluado en PHOENIX 1.

### **PHOENIX 1**

PHOENIX 1 evaluó la seguridad y la eficacia de STELARA® frente al placebo en 766 pacientes con psoriasis en placa y la eficacia de la dosificación cada 12 semanas para pacientes que fueron respondedores PASI 75.

Los pacientes aleatorizados a STELARA® recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en la semana 0 y 4 seguido de las mismas dosis cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir el placebo en la semana 0 y 4 fueron transferidos para recibir STELARA® (45 mg o 90 mg) en la semana 12 y 16 seguido por la misma dosis cada 12 semanas.

#### *Dosificación de mantenimiento (cada 12 semanas)*

Para evaluar el beneficio terapéutico de la dosis de mantenimiento con STELARA®, los pacientes inicialmente aleatorizados a STELARA® que fueron respondedores PASI 75 en la semana 28 y 40 fueron aleatorizados nuevamente a la dosificación de mantenimiento de STELARA® cada 12 semanas o al placebo (es decir, retiro de la terapia). Los pacientes que fueron nuevamente aleatorizados al placebo en la semana 40 reiniciaron STELARA® en su régimen de dosificación original cuando experimentaron al menos una pérdida del 50% de su mejoría del PASI obtenida en la semana 40.

#### *Ajuste de la dosis (cada 8 semanas)*

A la semana 28, los pacientes no respondedores discontinuaron el tratamiento y los pacientes respondedores parciales fueron ajustados a la dosificación de cada 8 semanas.

Los respondedores PASI 75 en la semana 28 que se convirtieron en respondedores parciales o no respondedores en la semana 40 fueron ajustados a la dosificación de cada 8 semanas.

Todos los pacientes fueron seguidos hasta las 76 semanas después de la primera administración del tratamiento de estudio.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**PHOENIX 2**

PHOENIX 2 evaluó la seguridad y la eficacia de STELARA® frente al placebo en 1230 pacientes con psoriasis en placa. Los pacientes aleatorizados a STELARA® recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en la semana 0 y 4 seguido por una dosis adicional en la semana 16. Los pacientes aleatorizados para recibir el placebo en la semana 0 y 4 fueron transferidos para recibir STELARA® (45 mg o 90 mg) en la semana 12 y 16 seguido por la misma dosis cada 12 semanas.

Ajuste de la dosis (cada 8 semanas)

A la semana 28, los pacientes no respondedores discontinuaron el tratamiento y los pacientes respondedores parciales fueron aleatorizados nuevamente para continuar con la dosificación de cada 12 semanas o cambiar a la dosificación de cada 8 semanas.

A los respondedores PASI 75 en la semana 28 que llegaron a ser respondedores parciales o no respondedores en la semana 40 se les ajustó la dosificación a cada 8 semanas.

Todos los pacientes fueron seguidos hasta las 52 semanas después de la primera administración del agente de estudio.

**Características basales de la enfermedad: PHOENIX 1 y 2**

Las características basales de la enfermedad a través de PHOENIX 1 y 2 fueron similares (Tabla 6).

**Tabla 6: Características basales de la enfermedad**

	PHOENIX 1		PHOENIX 2	
	Placebo	STELARA®	Placebo	STELARA®
Pacientes aleatorizados en la semana 0	N= 255	N= 511	N= 410	N= 820
Mediana del BSA	22.0	21.0	20.0	21.0
BSA ≥ 20%	145 (57%)	276 (54%)	217 (53%)	445 (54%)
Mediana del PASI	17.80	17.40	16.90	17.60
PASI ≥ 20	91 (36%)	169 (33%)	133 (32%)	300 (37%)
PGA de marcado o severo	112 (44%)	223 (44%)	160 (39%)	328 (40%)
Antecedente de artritis psoriásica	90 (35%)	168 (33%)	105 (26%)	200 (24%)
Fototerapia previa	150 (59%)	342 (67%)	276 (67%)	553 (67%)
Terapia sistémica convencional previa excluyendo biológicos	142 (56%)	282 (55%)	241 (59%)	447 (55%)
Terapia sistémica convencional o biológica previa	189 (74%)	364 (71%)	287 (70%)	536 (65%)
No respondió, tenía contraindicación o intolerante a ≥ 1 terapia convencional	139 (55%)	270 (53%)	254 (62%)	490 (60%)
No respondió, tenía contraindicación o intolerante a ≥ 3 terapias convencionales	30 (12%)	54 (11%)	66 (16%)	134 (16%)

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JRHA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Eficacia en el criterio de valoración primario, PHOENIX 1 y 2**

En los estudios PHOENIX 1 y PHOENIX 2, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados al tratamiento con STELARA® fueron respondedores PASI 75 en comparación con el placebo en la semana 12 (Tabla 6). En el estudio PHOENIX 1, el 67% y el 66% de los pacientes que recibieron 45 mg y 90 mg de STELARA®, respectivamente, alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 12 en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron el placebo. En el estudio PHOENIX 2, el 67% y el 76% de los pacientes que recibieron 45 mg y 90 mg de STELARA®, respectivamente, alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 12 en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron el placebo.

Los 3 componentes del PASI (espesor/induración de la placa, eritema y descamación) contribuyeron comparativamente con la mejoría en el PASI.

La eficacia de STELARA® fue significativamente superior ( $p < 0.001$ ) al placebo entre todos los subgrupos definidos por la demografía basal, las características clínicas de la enfermedad (incluyendo pacientes con antecedente de artritis psoriásica) y uso previo de medicación. Aun cuando el modelo farmacocinético sugiere una tendencia de un mayor CL/F en pacientes con diabetes, no se observó un efecto consistente en la eficacia.

**Otras mediciones de la eficacia en la semana 12**

En PHOENIX 1 y PHOENIX 2, en comparación con el placebo, proporciones significativamente mayores de pacientes aleatorizados a 45 mg o 90 mg de STELARA® alcanzaron una puntuación PGA eliminado o mínimo, y proporciones significativamente mayores de pacientes aleatorizados a 45 mg o 90 mg de STELARA® fueron respondedores PASI 90 y PASI 50 en la semana 12 (Tabla 6). En el estudio PHOENIX 1, el 59% y 61% de los pacientes tratados con 45 mg y 90 mg de STELARA®, respectivamente, alcanzaron puntuaciones PGA eliminado o mínimo en comparación con el 4% de los pacientes tratados con el placebo. En PHOENIX 2, el 68% y 73% de los pacientes que recibieron 45 mg y 90 mg de STELARA®, respectivamente, tuvieron puntuaciones PGA eliminado o mínimo en comparación con el 4% de los pacientes con el placebo. En PHOENIX 1, el 42% y el 37% de los pacientes tratados con 45 mg y 90 mg de STELARA®, respectivamente, alcanzaron PASI 90, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con el placebo. En PHOENIX 2, el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 90 fue 42% en el grupo de 45 mg de STELARA®, 51% en el grupo de 90 mg de STELARA® y 1% en el grupo con el placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzó PASI 50 en PHOENIX 1 fue 84% y 86% en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA®, respectivamente, en comparación con el 10% en el grupo con el placebo. De igual modo, el 84% de los pacientes tratados con 45 mg de STELARA®, el 89% de los pacientes tratados con 90 mg de STELARA® y el 10% de los pacientes tratados con el placebo alcanzaron PASI 50 en PHOENIX 2 (Tabla 7).

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JRHA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Tabla 7: Criterios de valoración claves en psoriasis-PHOENIX 1 y PHOENIX 2**

<b>Semana 12</b>						
	PHOENIX 1			PHOENIX 2		
		STELARA®			STELARA®	
	Placebo	45 mg	90 mg	Placebo	45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0	255	255	256	410	409	411
Respuesta PASI						
Respuesta PASI 50 <sup>a</sup>	26 (10%)	213 (84%)	220 (86%)	41 (10%)	342 (84%)	367 (89%)
Respuesta PASI 75 <sup>a</sup>	8 (3%)	171 (67%)	170 (66%)	15 (4%)	273 (67%)	311 (76%)
Respuesta PASI 90 <sup>a</sup>	5 (2%)	106 (42%)	94 (37%)	3 (1%)	173 (42%)	209 (51%)
PGA de eliminado o mínimo <sup>a,b</sup>	10 (4%)	151 (59%)	156 (61%)	18 (4%)	277 (68%)	300 (73%)
Respuesta PASI 75 por peso						
≤ 100 kg						
N	166	168	164	290	297	289
Respuesta PASI 75	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)
>100 kg						
N	89	87	92	120	112	121
Respuesta PASI 75	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)
PGA de eliminado o mínimo por peso						
≤ 100 kg						
N	166	168	164	290	297	289
Respuesta 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
Respuesta 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	
Respuesta PASI						
Respuesta PASI 50	228 (91%)	234 (96%)		369 (93%)	380 (95%)	

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JRHA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Respuesta PASI 75	178 (71%)	191 (79%)	276 (70%)	314 (79%)
Respuesta PASI 90	123 (49%)	135 (56%)	178 (45%)	217 (54%)
PGA de eliminado o mínimo <sup>b</sup>	146 (58%)	160 (66%)	241 (61%)	279 (70%)
Respuesta PASI 75 por peso				
≤100 kg				
N	164	153	287	280
Respuesta PASI 75	130 (79%)	124 (81%)	217 (76%)	226 (81%)
>100 kg				
N	86	90	110	119
Respuesta PASI 75	48 (56%)	67 (74%)	59 (54%)	88 (74%)
PGA eliminado o mínimo por peso				
≤100 kg				
N	164	153	287	280
Respuesta PGA <sup>b</sup>	106 (65%)	106 (69%)	192(67%)	207 (74%)
>100 kg				
N	86	90	110	119
Respuesta PGA	40 (47%)	54 (60%)	49 (45%)	71 (60%)

<sup>a</sup> p < 0.001 para comparación de 45 mg o 90 mg con el placebo.

<sup>b</sup> Datos corregidos posterior a la inspección de EMEA

### **Respuesta en el tiempo**

En PHOENIX 1, proporciones significativamente mayores de pacientes tratados con STELARA® tuvieron respuestas PASI 50 (9% y 10% para los grupos de 45 mg y 90 mg, respectivamente) en comparación con el placebo (2%) en la semana 2 (p< 0.001). Proporciones significativamente mayores de pacientes tratados con STELARA® alcanzaron respuestas PASI 75 (9% y 12% para los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA®, respectivamente) en comparación con el placebo (0.4%) en la semana 4 (p< 0.001). La respuesta máxima por lo general se alcanzó en la semana 24 en los grupos de tratamiento de 45 mg y 90 mg de STELARA® y las tasas de respuesta generalmente fueron sostenidas hasta la semana 36 (Figura 1). En PHOENIX 1, las tasas de PASI 75 en la semana 24 fueron 76% para el grupo de 45 mg y 85% para el grupo de 90 mg. Se observaron tasas de respuesta mayores en pacientes que recibieron 90 mg de STELARA® que en los que recibieron 45 mg de STELARA® en la semana 16 y estas tasas de respuesta mayores se sostuvieron hasta la semana 36 (Figura 1). Se observaron resultados similares en el estudio PHOENIX 2 hasta la semana 28.

En análisis de eficacia previamente especificados por peso corporal en PHOENIX 1 y PHOENIX 2, no se observó un patrón consistente de respuesta a la dosis en pacientes ≤ 100 kg. En pacientes con un peso > 100 kg, se observaron mayores tasas de respuesta PASI 75 con dosis de 90 mg en comparación con dosis de 45 mg y una proporción mayor de pacientes que recibieron dosis de 90 mg tuvieron puntuaciones PGA de eliminado o mínimo en

Specialist: YBD

MAF revision: DR

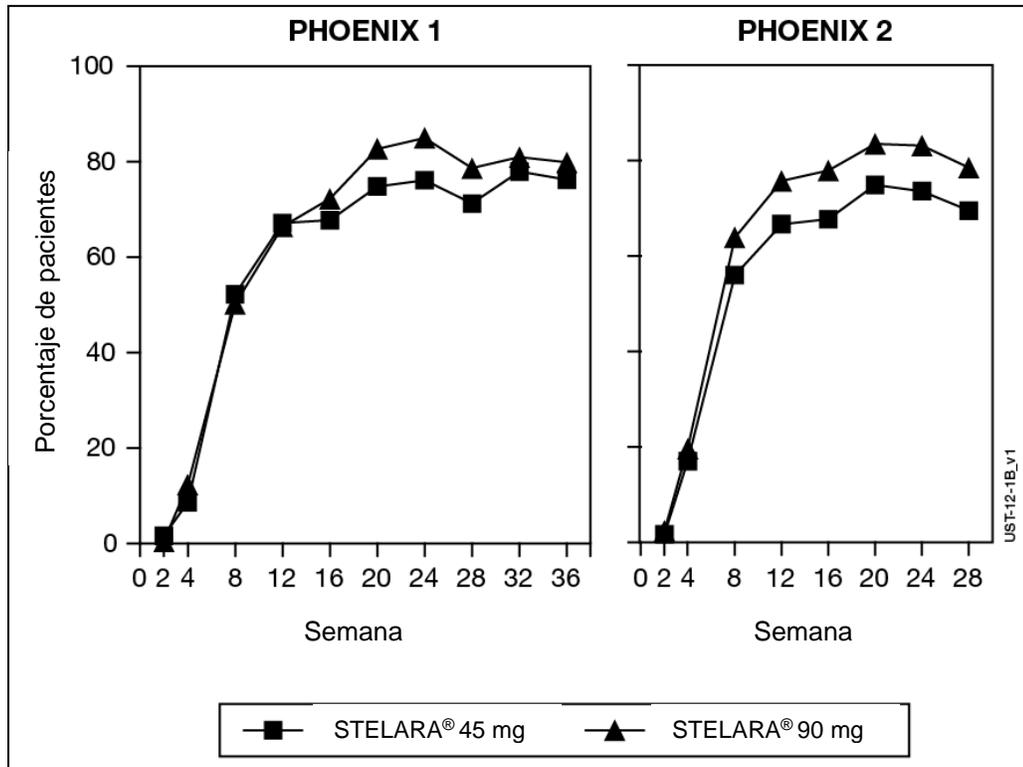
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

comparación con los pacientes que recibieron dosis de 45 mg (Tabla 7).

**Figura 1:** Respuesta PASI 75 en el tiempo en PHOENIX 1 y 2:



**Beneficio terapéutico del uso continuo a largo plazo**

En la semana 40 del PHOENIX 1, 162 pacientes fueron aleatorizados para recibir STELARA® (mantenimiento) y 160 fueron aleatorizados para recibir el placebo (retiro del tratamiento). El mantenimiento de PASI 75 fue significativamente superior con el tratamiento continuo en comparación con el retiro del tratamiento ( $p < 0.001$ ). Se observaron resultados similares con cada dosis de STELARA® (Figura 2). Al año (semana 52), el 89% de los pacientes aleatorizados nuevamente al tratamiento de mantenimiento fueron respondedores PASI 75 en comparación con el 63% de los pacientes aleatorizados nuevamente al placebo (retiro del tratamiento) ( $p < 0.001$ ). A los 18 meses (semana 76), el 84% de los pacientes aleatorizados nuevamente al tratamiento de mantenimiento fueron respondedores PASI 75 en comparación con el 19% de los pacientes aleatorizados nuevamente al placebo (retiro del tratamiento). A los 3 años (semana 148), el 82% de los pacientes aleatorizados nuevamente al tratamiento de mantenimiento fueron respondedores PASI 75. A los 5 años (semana 244), el 80% de los pacientes aleatorizados nuevamente al tratamiento de mantenimiento fueron respondedores PASI 75.

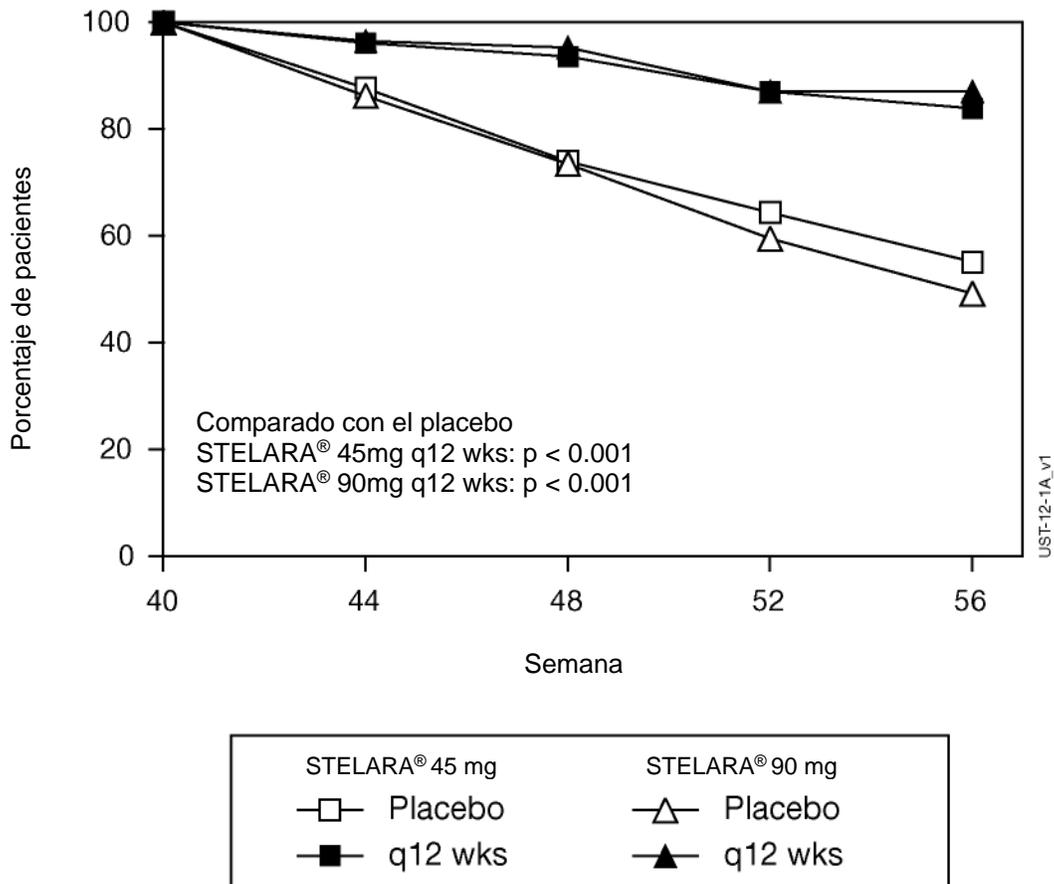


Figura 2: Estimación de la tabla de vida del porcentaje de pacientes que mantienen respuesta PASI 75; pacientes aleatorizados en la semana 40 (PHOENIX 1).

**Eficacia del retratamiento**

En PHOENIX 1, después del retiro del tratamiento, los pacientes reiniciaron su régimen de tratamiento original con STELARA® después de perder el ≥ 50% de la mejoría PASI. El retratamiento con STELARA® produjo que el 71% de los pacientes evaluados recuperaran la respuesta PASI 75 dentro de las 8 semanas después de reiniciar el tratamiento y que el 85% de pacientes evaluados recuperaran la respuesta PASI 75 dentro de las 12 semanas después de reiniciar la terapia.

**Ajuste del intervalo de la dosificación**

En PHOENIX 1, se ajustó la dosis a los respondedores parciales en la semana 28 y la semana 40 y a los no respondedores en la semana 40 de cada 12 semanas a cada 8 semanas. Aproximadamente el 40%-50% de los respondedores parciales en la semana 28 con una dosificación de cada 12 semanas alcanzaron respuesta PASI 75 después de ajustar la dosis a

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
 QC: JR

HA approval date  
 June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

cada 8 semanas y esta proporción de respondedores PASI 75 se mantuvo hasta la semana 52. Una proporción similar de pacientes que fueron respondedores PASI 75 en la semana 28 y posteriormente llegaron a ser respondedores parciales o no respondedores en la semana 40 alcanzando respuesta PASI 75 después del ajuste del intervalo de dosificación a cada 8 semanas.

### ***Calidad de vida***

En PHOENIX 1 y 2, la media de las puntuaciones basales DLQI oscilaron de 11 a 12. En PHOENIX 1, la media basal del componente físico SF-36 osciló de 47-49 y la media basal del componente mental SF-36 fue aproximadamente 50. La calidad de vida mejoró significativamente en los pacientes aleatorizados a 45 mg o 90 mg de STELARA® en comparación con los pacientes aleatorizados al placebo según evaluación por el DLQI en PHOENIX 1 y 2 y por el SF-36 en PHOENIX 1 (Tabla 8 y 9). Las mejorías en la calidad de vida fueron significativas tempranamente a las 2 semanas en los pacientes tratados con STELARA® y estas mejorías se mantuvieron en el tiempo dosificación continua.

### **Tabla 8: Criterios de valoración de la calidad de vida hasta la semana 40 - PHOENIX 1**

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

	Placebo	STELARA®	
		45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0	255	255	256
DLQI			
Valor basal			
N	254	255	255
Media ± DE	11.8 ± 7.41	11.1 ± 7.09	11.6 ± 6.92
Mediana	10.0	10.0	11.0
Cambio desde el valor basal			
Semana 2 <sup>a</sup>			
N	253	255	254
Media ± DE	-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
Media ± DE	-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
Media ± DE	NA	-8.1±7.23	-9.6±7.17
Mediana	NA	-7.0	-8.0
Semana 40			
N	NA	246	236
Media ± DE	NA	-8.2±7.23	-9.5±6.96
Mediana	NA	-7.0	-9.0
SF-36			
Resumen del componente físico			
Valor basal			
N	254	255	255
Media ± DE	47.22 ± 10.240	48.90 ± 9.555	47.51 ± 9.224
Mediana	50.70	51.60	49.60
Cambio desde el valor basal			
Semana 12 <sup>a</sup>			
N	250	255	249
Media ± DE	-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
Media ± DE	NA	1.86±8.301	3.17±7.855
Mediana	NA	1.00	1.90
Semana 40			
N	NA	246	236
Media ± DE	NA	1.77±8.402	2.96±8.027
Mediana	NA	0.80	2.10
Resumen de componente mental			
Valor basal			
N	254	255	255

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Media ± DE	49.62 ± 10.582	50.02 ± 10.425	49.86 ± 10.175
Mediana	53.35	52.90	53.10
Cambio desde el valor basal			
Semana 12 <sup>a</sup>			
N	250	255	249
Media ± DE	-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
Media ± DE	NA	1.80 ± 9.578	3.47 ± 9.587
Mediana	NA	0.40	1.50
Semana 40			
N	NA	246	236
Media ± DE	NA	2.17 ± 9.137	2.91 ± 9.418
Mediana	NA	0.95	1.10

<sup>a</sup> p < 0.001 para comparación de 45 mg o 90 mg con el placebo.

NA = No aplica

**Tabla 9: Criterios de valoración de la calidad de vida hasta la semana 24- PHOENIX 2**

	STELARA®		
	Placebo	45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0	410	409	411
DLQI			
Valor basal			
N	408	406	408
Media ± DE	12.3 ± 6.86	12.2 ± 7.07	12.6 ± 7.29
Mediana	11.0	12.0	12.0
Cambio desde el valor basal			
Semana 4 <sup>a</sup>			
N	405	404	404
Media ± DE	-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
Media ± DE	-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
Media ± DE	NA	-9.5 ± 7.26	-10.3 ± 6.96
Mediana	NA	-8.0	-9.0

<sup>a</sup> p < 0.001 para comparación de 45 mg o 90 mg con el placebo.

NA = No aplica

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

### **Psoriasis en las uñas**

En PHOENIX 1, la mediana de la puntuación basal NAPSI para la psoriasis en las uñas fue 4.0 y la mediana del número de uñas afectadas con psoriasis fue 8.0. La psoriasis en las uñas mejoró significativamente en los pacientes aleatorizados a 45 mg o 90 mg de STELARA® en comparación con los pacientes aleatorizados al placebo cuando se midió con la puntuación NAPSI (Tablas 10 y 11). La psoriasis en las uñas continuó mejorando en el tiempo hasta la semana 52 en los pacientes tratados con STELARA®.

**Tabla 10: Resumen del porcentaje de mejoría desde el valor basal en NAPSI en la semana 12; pacientes aleatorizados en la semana 0 con psoriasis en las uñas en la semana 0 - PHOENIX 1**

	Placebo	STELARA®	
		45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0 con psoriasis en las uñas presente en la semana 0	176	182	187
Semana 12 <sup>a</sup>			
N	174	182	184
Media ± DE	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 comparación de 45 mg o 90 mg con el placebo.

**Tabla 11: Resumen del porcentaje de mejoría desde el valor basal en NAPSI en la semana 24; pacientes aleatorizados en la semana 0 con psoriasis en las uñas presente en la semana 0 - PHOENIX 1**

	STELARA®			
	Placebo → 45 mg	Placebo → 90 mg	45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0 con psoriasis en las uñas presente en la semana 0	93	83	182	187
Semana 24				
N	89	77	179	181
Media ± DE	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 ansiedad y depresión hospitalaria**

En el momento basal en PHOENIX 2, la media de las puntuaciones HADS de la ansiedad y la depresión fue 6.9 y 5.1, respectivamente. Las puntuaciones de la ansiedad y la depresión se redujeron significativamente en pacientes aleatorizados a 45 mg o 90 mg de STELARA® en la semana 12 en comparación con los pacientes aleatorizados al placebo (Tabla 12). Las mejorías HADS se mantuvieron hasta la semana 24 (Tabla 13).

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Tabla 12: Resumen del cambio desde el valor basal de la ansiedad y la depresión hospitalaria en la semana 12; pacientes aleatorizados en la semana 0: PHOENIX 2**

	Placebo	STELARA®	
		45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0	410	409	411
Puntuación de la ansiedad <sup>a</sup>			
N	395	399	399
Media ± DE	-0.11 ± 2.689	-1.59 ± 3.570	-1.60 ± 3.351
Mediana	0.00	-1.00	-1.00
Puntuación de la depresión <sup>a</sup>			
N	398	399	401
Media ± DE	0.21 ± 2.757	-1.71 ± 3.124	-2.06 ± 3.420
Mediana	0.0	-1.00	-1.00

<sup>a</sup> p < 0.001 para comparación de 45 mg o 90 mg con el placebo.

**Tabla 13: Resumen del cambio desde el valor basal de la ansiedad y la depresión hospitalaria en la semana 24; pacientes aleatorizados en la semana 0 - PHOENIX 2**

	STELARA®			
	Placebo → 45 mg	Placebo → 90 mg	45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0	205	205	409	411
Puntuación de la ansiedad				
n	183	191	393	395
Media ± DE	-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
Puntuación de la depresión				
n	184	190	391	398
Media ± DE	-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

### **Questionario sobre limitaciones laborales**

El cuestionario sobre limitaciones laborales obtenido en el momento basal mostró productividad laboral deteriorada entre los pacientes con psoriasis evaluados en PHOENIX 2 en las puntuaciones de los componentes de demanda física, manejo del tiempo, demandas mental-interpersonal y demanda de la producción. La productividad laboral mejoró significativamente más en los pacientes aleatorizados a STELARA® en la semana 12 en comparación con los pacientes aleatorizados al placebo medido por las cuatro sub escalas del WLQ (demandas físicas, manejo del tiempo, demandas mental-interpersonal y demanda de la producción; Tabla 14).

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Tabla 14: Resumen del cambio desde el valor basal en el cuestionario sobre limitaciones laborales en la semana 12; pacientes aleatorizados en la semana 0 - PHOENIX 2**

	Placebo	STELARA®	
		45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0	410	409	411
Puntuación de las demandas físicas <sup>a</sup>			
N	277	277	281
Media ± DE	-0.20 ± 30.991	-7.61 ± 30.917	-5.05 ± 34.050
Mediana	0.00	0.00	0.00
Puntuación del manejo del tiempo <sup>b</sup>			
n	259	255	265
Media ± DE	0.74 ± 18.962	-6.58 ± 21.634	-9.06 ± 24.239
Mediana	0.00	-5.00	-3.30
Puntuación mental-interpersonal <sup>b</sup>			
n	272	275	276
Media ± DE	1.11 ± 18.881	-7.82 ± 22.684	-7.51 ± 19.366
Mediana	0.00	-2.80	-1.35
Puntuación de demandas de la producción <sup>b</sup>			
n	276	274	279
Media ± DE	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 y 0.06 para comparaciones de 45 mg y 90 mg, respectivamente, con el placebo

<sup>b</sup> p < 0.001 para comparación de 45 mg o 90 mg con el placebo

***La escala visual analógica (VAS, por sus siglas en inglés) del prurito***

El prurito asociado con psoriasis mejoró significativamente (p<0.001) en la en la semana 12 en los pacientes aleatorizados a 45 mg o 90 mg STELARA® en comparación con los pacientes aleatorizados al placebo evaluado por la VAS del prurito en PHOENIX 1 (Tabla 15).

**Tabla 15: Resumen del cambio desde el valor basal en la VAS sobre prurito en la semana 12; pacientes aleatorizados en la semana 0 - PHOENIX 1**

	Placebo	STELARA®	
		45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados en la semana 0	255	255	256
Semana 12 <sup>a</sup>			
n	252	253	249
Media ± DE	-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 comparación de 45 mg o 90 mg con el placebo

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## **ACCEPT**

Además, un estudio multicéntrico, aleatorizado, simple ciego, con controlador activo (ACCEPT) comparó la seguridad y eficacia de ustekinumab y etanercept en pacientes de 18 años de edad y mayores con psoriasis en placa crónica (> 6 meses) que tenían una afectación del BSA mínima del 10%, puntuación PASI  $\geq$  12, puntuación de la evaluación global del médico (PGA)  $\geq$  3, que fueron candidatos para fototerapia o terapia sistémica, y que tenían una respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a la terapia con ciclosporina, MTX o PUVA. En este estudio se enrolaron un total de 903 pacientes.

En estudio ACCEPT comparó la eficacia de ustekinumab con etanercept y evaluó la seguridad de ustekinumab y etanercept en pacientes con psoriasis moderada a severa. La porción con controlador activo del estudio fue de la semana 0 a la semana 12, durante el cual los pacientes fueron aleatorizados para recibir etanercept (50 mg dos veces a la semana), ustekinumab 45 mg en la semana 0 y 4, o ustekinumab 90 mg a la semana 0 y 4. Este estudio fue accionado para evaluar la superioridad de cada dosis de ustekinumab con etanercept en el criterio de valoración primario de la proporción de los pacientes que alcanzó un PASI 75 a la semana 12.

Proporciones significativamente mayores de sujetos tratados con 45 mg (67%;  $p = 0,012$ ) o 90 mg (74%;  $p < 0,001$ ) de ustekinumab fueron respondedores PASI 75 en la semana 12 en comparación con el grupo de etanercept (57%). La respuesta PASI 90 se observó en el 36% y 45% de los pacientes en los grupos de 45 mg y 90 mg de ustekinumab, respectivamente, en comparación con el 23% de los pacientes que recibieron etanercept ( $p < 0.001$  para cada comparación frente a etanercept). La respuesta PASI 100 se observó en el 12% y 21% de los pacientes en los grupos de 45 mg y 90 mg de ustekinumab, respectivamente, en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron etanercept (Tabla 15). Además, una mayor proporción de pacientes en los grupos de tratamiento de 45 mg y 90 mg de ustekinumab alcanzó una puntuación PGA de "eliminado" o "mínimo" (65% y 71%, respectivamente) en comparación con los pacientes en el grupo de tratamiento con etanercept (49%) ( $p < 0.001$  para cada comparación frente a etanercept).

En análisis pre-especificados de la eficacia por peso corporal en ACCEPT, la respuesta mínima a la dosis de ustekinumab fue evidente en pacientes  $\leq$  100 kg. En pacientes que pesaban  $> 100$  kg, se observaron mayores tasas de respuesta PASI 75 con la dosificación de 90 mg en comparación con la dosificación de 45 mg, y una mayor proporción de los pacientes que recibieron la dosificación de 90 mg tuvieron puntuaciones PGA de eliminado o mínimo en comparación con los pacientes que recibieron la dosificación de 45 mg (Tabla 16).

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Tabla 16: Criterios de valoración claves de psoriasis en la semana 12: ACCEPT**

	ACCEPT		
	Etanercept (50 mg dos veces a la semana)	Ustekinumab (semana 0 y semana 4)	
		45 mg	90 mg
Pacientes aleatorizados	347	209	347
<b>RESPUESTA PASI</b>			
Respuesta PASI 50	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
Respuesta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
Respuesta PASI 90	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
Respuesta PASI 100	22 (6%)	25 (12%) <sup>c</sup>	74 (21%) <sup>a</sup>
PGA de eliminado o mínimo	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
<b>RESPUESTA PASI 75 POR PESO</b>			
≤ 100 kg			
N	251	151	244
Respuesta PASI 75	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
N	96	58	103
Respuesta PASI 75	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)
PGA DE ELIMINADO O MÍNIMO POR PESO			
≤ 100 kg			
N	251	151	244
Respuesta PGA	131 (52%)	110 (73%)	185 (76%)
>100 kg			
N	96	58	103
Respuesta PGA	39 (41%)	26 (45%)	60 (58%)
<b>RESPUESTA PASI 75 POR NÚMERO DE AGENTES SISTÉMICOS CONVENCIONALES INAPROPIADOS<sup>g</sup></b>			
-por lo menos una terapia			
N	347	209	346
Respuesta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
-por lo menos dos terapias			
N	186	118	185
Respuesta PASI 75	94 (51%)	79 (67%) <sup>d</sup>	137 (74%) <sup>a</sup>
-por lo menos tres terapias			
N	52	31	47
Respuesta PASI 75	20 (38%)	17 (55%) <sup>e</sup>	34 (72%) <sup>f</sup>

<sup>a</sup> p <0.001 para comparación de 45 mg o 90 mg de ustekinumab con etanercept.

<sup>b</sup> p =0.012 para comparación de 45 mg de ustekinumab con etanercept.

<sup>c</sup> p =0.020 para comparación de 45 mg de ustekinumab con etanercept

<sup>d</sup> p=0.004 para comparación de 45 mg de ustekinumab con etanercept.

<sup>e</sup> p=0.303 para comparación de 45 mg de ustekinumab con etanercept.

<sup>f</sup> p=0.001 para comparación de 90 mg de ustekinumab con etanercept.

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

<sup>9</sup> Los agentes sistémicos convencionales incluyen psoralen más ultravioleta A, MTX y ciclosporina. Los agentes sistémicos convencionales inapropiados se definen como aquellos a los cuales los pacientes han tenido una respuesta inadecuada, fueron intolerantes o tenían una contraindicación.

## Eficacia clínica - Psoriasis pediátrica en placa

Pacientes adolescentes (12 a 17 años de edad)

La eficacia de STELARA® se estudió en 110 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 (CADMUS). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir el placebo (n = 37) o la dosis recomendada de STELARA® (n = 36) (ver sección *Posología y Administración*) o la mitad de la dosis recomendada de STELARA® (n = 37) por inyección subcutánea en la semana 0 y 4 seguido de la dosificación cada 12 semanas (q12w). En la semana 12, los pacientes tratados con el placebo fueron transferidos para recibir STELARA®. La eficacia observada en los pacientes tratados con la dosis recomendada de STELARA® se presenta a continuación.

Las características basales de la enfermedad de los sujetos aleatorizados se resumen en la Tabla 17. Los pacientes con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 y afectación del BSA al menos en 10%, que fueron candidatos para terapia sistémica o fototerapia fueron elegidos para el estudio. Aproximadamente la mitad de los pacientes tuvieron exposición previa a la terapia sistémica convencional o biológica.

**Tabla 17: Características basales de la enfermedad en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad**

	Placebo	STELARA®*
Pacientes aleatorizados en la semana 0	N = 37	N = 36
Mediana de la edad (años)	16.0	15.0
Varones	20 (54.1%)	16 (44.4%)
Peso promedio (rango; kg)	64.74 (43.8; 107.0)	62.00 (33.8; 109.5)
Mediana de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.70	22.15
Mediana del BSA	21.0	21.5
BSA ≥ 20%	20 (54.1%)	20 (55.6%)
Mediana del PASI	19.6	16.8
Mediana del CDLQI** (0-30)	10.0	9.0
Mediana del PedsQL*** (0-100)	77.17	79.35
PGA de marcado o severo	15 (40.5%)	12 (33.3%)
Duración de la enfermedad de psoriasis (años)	5.11	5.54
Terapia tópica previa	34 (91.9%)	33 (91.7%)
Fototerapia previa	11 (29.7%)	14 (38.9%)
Terapia sistémica convencional previa	16 (43.2%)	17 (47.2%)
Terapia sistémica convencional previa o fototerapia	22 (59.5%)	22 (61.1%)
Terapia biológica previa	5 (13.5%)	3 (8.3%)
Terapia sistémica convencional previa o biológica	18 (48.6%)	17 (47.2%)

\* Datos presentados para la dosis recomendada de STELARA®\*\* CDLQI: El CDLQI es un instrumento en

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica, con puntuaciones mayores que indican mayor efecto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud.

\*\*\* PedsQL: es una medición de la calidad de vida relacionada con la salud general desarrollado para el uso en poblaciones de niños y adolescentes.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación PGA de eliminado (0) o mínimo (1) en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PASI 75, PASI 90, cambio desde el valor basal en el Índice de calidad de vida de dermatología infantil (CDLQI, por sus siglas en inglés), cambio desde el valor basal en la puntuación total del Inventario de calidad de vida pediátrico (PedsQL, por sus siglas en inglés) en la semana 12. En la semana 12, los sujetos tratados con STELARA® mostraron una mejoría significativamente mayor en su psoriasis y la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el placebo (Tabla 18).

**Tabla 18: Resumen de los criterios de valoración primarios y secundarios en la semana 12: CADMUS (12 – 17 años de edad)**

	Placebo	STELARA®
	N (%)	N (%)
Pacientes aleatorizados en la semana 0	37	36
Número de pacientes que alcanzaron una puntuación PGA de eliminado (0) o mínimo	2 (5.4%)	25 (69.4%) <sup>a</sup>
PGA de eliminado (0)	1 (2.7%)	17 (47.2%) <sup>a</sup>
Respondedores PASI 75	4 (10.8%)	29 (80.6%) <sup>a</sup>
Respondedores PASI 90	2 (5.4%)	22 (61.1%) <sup>a</sup>
Respondedores PASI 100	1 (2.7%)	14 (38.9%) <sup>a</sup>
Cambio desde el valor basal en la puntuación CDLQI		
n	32	32
Media (DE)	-1.5 (3.18)	-6.7 (5.63)
Mediana	0.0	-5.5
CDLQI de 0 o 1**	4 (13.3%)	17 (56.7%) <sup>a</sup>
Cambio desde el valor basal en la puntuación de la escala total del CDLQI		
n	36	36
Media (DE)	3.35 (10.04)	8.03 (10.44) <sup>b</sup>

\*Datos presentados para la dosis recomendada de STELARA®

<sup>a</sup> p < 0.001

<sup>b</sup> p = 0.028

\*\* CDLQI de 0 o 1 indica ningún efecto en la calidad de vida del niño

Todos los pacientes fueron seguidos por la eficacia hasta 52 semanas después de la primera administración del agente de estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA de eliminado (0) o mínimo (1) y la proporción que alcanzó PASI 75 mostraron separación entre el grupo tratado con STELARA® y el placebo en la primera visita post-basal en la semana 4 alcanzando un máximo en la semana 8. Las mejorías en PGA, PASI, CDLQI y

Specialist: YBD

MAF revision: DR

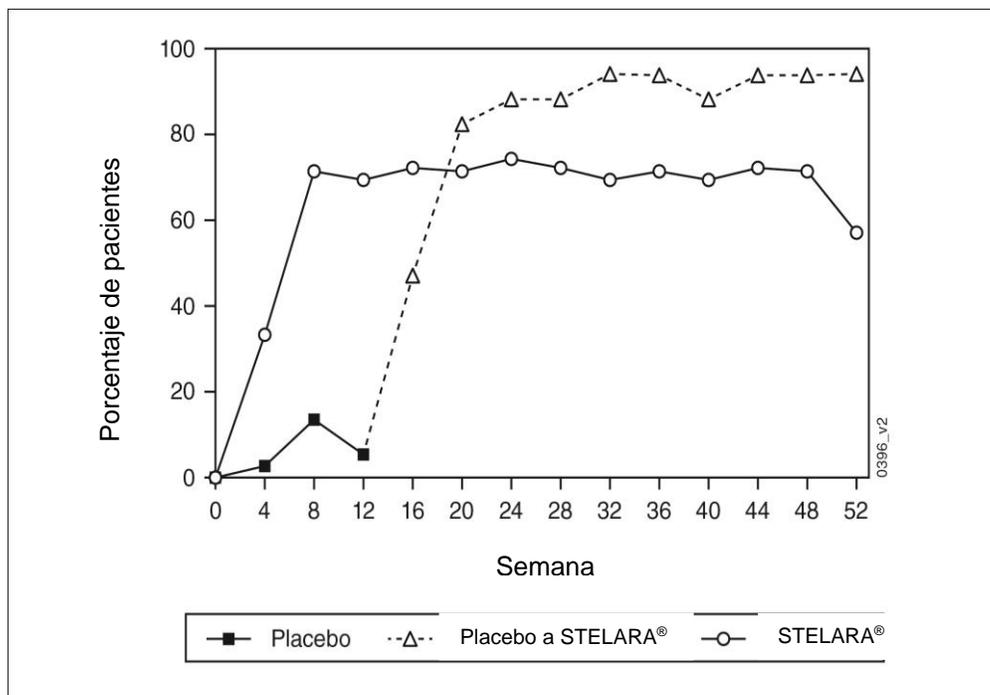
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

PedsQL se mantuvieron hasta la semana 52. Las puntuaciones PGA de eliminado (0) o mínimo (1) en el tiempo hasta la semana 52 se resumen en la figura 3 a continuación.

**Figura 3: Porcentaje de pacientes que alcanzaron puntuación PGA de eliminado (0) o mínimo (1) hasta la semana 52 por visita**



\* Datos presentados para la dosis recomendada de STELARA®

#### Pacientes pediátricos (Niños de 6 a 11 años de edad)

La eficacia de STELARA® se estudió en 44 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con psoriasis en placa, de moderada a grave, en un estudio abierto, de un solo grupo, multicéntrico, de fase 3 (CADMUS Jr.). Los pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de STELARA® (n = 44) (ver sección *Posología y Administración*) por inyección subcutánea en la semana 0 y 4 seguido de la dosificación cada 12 semanas (q12w).

Las características basales de la enfermedad de los sujetos enrolados se resumen en la tabla 19. Los pacientes con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 y afectación del BSA al menos en 10%, que fueron candidatos para terapia sistémica o fototerapia fueron elegidos para el estudio. Aproximadamente el 23% de los pacientes tuvieron exposición previa a la terapia sistémica convencional o biológica.

**Tabla 19: Características basales de la enfermedad en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad; CADMUS Jr.**

	STELARA®
Pacientes aleatorizados en la semana 0	N = 44
Mediana de la edad (años)	9.5
Varones	17 (38.6%)
Peso promedio (rango; kg)	38.4 (19; 99)
Mediana de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18.0
Mediana del BSA	18.0
BSA ≥ 20%	19 (43.2%)
Mediana del PASI	16.1
Mediana del CDLQI** (0-30)	7.0
PGA de marcado o severo	15 (34.1%)
Mediana de la duración de la enfermedad de psoriasis (años)	2.9
Terapia tópica previa	43 (97.7%)
Fototerapia previa	15 (34.1%)
Terapia sistémica convencional previa	8 (18.2%)
Terapia sistémica convencional previa o fototerapia	19 (43.2%)
Terapia biológica previa	2 (4.5%)
Terapia sistémica convencional previa o biológica	10 (22.7%)

\* Datos presentados para la dosis recomendada de STELARA®

\*\*CDLQI: El CDLQI es un instrumento en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica, con puntuaciones mayores que indican mayor efecto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación PGA de eliminado (0) o mínimo (1) en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PASI 75, PASI 90, cambio desde el valor basal en el Índice de calidad de vida de dermatología infantil (CDLQI) en la semana 12. En la semana 12, los pacientes tratados con STELARA® mostraron una mejoría clínicamente significativa en su psoriasis y la calidad de vida relacionada con la salud (Tabla 20).

**Tabla 20: Resumen de los criterios de valoración primarios y secundarios en la semana 12 y 52: CADMUS Jr. (6 – 11 años de edad)**

	STELARA® Semana 12	STELARA® Semana 52
	N (%)	N (%)
Pacientes enrolados en la semana 0	44	41
Número de pacientes que alcanzaron una puntuación PGA de eliminado (0) o mínimo (1)	34 (77.3%)	31 (75.6%)
PGA de eliminado (0)	17 (38.6%)	23 (56.1%)
Respondedores PASI 75	37 (84.1%)	36 (87.8%)
Respondedores PASI 90	28 (63.6%)	29 (70.7%)
Respondedores PASI 100	15 (34.1%)	22 (53.7%)

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Pacientes con CDLQI > 1 en el estado basal	N = 39	N = 36
CDLQI de 0 o 1*	24 (61.5%)	21 (58.3%)

\*El CDLQI es un instrumento en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. CDLQI de 0 o 1 indica ningún efecto en la calidad de vida del niño.

Todos los pacientes fueron seguidos por la eficacia hasta 52 semanas después de la primera administración del agente de estudio. La eficacia medida por la puntuación PGA de 0 o 1 se observó tan pronto como la primera visita post-basal en la semana 4 y aumentó hasta la semana 16 y luego permaneció relativamente estable hasta la semana 52. Las mejoras en PGA, PASI y CDLQI se mantuvieron hasta la semana 52.

### Eficacia clínica – Artritis psoriásica (PsA)

La seguridad y eficacia de STELARA® fue evaluada en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego, controlado con placebo, de fase 3, PSUMMIT I y PSUMMIT II, en pacientes con artritis psoriásica activa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con STELARA® 45 mg, 90 mg o el placebo en inyecciones subcutánea en la semana 0 y 4 seguido por la dosificación cada 12 semanas (q12w). El criterio de valoración primario en estos estudios fue la reducción de los signos y síntomas de la artritis psoriásica (PsA) medido por el porcentaje de respondedores ACR 20 en la semana 24. Los criterios de valoración secundarios incluyeron cambio desde el valor basal en el Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés), PASI 75, ACR 50, ACR 70 y cambio desde el valor basal en las puntuaciones radiográficas totales de manos y pies, en la semana 24. Datos de eficacia fueron recolectados y analizados hasta la semana 52 para ambos estudios y hasta la semana 100 para PSUMMIT I. Estos estudios incluyeron 927 (PSUMMIT I, n=615; PSUMMIT II, n=312) pacientes adultos ( $\geq 18$  años) que tuvieron artritis psoriásica activa ( $\geq 5$  articulaciones inflamadas y  $\geq 5$  articulaciones sensibles, a pesar de terapia con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) y/o con anti-inflamatorios no-esteroides (AINES). El uso de metotrexato fue permitido durante los estudios, pero no fue obligatorio. Aproximadamente el 50% de los pacientes continuó con las dosis estables de MTX ( $\leq 25$  mg/semana). En PSUMMIT I y PSUMMIT II, el 80% y 86% de los pacientes, respectivamente, habían sido tratados previamente con DMARD.

En PSUMMIT I, los pacientes que habían sido tratados previamente con terapia anti-TNF $\alpha$ , previo a la primera dosis del estudio, fueron excluidos. En PSUMMIT II, la mayoría de los pacientes (58%, n=180) habían sido tratados previamente con uno o más agentes anti-TNF $\alpha$  por al menos 8 semanas (14 semanas con infliximab) o habían discontinuado la terapia anti-TNF $\alpha$  por intolerancia en cualquier momento. Entre los pacientes que habían sido previamente tratados con un agente anti-TNF $\alpha$ , más del 70% habían discontinuado su tratamiento anti-TNF $\alpha$  por falta de eficacia o intolerancia.

Pacientes con cada subtipo de artritis psoriásica fueron enrolados, incluyendo artritis poli-articular sin evidencia de nódulos reumatoides (39%, N=362), espondilitis con artritis periférica (28%, N=255), artritis periférica asimétrica (21%, N=193), artritis interfalángica distal (DIP, por sus siglas en inglés) (12%, N=112) y artritis mutilante (0.5%, N=5). Más del 70% y 40% de los

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

pacientes, respectivamente, en ambos estudios tuvieron entesitis y dactilitis en el momento basal.

En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó las respuestas ACR 20 y ACR 50 en la semana 24 en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo (ver tabla 21). En PSUMMIT I, una proporción significativamente mayor de pacientes y en PSUMMIT II una proporción numéricamente mayor de pacientes (p=NS) alcanzó respuestas ACR 70 en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo (ver tabla 21).

En ambos estudios, la proporción de pacientes que alcanzó un criterio de respuesta de la PsA (PsARC, por sus siglas en inglés) modificado o una respuesta en la puntuación del índice de actividad de la enfermedad 28 usando proteína reactiva C (DAS28-CRP, por sus siglas en inglés) fue significativamente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo. En PSUMMIT I la proporción de pacientes que alcanzó remisión DAS28-CRP fue significativamente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo. En PSUMMIT II, la proporción de pacientes que alcanzó remisión DAS28-CRP fue significativamente mayor en el grupo de 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo (ver Tabla 21). Las respuestas DAS28-CRP y PsARC se mantuvieron hasta la semana 52 en ambos estudios y hasta la semana 100 en PSUMMIT I.

**Tabla 21: Número de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20, ACR 50, ACR 70, PsARC, DAS28-CRP y remisión DAS28-CRP en la 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-CRP*	71 (34%)	135 (66%) <sup>a</sup>	138 (68%) <sup>a</sup>	31 (30%)	56 (54%) <sup>a</sup>	56 (53%) <sup>a</sup>
Remisión 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

\*Se combinan articulaciones sensibles (28 articulaciones), articulaciones inflamadas (28 articulaciones), CRP, y la evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente utilizando CRP.

Respondedores DAS 28 incluyen pacientes con respuesta moderada o buena.

\*\* Los remitentes DAS 28 incluyen pacientes con un valor DAS 28 de < 2.6 en una visita.

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Una respuesta ACR 20 (Felson et al, 1995) se definió como:

1.  $\geq 20\%$  de mejoría en el recuento de articulaciones inflamadas (66 articulaciones) y en el recuento de articulaciones sensibles (68 articulaciones); y

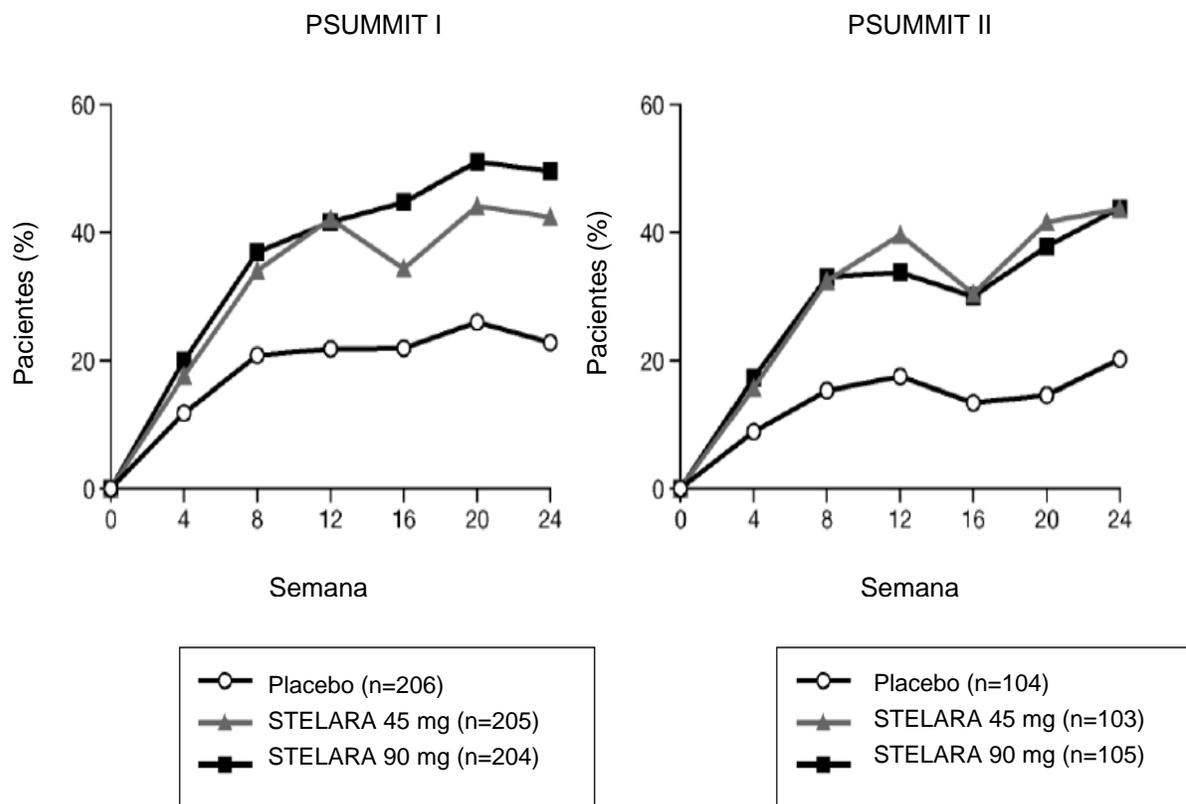
2.  $\geq 20\%$  de mejoría en 3 de las siguientes 5 evaluaciones:

- Evaluación del dolor del paciente [Escala visual analógica (VAS)]
- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente (VAS)
- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico (VAS)
- Evaluación de la función física del paciente medido por HAQ-DI
- CRP

ACR 50 o ACR 70 son definidas similarmente.

El progreso del tiempo para las tasas de respuesta ACR 20 durante las primeras 24 semanas en ambos estudios para los pacientes que recibieron STELARA® o el placebo están resumidas en la Figura 4. Las respuestas ACR 20 mostraron mejoría en la primera evaluación (semana 4). Las respuestas ACR 20, 50 y 70 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta la semana 52 (ver Tabla 22). En PSUMMIT I, las respuestas ACR se mantuvieron hasta la semana 100.

**Figura 4: Porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20 hasta la semana 24**



Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Tabla 22: Proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20, ACR 50, ACR 70 en la semana 52.**

	PSUMMIT I		PSUMMIT II	
	STELARA®		STELARA®	
	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
N	194	189	94	95
Respuesta 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%

En PSUMMIT I, de los 205 sujetos aleatorizados a 45 mg de STELARA®, 153 continuaron con la misma dosis y estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 52. Entre estos, las respuestas ACR 20, 50 y 70 fueron alcanzadas por 99 (64.7%), 57 (37.3%) y 34 (22.2%) sujetos respectivamente. De los 204 sujetos aleatorizados a 90 mg de STELARA®, 185 estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 52. Entre estos, las respuestas ACR 20, 50 y 70 fueron alcanzadas por 120 (64.9%), 74 (40%) y 41 (22.2%) sujetos respectivamente.

En PSUMMIT I, de los 205 sujetos aleatorizados a 45 mg de STELARA®, 138 continuaron con la misma dosis y estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 100. Entre estos, las respuestas ACR 20, 50 y 70 fueron alcanzadas por 89 (64.5%), 63 (45.7%) y 41 (29.7%) sujetos respectivamente. De los 204 sujetos aleatorizados a 90 mg de STELARA®, 166 estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 100. Entre estos, las respuestas ACR 20, 50 y 70 fueron alcanzadas por 116 (69.9%), 84 (50.6%) y 41 (24.7%) sujetos respectivamente.

En PSUMMIT II, de los 103 sujetos aleatorizados a 45 mg de STELARA®, 68 continuaron con la misma dosis y estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 52. Entre estos, las respuestas ACR 20, 50 y 70 fueron alcanzadas por 41 (60.3%), 23 (33.8%) y 11 (16.2%) sujetos respectivamente. De los 105 sujetos aleatorizados a 90 mg de STELARA®, 83 estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 52. Entre estos, las respuestas ACR 20, 50 y 70 fueron alcanzadas por 49 (59%), 26 (31.3%) y 17 (20.5%) sujetos respectivamente.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Adicionalmente, dentro de cada grupo de peso ( $\leq 100$  kg y  $>100$  kg), las respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 fueron consistentemente mayores en los grupos de 45 y 90 mg de STELARA® que en el grupo del placebo (ver Tabla 23).

**Tabla 23: Número de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 por peso hasta la 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 aleatorizados con peso basal $\leq 100$ 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 aleatorizados con 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%)

El tratamiento con STELARA® produjo una mejoría significativamente mayor en comparación con el placebo para cada componente ACR (ver Tabla 24).

**Tabla 24: Resumen del porcentaje de mejoría desde el valor basal de los componentes ACR en la 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)	
Número de articulaciones inflamadas <sup>d</sup>						
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>
Número de articulaciones sensibles <sup>e</sup>						
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>
Evaluación del dolor del paciente <sup>f</sup>						

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

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>
Evaluación global del paciente <sup>f</sup>						
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>
Evaluación global del médico <sup>f</sup>						
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>
Índice de discapacidad (HAQ-DI) <sup>g</sup>						
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>
CRP (mg/dL) <sup>h</sup>						
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 del recuento de articulaciones inflamadas (0-66)

<sup>e</sup> Número del recuento de articulaciones sensibles (0-68)

<sup>f</sup> Escala visual analógica; 0 = mejor, 10 = peor.

<sup>g</sup> Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; 0 = mejor, 3 = peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/asearse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener la higiene y mantener la actividad diaria.

<sup>h</sup> CRP: (Rango normal 0.0-1.0 mg/dL)

## Uso de Metotrexato

La proporción de pacientes que alcanzó respuestas ACR fueron consistentemente mayores en los pacientes tratados con STELARA® que en los tratados con el placebo independientemente el uso concomitante de MTX (ver Tabla 25). Las respuestas observadas en los grupos de STELARA® fueron similares en los pacientes que recibieron o no recibieron concomitante MTX. Las respuestas ACR se mantuvieron hasta la semana 52 en PSUMMIT I y II y hasta la semana 100 en PSUMMIT I.

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Tabla 25: Resumen de los pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 hasta la semana 24 por el uso de metotrexato**

<b>PSUMMIT I</b>						
	<i>Recibieron MTX en el momento basal</i>			<i>No recibieron MTX en el momento basal</i>		
	<b>STELARA</b>			<b>STELARA</b>		
	<b>Placebo (N=206)</b>	<b>45 mg (N= 205)</b>	<b>90 mg (N= 204)</b>	<b>Placebo (N=206)</b>	<b>45 mg (N= 205)</b>	<b>90 mg (N= 204)</b>
Pacientes aleatorizados	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%)

<b>PSUMMIT II</b>						
	<i>Recibieron MTX en el momento basal</i>			<i>No recibieron MTX en el momento basal</i>		
	<b>STELARA</b>			<b>STELARA</b>		
	<b>Placebo (N=104)</b>	<b>45 mg (N= 103)</b>	<b>90 mg (N= 105)</b>	<b>Placebo (N=104)</b>	<b>45 mg (N= 103)</b>	<b>90 mg (N= 105)</b>
Pacientes aleatorizados	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%)

### Terapia Anti-TNFα previa

PSUMMIT II evaluó 180 pacientes que fueron previamente tratados con uno o más agentes anti-TNFα por al menos 8 semanas (14 semanas con infliximab), o tuvieron intolerancia documentada a la terapia anti-TNFα en cualquier momento en el pasado.

Entre los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNFα, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con STELARA® alcanzó una respuesta ACR 20 en la semana 24 en comparación con el placebo (ver Tabla 26). Las respuestas ACR 20, 50 y 70 se mantuvieron generalmente general hasta la semana 52.

**Tabla 26: Número de pacientes tratados previamente con agentes anti-TNF $\alpha$  que alcanzaron respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 hasta la semana 24**

PSUMMIT II	STELARA®		
	Placebo (N= 104)	45 mg (N= 103)	90 mg (N= 105)
Pacientes aleatorizados	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

### Entesitis y dactilitis

En pacientes con entesitis y/o dactilitis en el momento basal, en PSUMMIT I, se observó una mejoría significativa en la puntuación de entesitis y dactilitis en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo. En PSUMMIT II, se observó una mejora significativa en la puntuación de entesitis y una mejora numérica en la puntuación de dactilitis en el grupo de 90 mg (p=NS) en comparación con el grupo del placebo (ver Tabla 27). En ambos estudios, se mantuvo la mejoría en la puntuación de entesitis y dactilitis en la semana 52. En PSUMMIT I, la mejoría en la puntuación de entesitis y dactilitis se mantuvo hasta la semana 100.

**Tabla 27: Resumen del cambio porcentual en las puntuaciones de entesitis y dactilitis en la 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>Puntuación de entesitis<sup>d</sup></b>						
Pacientes aleatorizados con entesitis en el momento 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>Puntuación de dactilitis<sup>e</sup></b>						
Pacientes aleatorizados con dactilitis en el momento 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>

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

<sup>a</sup> p<0.01

<sup>b</sup> p<0.001

<sup>c</sup> p=NS

<sup>d</sup> La entesitis se evaluó basado en el índice de la puntuación de Maastricht para la entesitis en espondilitis anquilosante (MASES, por sus siglas en inglés) modificado por PSA (un instrumento que cuenta 15 sitios corporales).

<sup>e</sup> La dactilitis fue evaluada en manos y pies utilizando un sistema de puntuación desde 0 a 60.

Una proporción mayor de pacientes tratados con STELARA®, que tienen espondilitis con artritis periférica como su presentación primaria, demostró una mejoría un 50 y 70% en el Índice de actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante (BASDAI, por sus siglas en inglés) en las puntuaciones BASDAI en la semana 24 en comparación con el placebo (ver Tabla 28).

**Tabla 28: Número de pacientes que alcanzaron mejoría desde el valor basal en BASDAI en la 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 aleatorizados con espondilitis y afectación de la articulación periférica en el momento 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

\*p valor no calculado

## Respuesta PASI

En PSUMMIT I y PSUMMIT II, la proporción de pacientes con afectación de psoriasis ≥ 3% del BSA en el momento basal que alcanzó una mejoría ≥ 75% en la evaluación PASI en la semana 24 fue significativamente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el grupo del placebo (ver Tabla 29). En ambos estudios la proporción de pacientes que alcanzó respuesta PASI 75 se mantuvo hasta la semana 52 (PSUMMIT I, STELARA® 45mg-70.1% y 90mg-68.1%; PSUMMIT II, STELARA® 45mg-56.5% y 90mg-64.4%). En PSUMMIT I, la respuesta PASI 75 se mantuvo hasta la semana 100.

La proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 y una respuesta ACR 20 se evaluó para aquellos pacientes con afectación de psoriasis de piel ≥ 3% del BSA en el momento basal. Una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó la respuesta

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

combinada en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el grupo del placebo en la semana 24 (ver Tabla 29). En ambos estudios la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 y una respuesta ACR20 se mantuvo hasta la semana 52 (PSUMMIT I, STELARA® 45mg-44.8% y 90mg-44.3%; PSUMMIT II, STELARA® 45mg-36.8% y 90mg- 43.1%). En PSUMMIT, la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta combinada PASI 75 y ACR 20 se mantuvo hasta la semana 100.

**Tabla 29: Número de pacientes que alcanzaron respuestas PASI 75, PASI 90 y PASI 100 así como una combinación de respuestas de articulación y piel en la 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 con afectación de psoriasis en la piel ≥ 3% del BSA en el momento 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%)
Combinación de respuestas de piel y articulación						
PASI 75 y ACR 20	8 (5%)	40 (28%)	62 (42%)	2 (3%)	24 (30%)	31 (38%)

<sup>a</sup> p<0.001 para comparación de 45 mg o 90 mg con el placebo.

Adicionalmente, dentro de cada grupo de peso (≤100 kg y >100 kg), las respuestas PASI 75, 90 y 100 fueron consistentemente mayores en los grupos de 45 y 90 mg de STELARA® que en el grupo del placebo (ver Tabla 30).

**Tabla 30: Resumen de pacientes que alcanzaron respuestas PASI 75, PASI 90 y PASI 100 por peso hasta la 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 aleatorizados con peso basal ≤100 kg *	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	41	40	38	26	22	24

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

aleatorizados con peso basal >100 kg*						
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 aleatorizados con afectación de psoriasis en piel  $\geq$  3% del BSA en el momento basal

### **Uso de Metotrexato**

En ambos estudios, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 en la semana 24 fue consistentemente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo independientemente del uso concomitante de MTX. Las respuestas PASI 75 se mantuvieron hasta la semana 52 en PSUMMIT I y II. En PSUMMIT I, la respuesta PASI 75 se mantuvo hasta la semana 100.

### **Terapia Anti-TNF $\alpha$ previa**

En PSUMMIT II, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 en la semana 24 fue significativamente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo en los pacientes tratados previamente con un agente anti-TNF $\alpha$ .

### **Respuesta radiográfica**

El daño estructural en las manos y los pies fue evaluado por lectores que desconocían el grupo de tratamiento y el orden de las visitas, y se expresó como cambio de la puntuación total de van der Heijde-Sharp (puntuación vdH-S) modificado para PsA mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales (DIP, por sus siglas en inglés) de la mano en comparación con el valor basal. Se realizó un análisis integrado pre-especificado que combinó los datos de 927 sujetos en PSUMMIT I y II. En la semana 24, basado en este análisis integrado, el tratamiento con 45 mg o 90 mg de STELARA® inhibió significativamente la progresión del daño estructural, cuando se comparó con el placebo (ver Tabla 31). Más allá de la semana 24, el tratamiento con STELARA continuó la inhibición de la progresión del daño estructural hasta la semana 52. El cambio promedio desde la semana 24 a la 52 en la puntuación total vdH-S modificada (0.18 y 0.26 en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® respectivamente) fue menor que el cambio promedio desde la semana 0 a la 24 (ver Tabla 31). En PSUMMIT I, el efecto de STELARA® sobre la inhibición de la progresión del daño estructural se mantuvo hasta la semana 100. Entre los sujetos tratados con 45 mg y 90 mg de STELARA® sin progresión radiográfica desde el momento basal hasta la semana 52 (n = 103 y 113 respectivamente), el 81.5% y 88.8% continuaron sin mostrar progresión radiográfica en la semana 100.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

**Tabla 31: Resumen del cambio desde el valor basal en la puntuación total vdH-S modificada en la semana 24 (análisis integrado de PSUMMIT y PSUMMIT II)**

	Placebo	STELARA®	
		45 mg	90 mg
Puntuación total vdHS modificada desde el valor basal			
N	306	303	300
Media ± DE	28.01 ± 55.771	30.40 ± 50.688	27.97 ± 42.137
Cambio desde el valor basal			
N	310	308	309
Media ± DE	0.97 ± 3.852	0.40 ± 2.110 <sup>b</sup>	0.39 ± 2.403 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> valor p < 0.001 para la diferencia entre STELARA® y el placebo, semana 24 (análisis integrado)

<sup>b</sup> valor p < 0.05

En la semana 24, los pacientes tratados con STELARA® demostraron menos progresión del daño estructural en comparación con el placebo, independientemente del uso concomitante de MTX.

El efecto de STELARA® sobre la progresión del daño estructural en pacientes con experiencia previa anti-TNFα no se ha establecido, aunque no ha sido adecuadamente estudiado.

### **Función física y calidad de vida relacionada con la salud**

En PSUMMIT I y PSUMMIT II, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud fueron evaluadas utilizando el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI), el índice de calidad de vida en dermatológica (DLQI) y la encuesta de salud SF-36.

Los pacientes tratados con STELARA® mostraron mejoría significativa en la función física evaluado por HAQ-DI en la semana 4. La proporción de pacientes que alcanzó una mejoría clínicamente significativa  $\geq 0.3$  en la puntuación HAQ-DI desde el valor basal en la semana 24 fue también significativamente mayor en los grupos de STELARA® cuando se comparó con el placebo (ver Tabla 32). Se observó mejoría en la primera evaluación (semana 4), alcanzando un máximo en la semana 12 y se mantuvo hasta la semana 24. La mejoría en la puntuación HAQ-DI se mantuvo desde el valor basal en ambos estudios en la semana 52 y hasta la semana 100 en PSUMMIT I.

En ambos estudios, la mejoría en HAQ-DI en la semana 24 fue consistentemente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo independientemente del uso concomitante de MTX.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

En PSUMMIT II, la mejoría en HAQ-DI en la semana 24 fue significativamente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo en pacientes previamente tratados con agentes anti-TNFα.

**Tabla 32: Mejoría en la función física medido por HAQ-DI en la 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)	
Puntuación HAQ-DI basal						
N	204	205	204	104	103	104
Media (DE)	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
Mejoría en HAQ-DI						
N	206	205	204	104	103	105
Media (DE)	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 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

\*alcanzaron una mejoría ≥0.3 desde el valor basal

En PSUMMIT I, de los 205 sujetos aleatorizados a 45 mg STELARA®, 153 continuaron con la misma dosis y estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 52. Entre estos, la respuesta HAQ-DI se alcanzó por 83 (54.2%) sujetos. De los 204 sujetos aleatorizados a 90 mg de STELARA®, 185 estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 52. Entre estos, la respuesta HAQ-DI se alcanzó por 102 (55.1%) sujetos.

En PSUMMIT II, de los 103 sujetos aleatorizados a 45 mg de STELARA®, 68 continuaron con la misma dosis y estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 52. Entre estos, la respuesta HAQ-DI se alcanzó por 29 (42.6%) sujetos. De los 105 sujetos aleatorizados a 90 mg de STELARA®, 83 estuvieron disponibles para la evaluación en la semana 52. Entre estos, la respuesta HAQ-DI se alcanzó por 44 (53%) sujetos.

El DLQI fue evaluado comparando el cambio en las puntuaciones DLQI desde el valor basal para aquellos pacientes con ≥ 3% del BSA en el momento basal. En ambos estudios en la semana 24, hubo una mejoría significativa desde el valor basal en las puntuaciones DLQI en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® comparado con el placebo (ver Tabla 33) y la mejoría se mantuvo en la semana 52. En PSUMMIT I, la mejoría desde el valor basal en las puntuaciones DLQI se mantuvo hasta la semana 100.

En PSUMMIT I y PSUMMIT II, en la semana 24, el cambio desde el valor basal en las puntuaciones del resumen de componente físico (PCS, por sus siglas en inglés) SF-36 fue

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

significativamente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el grupo del placebo. En ambos estudios, el cambio desde el valor basal en las puntuaciones del resumen de componente mental (MCS, por sus siglas en inglés) SF-36 en la semana 24 fue mayor en ambos grupos de STELARA® en comparación con el grupo del placebo ( $p < 0.001$  para PSUMMIT I – grupo de 90 mg,  $p = \text{NS}$  para otros grupos) (ver Tabla 33). En ambos estudios, el cambio desde el valor basal en las puntuaciones PCS y MCS SF-36 se mantuvo en la semana 52, y en la semana 100 en PSUMMIT I.

En PSUMMIT II, un cambio significativo desde el valor basal en la puntuación de la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas - fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) se observó en la semana 24 en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el grupo del placebo (mediana de la mejoría, todos 3.0 frente a 0.0;  $p < 0.007$ ). De manera similar, el porcentaje de pacientes con mejoría clínicamente significativa en fatiga desde el valor basal (4 puntos en FACIT-F) fue significativamente mayor en los grupos de 45 mg (49% [ $p < 0.001$ ]) y 90 mg (49% [ $p < 0.001$ ]) de STELARA® en comparación con el grupo del placebo (25.8%). El cambio desde el valor basal en las puntuaciones FACIT-F se mantuvo en la semana 52.

**Tabla 33: Resumen de cambio desde el valor basal en las puntuaciones DLQI y SF-36 en la semana 24**

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (N= 206)	STELARA		Placebo (N= 104)	STELARA	
		45 mg (N=205)	90 mg (N=204)		45 mg (N=103)	90 mg (N=105)
DLQI						
Pacientes aleatorizados con afectación de psoriasis en la piel $\geq 3\%$ del BSA en el momento basal	146	145	149	80	80	81
Valor basal						
N	145	145	149	80	80	81
Media (DE)	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
Cambio desde el valor basal						
N	140	142	146	73	77	75
Media (DE)	-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>
SF-36						

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Resumen de componente físico						
Valor basal						
N	203	203	204	104	102	104
Media (DE)	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
Cambio desde el valor basal						
N	196	200	197	97	99	97
Media (DE)	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>
Resumen de componente mental						
Valor basal						
N	203	203	204	104	102	104
Media (DE)	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
Cambio desde el valor basal						
N	196	200	197	97	99	97
Media (DE)	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

## Economía de la salud

Datos económicos de la salud sobre del tiempo perdido en el trabajo, empleabilidad y productividad diaria en el trabajo, escuela u hogar fueron recolectados a través de cuestionarios en el momento basal y en la semana 24. Para evaluar la productividad, se les preguntó a los pacientes indicar cuánto afectó su enfermedad su productividad en el trabajo, escuela o casa en las 4 semanas anteriores, utilizando una escala visual analógica (VAS) de 10 cm (no afectó en absoluto [0] a muy afectado [10]).

La mejoría en la productividad auto-reportada fue significativamente mayor en los grupos de 45 mg y 90 mg de STELARA® en comparación con el placebo en la semana 24. La mejoría en la productividad auto-reportada se mantuvo en ambos estudios en la semana 52 y hasta la semana 100 en PSUMMIT.

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La mediana de tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima ( $t_{max}$ ) fue 8.5 días después de una administración subcutánea única de 90 mg en sujetos sanos. La mediana de los valores del  $t_{max}$  de ustekinumab después de una administración subcutánea única de 45 mg o 90 mg en pacientes con psoriasis fueron comparables a las observadas en sujetos sanos.

Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de ustekinumab después a una administración subcutánea única en pacientes con psoriasis es 57.2%.

### Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal ( $V_z$ ) después de una administración intravenosa única a pacientes con psoriasis osciló de 57 a 83 mL/kg.

### Metabolismo

Se desconoce la vía metabólica exacta de ustekinumab.

### Eliminación

La mediana del aclaramiento sistémico (CL) después de una administración intravenosa única a pacientes con psoriasis osciló de 1.99 a 2.34 mL/día/kg.

La mediana de la semivida ( $t_{1/2}$ ) de ustekinumab fue aproximadamente 3 semanas en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, oscilando de 15 a 32 días en todos los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

### Linealidad de dosis

La exposición sistémica de ustekinumab ( $C_{max}$  y AUC) se incrementó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una administración intravenosa única en dosis que oscilaron de 0.09 mg/kg a 4.5 mg/kg o después de una administración subcutánea única en dosis que oscilaron aproximadamente de 24 mg a 240 mg en pacientes con psoriasis.

### *Dosis única frente a dosis múltiples*

Los perfiles de concentración sérica-tiempo de ustekinumab generalmente fueron predecibles después de la administración de dosis subcutáneas únicas o múltiples. En pacientes con psoriasis, las concentraciones séricas de ustekinumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 28 después de las dosis subcutáneas iniciales a la semana 0 y 4, seguidas por dosis cada 12 semanas. La mediana de la concentración mínima en estado estacionario osciló de 0.21 µg/mL a 0.26 µg/mL (45 mg) y de 0.47 µg/mL a 0.49 µg/mL (90 mg).

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## **El impacto del peso en la farmacocinética**

Las concentraciones séricas de ustekinumab fueron afectadas por el peso en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica. Dentro de cada dosis (45 mg o 90 mg), los pacientes de mayor peso (> 100 kg) tuvieron una menor mediana de las concentraciones séricas de ustekinumab en comparación con los pacientes de menor peso ( $\leq$  100 kg). Sin embargo, entre dosis, la mediana de las concentraciones séricas mínimas de ustekinumab de pacientes con mayor peso (> 100 kg) en el grupo de 90 mg fue comparable con la de los pacientes con menor peso ( $\leq$  100 kg) en el grupo de 45 mg.

### ***Análisis farmacocinético poblacional***

En un análisis farmacocinético poblacional utilizando datos de pacientes con psoriasis, el aclaramiento aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente (V/F) fue 0.465 L/d y 15.7 L, respectivamente, y el  $t_{1/2}$  fue de aproximadamente 3 semanas en pacientes con psoriasis. El sexo, la edad o la raza no influyeron en el CL/F de ustekinumab. El CL/F fue afectado por el peso corporal con una tendencia a un mayor CL/F en pacientes con mayor peso corporal. La mediana del CL/F en pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente 55% mayor en comparación con los pacientes con peso  $\leq$  100 kg. La mediana del V/F en pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente 37% mayor en comparación con pacientes con peso  $\leq$  100 kg. Resultados similares fueron obtenidos de un análisis farmacocinético poblacional confirmatorio utilizando datos de pacientes con artritis psoriásica.

En el análisis farmacocinético poblacional utilizando datos de pacientes con psoriasis, se evaluó el efecto de comorbilidades (antecedentes y situación actual de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia) en la farmacocinética de ustekinumab. La farmacocinética de ustekinumab fue afectada por la comorbilidad de diabetes, con una tendencia de mayor CL/F en pacientes con diabetes. El CL/F promedio en pacientes con diabetes fue aproximadamente 29% mayor en comparación con pacientes sin diabetes.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que existía una tendencia de mayor aclaramiento de ustekinumab en pacientes con respuesta inmune positiva.

No se han realizado estudios específicos de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos o en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica.

En los análisis farmacocinéticos poblacionales, se exploró el efecto de los medicamentos concomitantes usados con más frecuencia en pacientes con psoriasis (incluyendo paracetamol/acetaminofén, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, naproxeno, levotiroxina, hidroclorotiazida y vacuna contra la influenza) en la farmacocinética de ustekinumab y ninguno de los medicamentos concomitantes ejerció un impacto significativo. La farmacocinética de ustekinumab no fue impactada por el uso previo de MTX, ciclosporina y otros tratamientos biológicos para el tratamiento de psoriasis. La farmacocinética de ustekinumab no fue impactada por el uso concomitante de AINEs o exposición previa a agentes anti-TNF $\alpha$  en pacientes con artritis psoriásica o por el uso de MTX, corticosteroides orales, 6-MP, AZA en pacientes con artritis psoriásica.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluadas en un estudio *in vitro* utilizando hepatocitos humanos, que mostraron que IL-12 y/o IL-23 en niveles de 10 ng/mL no alteraron las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) (ver sección *Interacciones*).

## **Poblaciones especiales**

### **Pediatría (6 a 17 años de edad)**

La farmacocinética de ustekinumab en pacientes pediátricos con psoriasis, de 6 a 17 años de edad, tratados con la dosis recomendada fue generalmente comparable a la de la población adulta con psoriasis.

### **Ancianos (65 años de edad y mayores)**

No se han realizado estudios específicos en pacientes ancianos. El análisis farmacocinético poblacional no indicó la existencia de cambios aparentes en las estimaciones del CL/F y V/F en pacientes  $\geq 65$  años.

### **Insuficiencia renal**

No existen datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia renal.

### **Insuficiencia hepática**

No existen datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con función hepática deteriorada.

### **Otras poblaciones**

La farmacocinética de ustekinumab fue generalmente comparable entre pacientes asiáticos y no-asiáticos con psoriasis.

El uso de tabaco y alcohol no impactó la farmacocinética de ustekinumab.

## **INFORMACIÓN NO CLÍNICA**

En los estudios de toxicidad de dosis repetida en monos *cynomolgus* juveniles, ustekinumab fue bien tolerado después de dosis IV de hasta 45 mg/kg/semana por hasta 1 mes y después de dosis dos veces por semana por vía subcutánea de hasta 45 mg/kg por 6 meses. No hubo hallazgos relacionados con ustekinumab en las evaluaciones de inmunotoxicidad y farmacología cardiovascular de la seguridad. En las evaluaciones histopatológicas no se observaron la existencia de cambios preneoplásicos.

No hubo efectos adversos en monos con exposiciones que fueron 179 veces mayor que la concentración sérica máxima en humanos después de una inyección subcutánea semanal de 90 mg y 29 veces mayor que la concentración sérica máxima en humanos después de una administración intravenosa de 6 mg/kg.

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

## **Carcinogenicidad y mutagenicidad**

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ustekinumab debido a la falta de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL 12/23 de los roedores.

## **Toxicología Reproductiva**

Se realizaron tres estudios de toxicidad para el desarrollo de monos cynomolgus. No se observó toxicidad materna relacionada con ustekinumab, abortos, crías muertas, embriotoxicidad, retrasos en el desarrollo, malformaciones o defectos de nacimiento a dosis de hasta 45 mg/kg después de la administración semanal o dos veces por semana de ustekinumab vía IV o SC, respectivamente. En neonatos nacidos de monos preñados tratados con ustekinumab no se observaron efectos adversos sobre el crecimiento o el desarrollo funcional y no se observaron déficits en las evaluaciones de inmunotoxicidad. En un estudio de fertilidad masculina en monos cynomolgus no se observaron efectos relacionados con ustekinumab en el comportamiento de apareamiento, parámetros de los espermatozoides o concentraciones séricas de hormonas masculinas después de la administración subcutánea de dos veces a la semana de ustekinumab en dosis de hasta 45 mg / kg.

Se realizó un estudio de toxicidad de la fertilidad femenina en ratones utilizando un anticuerpo análogo que se une e inhibe la actividad de IL-12 e IL-23 en ratones. La administración subcutánea de dos veces por semana o la administración intravenosa de una vez por semana del anticuerpo anti-IL-12/23 de ratón fue bien tolerada a dosis de hasta 50 mg/kg y no se observaron efectos adversos en los parámetros de la fertilidad femenina.

## **INFORMACION FARMACEUTICA**

### **Lista de excipientes**

#### **45mg jeringa prellenada/vial**

L-histidina, L-histidina hidrocloreuro, polisorbato 80, sucrosa y agua para inyección.

### **Incompatibilidades**

No aplica

### **Vida útil**

Ver la fecha de expira en el envase exterior.

### **Condiciones de almacenamiento**

Consérvese refrigerado a 2°C - 8°C.

●  
Mantener el vial o la jeringa en la caja original para protegerla de la luz.

No congelar. No agitar.

Specialist: YBD

MAF revision: DR

QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es

Mantener fuera del alcance de los niños.

### **Naturaleza y contenido del envase**

Para inyección subcutánea

STELARA® es suministrado como una solución estéril en vial de vidrio (Tipo 1) de uso único. El vial está cerrado con un tapón recubierto.

STELARA® también es suministrado como una solución estéril en una jeringa prellenada de vidrio tipo I de un solo uso con una aguja fija, de media pulgada 27G y la cubierta de la aguja. La cubierta de la es fabricada utilizando una goma natural seca (un derivado del látex) (ver Advertencias y precauciones). La jeringa está equipada con un dispositivo de seguridad.

La solución es transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo claro con un pH de aproximadamente 6.0. Cada mL de STELARA® contiene 90 mg de ustekinumab, 1.0 mg de L-histidina y L-histidina hidrocloreto, 76 mg de sucrosa, 0.04 mg de polisorbato 80 y agua para inyección, USP. STELARA® no contiene conservantes.

STELARA® está disponible como:

- STELARA® 45 mg de ustekinumab en 0.5 mL en 1 vial o en una jeringa prellenada de un solo uso.

### **Instrucciones de uso, manejo y eliminación**

Después de la administración de STELARA®, descartar cualquier porción no utilizada. Se debe eliminar la jeringa de acuerdo con las prácticas médicas aceptadas para las jeringas usadas. La jeringa, la aguja y el vial nunca deben ser re-utilizadas.

### **TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO**

JANSSEN CILAG S.A.

Avenida Calle 26 No.69-76, Edificio Elemento, Torre 2, Piso 7, Bogotá D.C., Colombia

### **LINEA DE ATENCIÓN AL USUARIO**

Teléfono: 01800 752231 o [infojanssen@janco.inj.com](mailto:infojanssen@janco.inj.com)

### **VERSION DEL TEXTO**

CCDS 22 junio 2020

Specialist: YBD

MAF revision: DR  
QC: JR

HA approval date  
June 21<sup>st</sup>, 2021

CO\_USTE\_INJsol\_45mg\_PI\_CCDS Jun-20\_V3.0+D\_es