▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml.

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml.

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer murinen Myelomzelllinie produziert wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jedes Dosiervolumen enthält 0,02 mg Polysorbat 80, entsprechend 0,02 mg pro 45-mg-Dosis.
Jedes Dosiervolumen enthält 0,05 mg Polysorbat 80, entsprechend 0,04 mg pro 90-mg-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist farblos bis hellgelb und klar bis leicht opaleszierend.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis

IMULDOSA ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

IMULDOSA ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriatische Arthritis (PsA)

IMULDOSA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend gewesen ist (siehe Abschnitt 5.1).

Morbus Crohn bei Erwachsenen

IMULDOSA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

IMULDOSA ist indiziert für die Behandlung von mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

Colitis ulcerosa

IMULDOSA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

IMULDOSA ist für die Anwendung unter der Anleitung und Überwachung eines in Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die IMULDOSA indiziert ist, erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

Plaque-Psoriasis

Es wird eine initiale Dosis von 45 mg IMULDOSA, die subkutan verabreicht wird, empfohlen, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen.

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg
Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg beträgt die initiale Dosis 90 mg, die subkutan verabreicht wird, gefolgt von einer 90-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Bei diesen Patienten haben sich auch 45 mg als wirksam erwiesen. 90 mg führten jedoch zu einer besseren Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 4).

Psoriatische Arthritis (PsA)

Es wird eine initiale Dosis von 45 mg IMULDOSA, die subkutan verabreicht wird, empfohlen, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden.

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Ustekinumab wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab bei Kindern unter 6 Jahren mit Psoriasis oder bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit psoriatischer Arthritis sind bisher noch nicht erwiesen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren

Die empfohlenen IMULDOSA-Dosierungen basierend auf dem Körpergewicht von über 60 kg sind in Tabelle 1 dargestellt. IMULDOSA sollte in Woche 0 und 4 und dann alle 12 Wochen verabreicht werden.

Siehe Tabelle 1

Es gibt keine Dosierungsform von IMULDOSA, die eine gewichtsbasierte Dosierung bei Kindern und Jugendlichen unter 60 kg ermöglicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg sollte eine genaue Dosierung auf mg/kg-Basis mit einem anderen Ustekinumab-Präparat erfolgen. Die 45-mg-Injektionslösung in Durchstechflaschen ermöglicht eine gewichtsbasierte Dosierung.

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Bei diesem Behandlungsregime wird die erste IMULDOSA-Dosis intravenös verabreicht. Zur Dosierung des intravenösen Dosierungsschemas siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von IMULDOSA 130 mg

Tabelle 1 Empfohlene IMULDOSA-Dosen bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis
< 60 kg*	-
≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* IMULDOSA ist nicht für Patienten verfügbar, die weniger als die volle 45-mg-Dosis benötigen. Wenn eine alternative Dosis erforderlich ist, sollten andere Ustekinumab-Präparate angewendet werden, die diese Möglichkeit bieten.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die erste subkutane Verabreichung von 90 mg IMULDOSA soll 8 Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgen. Anschließend wird eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen.

Patienten, die 8 Wochen nach der ersten subkutanen Dosis unzureichend angesprochen haben, können zu diesem Zeitpunkt eine zweite subkutane Dosis erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Basierend auf der klinischen Beurteilung können die Patienten anschließend alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die bis Woche 16 nach der intravenösen Induktionsdosis oder 16 Wochen nach dem Wechsel auf eine Erhaltungsdosierung alle 8 Wochen keinen Hinweis auf einen therapeutischen Nutzen zeigen, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Immunmodulatoren und/oder Corticosteroide können während der Behandlung mit IMULDOSA weiter angewendet werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit IMULDOSA angesprochen haben, können Corticosteroide in Übereinstimmung mit dem Therapiestandard reduziert oder abgesetzt werden.

Bei Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ist nach einer Unterbrechung der Therapie eine Wiederaufnahme mit subkutaner Dosierung alle 8 Wochen sicher und wirksam.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Ustekinumab wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche
Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab 2 Jahren)

Bei diesem Behandlungsregime wird die erste IMULDOSA -Dosis intravenös verabreicht. Zur Dosierung des intravenösen Dosierungsschemas siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg (BSA-basierte Dosierung)
Bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn mit einem Körpergewicht unter 40 kg ist die empfohlene Erhaltungsdosis eine subkutane Dosis, die auf Basis der BSA des Patienten angewendet wird (siehe Tabelle 2). Das errechnete Volumen sollte auf die nächstliegenden 0,1 ml aufgerundet und mittels einer skalierten 1-ml-Spritze angewendet werden.

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2 Injektionsvolumen für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn mit einem Körpergewicht unter 40 kg

BSA-Bereich (m2) des Patienten zum Zeitpunkt der Dosierung Körpergewicht < 40 kg	Empfohlene Dosis (mg)	Volumen der Injektion (ml)	Anzahl der 45 mg/0,5 ml Durchstechflaschen
0,40 bis < 0,62	36 mg	0,4	1 Durchstechflasche
0,62 bis < 0,95	45 mg	0,5	1 Durchstechflasche*
0,95 bis < 1,25	63 mg	0,7	2 Durchstechflaschen
≥ 1,25	90 mg	1,0	2 Durchstechflaschen*

* Die Fertigspritze kann als Alternative zur 45 mg/0,5 ml Durchstechflasche zur Anwendung der benötigten Dosis genutzt werden

Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (gewichtsbasierte Dosierung)
Bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 90 mg subkutan.

Dosierungsfrequenz bei Kindern und Jugendlichen (ab 2 Jahren)
Die erste subkutane Verabreichung von IMULDOSA soll 8 Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgen. Anschließend wird eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen.

Patienten, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Basierend auf der klinischen Beurteilung können die Patienten anschließend alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, bei denen es bei einem Dosierungsintervall alle 12 Wochen zu einem Verlust des Ansprechens kommt, kann das Intervall auf alle 8 Wochen verkürzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Patienten, bei denen es bei einer Dosierung alle 12 oder 8 Wochen zu einem Verlust des Ansprechens kommt und die niedrige Ustekinumab-Talspiegel (< 1,4 µg/ml, bestimmt mittels validiertem ECLIA- oder ELISA-Testverfahren oder vergleichbarem Assay) aufweisen, profitieren unter Umständen von einer Verkürzung des Intervalls auf 4 Wochen, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine erneute Bestimmung des Talspiegels sollte 12 oder 16 Wochen nach der Dosisanpassung auf eine Anwendung alle 4 Wochen erfolgen. Liegen die Talspiegel > 7,2 µg/ml und wird bei dem Patienten ein Ansprechen festgestellt, das weiterhin anhält, kann das Dosierungsintervall wieder auf 8 Wochen umgestellt werden.

Bei Patienten, die bis Woche 16 nach der intravenösen Induktionsdosis oder 16 Wochen nach der Dosisanpassung keinen Hinweis auf einen therapeutischen Nutzen zeigen, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Immunmodulatoren, 5-Aminosalicylat (5-ASA)-Verbindungen, Antibiotika und/oder Corticosteroide können während der Behandlung mit IMULDOSA weiter angewendet werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit IMULDOSA angesprochen haben, können diese Arzneimittel in Übereinstimmung mit dem Versorgungsstandard reduziert oder abgesetzt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMULDOSA zur Behandlung des Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen unter 2 Jahren und unter 10 kg sind bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMULDOSA zur Behandlung von Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IMULDOSA 45-mg- und 90-mg-Fertigspritzen sind nur zur subkutanen Injektion bestimmt. Wenn möglich, sollen die Bereiche der Haut, die eine Psoriasis aufweisen, als Injektionsstellen vermieden werden.

Nach einer sachgemäßen Schulung in subkutaner Injektionstechnik können Patienten oder ihre Betreuungspersonen IMULDOSA injizieren, wenn der behandelnde Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine angemessene Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten oder ihre Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, die verordnete Menge IMULDOSA gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren. Umfassende Anweisungen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage angegeben.

Hinweise zur Vorbereitung und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Ustekinumab kann unter Umständen das Risiko von Infektionen erhöhen und latente

Infektionen reaktivieren. In klinischen Studien und bei Psoriasis-Patienten in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die Ustekinumab erhielten, schwerwiegende bakterielle Infektionen, Pilz- und Virusinfektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen, darunter die Reaktivierung einer Tuberkulose, andere opportunistische bakterielle Infektionen (einschließlich atypische Mykobakterieninfektion, Listerienmeningitis, Legionellenpneumonie und Nokardiose), opportunistische Pilzinfektionen, opportunistische Virusinfektionen (einschließlich durch Herpes simplex 2 verursachte Enzephalitis) und parasitäre Infektionen (einschließlich okuläre Toxoplasmose), wurden bei mit Ustekinumab behandelten Patienten gemeldet.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte soll IMULDOSA mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Beginn der Behandlung mit IMULDOSA sollen Patienten auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden. IMULDOSA darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion muss vor Beginn der Behandlung mit IMULDOSA eingeleitet werden. Eine Anti-Tuberkulosetherapie soll auch bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen ein angemessener Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden kann, vor Behandlungsbeginn von IMULDOSA in Betracht gezogen werden. Patienten, die IMULDOSA erhalten, müssen während und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden.

Patienten sollen angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, muss der Patient engmaschig überwacht werden und IMULDOSA darf vor Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Maligne Tumoren

Immunsuppressiva wie Ustekinumab haben das Potenzial, das Risiko von malignen Tumoren zu erhöhen. Einige Patienten, die Ustekinumab in klinischen Studien erhielten, sowie Psoriasis-Patienten, die Ustekinumab in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung erhielten, entwickelten kutane und nicht kutane maligne Tumoren (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Malignität kann bei Psoriasis-Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung mit anderen Biologika behandelt wurden, höher sein.

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit malignen Tumoren in der Vorgeschichte eingeschlossen waren oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, die einen malignen Tumor entwickelten, während sie Ustekinumab erhielten. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine Anwendung von IMULDOSA bei diesen Patienten in Erwägung gezogen wird.

Alle Patienten, besonders diejenigen über 60 Jahre sowie Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie oder PUVA-Behandlung in der Anamnese, sollten hinsichtlich des Auftretens von Hautkrebs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, in einigen Fällen mehrere Tage nach der Behandlung. Anaphylaxie und Angioödem traten auf.
Wenn eine anaphylaktische oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, soll eine geeignete Therapie eingeleitet und die Verabreichung von IMULDOSA abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Fälle allergischer Alveolitis, eosinophiler Pneumonie und nicht-infektiöser organisierender Pneumonie während der Anwendung von Ustekinumab berichtet. Klinische Bilder umfassten Husten, Dyspnoe und interstitielle Infiltrate nach der Anwendung von einer bis drei Dosen. Zu den schwerwiegenden Folgen gehörten respiratorische Insuffizienz und Verlängerung des Krankenhausaufenthalts. Besserung wurde nach Absetzen von Ustekinumab und in einigen Fällen auch nach Verabreichung von Corticosteroiden berichtet. Wenn eine Infektion ausgeschlossen und die Diagnose bestätigt wurde, sollte Ustekinumab abgesetzt und die entsprechende Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt und zerebrovaskulärer Insult, wurden bei Psoriasis-Patienten, die Ustekinumab erhielten, in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung beobachtet. Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Ustekinumab regelmäßig überprüft werden.

Impfungen

Es wird nicht empfohlen, Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe (wie *Bacillus Calmette Guérin* (BCG)) gleichzeitig mit IMULDOSA zu verabreichen. Mit Patienten, die kurz vorher Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe erhalten hatten, wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Zur sekundären Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Ustekinumab erhalten, liegen keine Daten vor. Vor einer Impfung mit Lebendviren oder lebenden Bakterien muss die Behandlung mit IMULDOSA nach der letzten Dosis für mindestens 15 Wochen unterbrochen gewesen sein und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren Information und Anleitung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollen die verordnenden Ärzte die Fachinformationen der spezifischen Impfstoffe hinzuziehen.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht mehr nachweisbar sind.

Patienten, die IMULDOSA erhalten, können gleichzeitig Impfungen mit inaktivierten oder Totimpfstoffen erhalten.

Eine Langzeitbehandlung mit Ustekinumab unterdrückt nicht die humorale Immunantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- oder Tetanusimpfstoffe (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Therapie mit Immunsuppressiva

In den Psoriasis-Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, nicht untersucht. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. Wird die gleichzeitige Anwendung von anderen Immunsuppressiva und IMULDOSA oder ein Wechsel von anderen biologischen Immunsuppressiva in Erwägung gezogen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Immuntherapie

Ustekinumab wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Immuntherapie gegen eine Allergie unterzogen haben. Ob Ustekinumab einen Einfluss auf eine Allergie-Immuntherapie hat, ist nicht bekannt.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Bei Patienten mit Psoriasis wurde nach Behandlung mit Ustekinumab das Auftreten einer exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis kann sich im Rahmen des natürlichen Verlaufs der Erkrankung eine erythrodermische Psoriasis entwickeln, deren Symptome sich klinisch möglicherweise nicht von denen einer exfoliativen Dermatitis unterscheiden. Im Rahmen der Psoriasis-Kontrolluntersuchungen müssen die Ärzte bei den Patienten auf Symptome einer erythrodermischen Psoriasis bzw. exfoliativen Dermatitis achten. Wenn entsprechende Symptome auftreten, muss eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Bei Verdacht auf eine Arzneimittelreaktion muss IMULDOSA abgesetzt werden.

Lupusbedingte Erkrankungen

Bei mit Ustekinumab behandelten Patienten wurden Fälle lupusbedingter Erkrankungen gemeldet, darunter kutaner Lupus erythematodes und Lupus-ähnliches Syndrom. Wenn Läsionen auftreten, insbesondere an sonnenexponierten Hautstellen oder zusammen mit einer Arthralgie, soll der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen. Wenn die Diagnose einer lupusbedingten Erkrankung bestätigt

wird, soll Ustekinumab abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren, die Ustekinumab erhielten, wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten in klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Die Anzahl der Patienten ab 65 Jahren ist jedoch nicht ausreichend, um feststellen zu können, ob sie im Vergleich zu jüngeren Patienten anders reagieren. Da es in der älteren Bevölkerung generell eine höhere Inzidenz von Infektionen gibt, ist bei der Behandlung von älteren Patienten Vorsicht geboten.

Polysorbat 80

IMULDOSA enthält 0,02 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Dosiervolumen, entsprechend 0,02 mg pro 45-mg-Dosis.

IMULDOSA enthält 0,05 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Dosiervolumen, entsprechend 0,04 mg pro 90-mg-Dosis.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollen nicht zusammen mit IMULDOSA gegeben werden.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht mehr nachweisbar sind.

In den populationspharmakokinetischen Analysen der Phase-3-Studien wurden die Auswirkungen der am häufigsten gleichzeitig bei Patienten mit Psoriasis angewendeten Arzneimittel (einschließlich Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Metformin, Atorvastatin, Levothyroxin) auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln. Grundlage dieser Analyse war, dass mindestens 100 Patienten (> 5 % der untersuchten Population) über mindestens 90 % der Studiendauer gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden. Die Pharmakokinetik von Ustekinumab wurde nicht beeinflusst durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), 6-Mercaptopurin, Azathioprin und oralen Corticosteroiden bei Patienten mit psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Ustekinumab nicht beeinflusst durch eine vorherige TNFα-Antagonisten-Exposition bei Patienten mit psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn oder eine vorherige Biologika-Exposition (z. B. TNFα-Antagonisten und/oder Vedolizumab) bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie und einer Phase-1-Studie bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn deuten nicht darauf hin, dass bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

In den Psoriasis-Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, nicht untersucht. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 15 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten aus einer moderaten Anzahl prospektiv erfasster Schwangerschaften nach Ustekinumab-Exposition mit bekanntem Ausgang, darunter mehr als 450 Schwangerschaften, bei denen die Exposition während des ersten Trimesters erfolgte, deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko schwerer kongenitaler Fehlbildungen beim Neugeborenen hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Die verfügbaren klinischen Erfahrungen sind jedoch begrenzt. Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von IMULDOSA während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

Ustekinumab ist plazentagängig und wurde im Serum von Säuglingen nach der Entbindung von Patientinnen nachgewiesen, die während der Schwangerschaft mit Ustekinumab behandelt wurden. Die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt, jedoch kann das Infektionsrisiko bei Säuglingen, die in utero gegenüber Ustekinumab exponiert waren, nach der Geburt erhöht sein.
Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die in utero gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar sind.

Stillzeit

Begrenzte Daten aus der veröffentlichten Literatur deuten darauf hin, dass Ustekinumab beim Menschen in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit IMULDOSA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der IMULDOSA-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Ustekinumab auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IMULDOSA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen in den kontrollierten Phasen der klinischen Studien bei Erwachsenen Nasopharyngitis (trat bei 6,9 % der mit Ustekinumab behandelten Patienten und bei 5,4 % der Patienten unter Placebo auf) und Kopfschmerzen (traten bei 7,0 % der mit Ustekinumab behandelten Patienten und bei 5,2 % der Patienten unter Placebo auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Ustekinumab berichtet wurden, waren schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen Daten zur Sicherheit geben die Ustekinumab-Exposition bei Erwachsenen in 14 Phase-2- und Phase-3-Studien mit 6 710 Patienten (4 135 mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis, 1 749 mit Morbus Crohn und 826 Patienten mit Colitis ulcerosa) wieder. Diese umfassen Ustekinumab-Expositionen in den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa über mindestens 6 Monate (4 577 Patienten) oder mindestens 1 Jahr (3 648 Patienten). 2 194 Patienten mit Psoriasis und Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa wurden mindestens 4 Jahre behandelt, während 1 148 Patienten mit Psoriasis oder Morbus Crohn mindestens 5 Jahre behandelt wurden.

Tabelle 3 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Erwachsenen sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, auf. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Anwendung der folgenden Kategorien klassifiziert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa waren die Infektionsrate und Rate schwerwiegender Infektionen bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der placebokontrollierten Phase dieser klinischen Studien betrug die Infektionsrate 1,36 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und 1,34 bei den mit Placebo behandelten Patienten. Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 0,03 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (30 schwerwiegende Infektionen in 930 Patientenbeobachtungsjahren) und 0,03 bei den mit Placebo behandelten Patienten (15 schwerwiegende Infektionen in 434 Patientenbeobachtungsjahren) auf (siehe Abschnitt 4.4).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die 15 227 Expositionsjahren mit Ustekinumab bei 6 710 Patienten entsprachen, betrug die mediane Beobachtungszeit 1,2 Jahre: 1,7 Jahre für die Studien zu psoriatischen Erkrankungen, 0,6 Jahre für die Studien zu Morbus Crohn und 2,3 Jahre für die Studien zu Colitis ulcerosa. Die Infektionsrate betrug 0,85 pro Patientenbeobachtungsjahr und die Rate schwerwiegender Infektionen 0,02 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (289 schwerwiegende Infektionen in 15 227 Patientenbeobachtungsjahren). Die berichteten schwerwiegenden Infektionen umfassten Pneumonie, Analabszess, Zellulitis, Divertikulitis, Gastroenteritis und Virusinfektionen.
In klinischen Studien entwickelten Patienten mit latenter Tuberkulose, die gleichzeitig mit Isoniazid behandelt wurden, keine Tuberkulose.

Maligne Tumoren

In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, 0,11 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (1 Patient in 929 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,23 bei den mit Placebo behandelten Patienten (1 Patient in 434 Patientenbeobachtungsjahren). Die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs betrug 0,43 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (4 Patienten in 929 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,46 bei den mit Placebo behandelten Patienten (2 Patienten in 433 Patientenbeobachtungsjahren).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die 15 205 Expositionsjahren bei 6 710 Patienten entsprachen, betrug die mediane Beobachtungszeit 1,2 Jahre: 1,7 Jahre bei den Studien zu psoriatischen Erkrankungen und 0,6 Jahre bei den Studien zu Morbus Crohn und 2,3 Jahre für die Studien zu Colitis ulcerosa. Maligne Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, wurden bei 76 Patienten in 15 205 Patientenbeobachtungsjahren berichtet (Inzidenz von 0,50 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten). Die Inzidenz der malignen Tumore, die bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten erfasst wurden, war mit der Inzidenz vergleichbar, die in der Normalbevölkerung erwartet wird (standardisiertes Inzidenzverhältnis = 0,94 [95 %-Konfidenzintervall: 0,73; 1,18] um Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit bereinigt). Die am häufigsten beobachteten malignen Tumore, nicht-melanozytärer Hautkrebs ausgenommen, waren Prostatakrebs, Melanom, Kolorektalkrebs und Brustkrebs. Bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten betrug die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs 0,46 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre (69 Patienten in 15 165 Patientenbeobachtungsjahren). Das Verhältnis von Patienten mit Basalzell- zu Plattenepithelkarzinomen (3:1) ist mit dem in der Normalbevölkerung erwarteten Verhältnis vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3 Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis Gelegentlich: Zellulitis, dentale Infektionen, Herpes zoster, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der oberen Atemwege, vulvovaginale Pilzinfektion
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Ausschlag, Urtikaria) Selten: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen Gelegentlich: Facialisparese
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Oropharyngeale Schmerzen Gelegentlich: Nasenverstopfung Selten: Allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonie Sehr selten: Organisierende Pneumonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig: Pruritus Gelegentlich: Pustulöse Psoriasis, Exfoliation der Haut, Akne Selten: Exfoliative Dermatitis (Erythrodermie), Hypersensitivitätsvaskulitis Sehr selten: Bullöses Pemphigoid, kutaner Lupus erythematodes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie Sehr selten: Lupus-ähnliches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Ermüdung/Fatigue, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle Gelegentlich: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämorrhagie, Hämatom, Verhärtung, Schwellung und Pruritus), Asthenie

* Siehe Abschnitt 4.4, Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In den kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis mit Ustekinumab wurden Ausschlag und Urtikaria jeweils bei < 1 % der Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis

Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in zwei Phase-3-Studien mit Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. In der ersten Studie wurden 110 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren bis zu 60 Wochen lang und in der zweiten Studie wurden 44 Patienten zwischen 6 und 11 Jahren für bis zu 56 Wochen behandelt. Die berichteten unerwünschten Ereignisse in diesen beiden Studien mit Sicherheits-

daten für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr waren im Allgemeinen denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit Morbus Crohn
Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in einer Phase-1- und einer Phase-3-Studie mit Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn untersucht. In der Phase-I-Studie wurden 34 Patienten bis zu 240 Wochen nachbeobachtet, und in der Phase-3-Studie wurden 101 Patienten bis zu 68 Wochen nachbeobachtet. Das Sicherheitsprofil war im Allgemeinen demjenigen ähnlich, das in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Morbus Crohn beobachtet wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 6 mg/kg intravenös ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und gegebenenfalls umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren. ATC-Code: L04AC05.

IMULDOSA ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht.

Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es p40 daran hindert, an das IL-12Rβ1-Rezeptorprotein, das auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird, zu binden. Ustekinumab kann nicht an IL-12 oder IL-23 binden, das bereits an IL-12Rβ1-Zelloberflächenrezeptoren gebunden ist. Daher trägt Ustekinumab wahrscheinlich nicht zur Komplement- oder Antikörper-vermittelten Zytotoxizität der Zellen mit IL-12- und/oder IL-23-Rezeptoren bei. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, die von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen, wie Makrophagen und dendritischen Zellen, sezerniert werden. Beide Zytokine wirken an Immunfunktionen mit: IL-12 stimuliert natürliche Killerzellen (NK) und vermittelt die Differenzierung von CD4+ T-Zellen zum Phänotyp T-Helferzelle 1 (Th1), IL-23 induziert den T-Helfer-17(Th17)-Pfad. Eine anomale IL-12- und IL-23-Regulierung wurde mit immunvermittelten Krankheiten wie Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa assoziiert.

Es wird angenommen, dass Ustekinumab durch Bindung an die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 seine klinischen Wirkungen bei Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinpfade entfaltet, die beide eine zentrale Rolle in der Pathologie dieser Krankheiten spielen.

Bei Patienten mit Morbus Crohn führte die Behandlung mit Ustekinumab während der Induktionsphase zu einer Abnahme von Entzündungsmarkern einschließlich C-reaktivem Protein (CRP) und fäkalem Calprotectin, die während der gesamten Erhaltungsphase aufrechterhalten wurde. CRP wurde während der Studienverlängerung bestimmt und die während der Erhaltungsphase beobachteten Reduktionen blieben im Allgemeinen bis Woche 252 erhalten.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa führte die Behandlung mit Ustekinumab während der Induktionsphase zu einer Abnahme von Entzündungsmarkern, einschließlich CRP und fäkalem Calprotectin, die während der Erhaltungsphase und der Studienverlängerung bis Woche 200 anhielt.

Immunisierung

Während der Verlängerungsphase der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) zeigten die über mindestens 3,5 Jahre mit Ustekinumab behandelten erwachsenen Patienten eine ähnliche Antikörperantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- und Tetanus-Impfstoffe wie die nicht systemisch behandelten Psoriasispatienten in der Kontrollgruppe. Bei den mit Ustekinumab behandelten erwachsenen Patienten und der Kontrollgruppe war der Anteil der Patienten, der protektive Antipneumokokken- und Antitetanus-Antikörper entwickelte, vergleichbar. Auch die Antikörpertiter waren bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und der Kontrollgruppe vergleichbar.

Klinische Wirksamkeit

Plaque-Psoriasis (Erwachsene)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien mit 1 996 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die Kandidaten für eine Phototherapie oder eine systemische Therapie waren, untersucht. Zusätzlich wurden in einer randomisierten, Studienarzt-verblindeten, aktiv kontrollierten Studie Ustekinumab und Etanercept bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen, bei denen unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen Ciclosporin, MTX oder PUVA vorlagen.

In der Psoriasis-Studie 1 (PHOENIX 1) wurden 766 Patienten ausgewertet. 53 % dieser Patienten sprachen entweder auf eine andere systemische Therapie nicht an, vertrugen diese nicht, oder es bestand eine Kontraindikation. Die Ustekinumab randomisiert zugeordneten Patienten erhielten eine 45-mg- oder 90-mg-Dosis in Woche 0 und 4, gefolgt von der gleichen Dosis alle 12 Wochen. Patienten, die in Woche 0 und 4 randomisiert Placebo erhielten, wechselten zu Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg) in Woche 12 und 16, gefolgt von einer Dosisgabe alle 12 Wochen. Ursprünglich Ustekinumab randomisiert zugeordnete Patienten, die sowohl in Woche 28 als auch 40 ein Ansprechen von 75 im *Psoriasis Area and Severity Index* erreichten (PASI-Verbesserung von mindestens 75 % gegenüber dem Ausgangswert), wurden re-randomisiert und erhielten entweder Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo (d. h. Aussetzen der Therapie). Patienten, die in Woche 40 re-randomisiert Placebo zugeordnet worden waren, begannen erneut mit Ustekinumab mit dem ursprünglichen Dosierungsschema, wenn ein mindestens 50%iger Verlust der in Woche 40 erreichten PASI-Verbesserung eintrat. Alle Patienten wurden bis zu 76 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation nachbeobachtet.

In der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) wurden 1 230 Patienten ausgewertet. 61 % dieser Patienten sprachen entweder auf eine andere systemische Therapie nicht an, vertrugen diese nicht, oder es bestand eine Kontraindikation. Die Ustekinumab randomisiert zugeordneten Patienten erhielten eine 45-mg- oder 90-mg-Dosis in Woche 0 und 4, gefolgt von einer zusätzlichen Dosis nach 16 Wochen. Patienten, die in Woche 0 und 4 randomisiert Placebo erhielten, wechselten in Woche 12 und 16 zu Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg). Alle Patienten wurden bis zu 52 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation nachbeobachtet.

In der Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT) wurden 903 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ausgewertet, die auf andere systemische Therapien unzureichend ansprachen, diese nicht vertrugen oder eine Kontraindikation aufwiesen. Die Studie verglich die Wirksamkeit von Ustekinumab mit Etanercept und untersuchte die Sicherheit von Ustekinumab und Etanercept. Während des 12-wöchigen, aktiv kontrollierten Teils der Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept, 45 mg Ustekinumab in den Wochen 0 und 4 oder 90 mg Ustekinumab in den Wochen 0 und 4.

In den Psoriasis-Studien 1 und 2 stimmten die Krankheitsmerkmale bei Studienbeginn generell in allen Behandlungsgruppen überein, mit einem medianen PASI-Ausgangsscore von 17 bis 18, einer medianen Ausgangs-*Body-Surface-Area* (BSA, Körperoberfläche) ≥ 20 und einem medianen *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zwischen 10 und 12. Annähernd ein Drittel (Psoriasis-Studie 1) und ein Viertel (Psoriasis-

Studie 2) der Studienteilnehmer hatten eine psoriatische Arthritis (PsA). Eine ähnliche Krankheitsschwere wurde auch in der Psoriasis-Studie 3 beobachtet.
Primärer Endpunkt in diesen Studien war der Anteil der Patienten, der ein PASI-75-Ansprechen von Studienbeginn bis Woche 12 erzielte (siehe Tabellen 4 und 5).

Siehe Tabellen 4 und 5

In der Psoriasis-Studie 1 war die Aufrechterhaltung des PASI 75 bei kontinuierlicher Behandlung dem Absetzen der Behandlung signifikant überlegen ($p < 0,001$). Bei jeder Ustekinumab-Dosis wurden ähnliche Ergebnisse gesehen. Nach 1 Jahr (Woche 52) waren 89 % der Patienten, die in die Erhaltungstherapie re-randomisiert wurden, im Vergleich zu 63 % der Patienten, die in den Placebo-Arm re-randomisiert wurden (Absetzen der Behandlung), PASI-75-Responder ($p < 0,001$). Nach 18 Monaten (Woche 76) waren 84 % der Patienten, die in die Erhaltungstherapie re-randomisiert wurden, PASI-75-Responder im Vergleich zu 19 % der Patienten, die re-randomisiert Placebo erhalten hatten (Absetzen der Behandlung). Nach 3 Jahren (Woche 148) waren 82 % der in die Erhaltungstherapie re-randomisierten Patienten PASI-75-Responder. Nach 5 Jahren (Woche 244) waren 80 % der in die Erhaltungstherapie re-randomisierten Patienten PASI-75-Responder.

Von den Patienten, die re-randomisiert Placebo erhielten und die nach einem Verlust von ≥ 50 % der PASI-Verbesserung wieder mit ihrem ursprünglichen Ustekinumab-Behandlungsregime begannen, erlangten 85 % innerhalb von 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Therapie ein PASI-75-Ansprechen.

In der Psoriasis-Studie 1 zeigten sich im Vergleich zu Placebo in Woche 2 und Woche 12 in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe

Tabelle 4 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Psoriasis-Studie 1 (PHOENIX 1) und Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2)

	Woche 12 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)			Woche 28 3 Dosen (Woche 0, Woche 4 und Woche 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis-Studie 1					
Anzahl der randomisierten Patienten	255	255	256	250	243
PASI-50-Ansprechen n (%)	26 (10 %)	213 (84 %)[a]	220 (86 %)[a]	228 (91 %)	234 (96 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)	8 (3 %)	171 (67 %)[a]	170 (66 %)[a]	178 (71 %)	191 (79 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	5 (2 %)	106 (42 %)[a]	94 (37 %)[a]	123 (49 %)	135 (56 %)
nach PGA[b] abgeheilt oder minimal n (%)	10 (4 %)	151 (59 %)[a]	156 (61 %)[a]	146 (58 %)	160 (66 %)
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI-75-Ansprechen n (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Anzahl der Patienten > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI-75-Ansprechen n (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Psoriasis-Studie 2					
Anzahl der randomisierten Patienten	410	409	411	397	400
PASI-50-Ansprechen n (%)	41 (10 %)	342 (84 %)[a]	367 (89 %)[a]	369 (93 %)	380 (95 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)	15 (4 %)	273 (67 %)[a]	311 (76 %)[a]	276 (70 %)	314 (79 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	3 (1 %)	173 (42 %)[a]	209 (51 %)[a]	178 (45 %)	217 (54 %)
nach PGA[b] abgeheilt oder minimal n (%)	18 (4 %)	277 (68 %)[a]	300 (73 %)[a]	241 (61 %)	279 (70 %)
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI-75-Ansprechen n (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Anzahl der Patienten > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI-75-Ansprechen n (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

[a] $p < 0,001$ für 45 mg oder 90 mg Ustekinumab im Vergleich zu Placebo (PBO).
[b] PGA = Globale Beurteilung durch den Arzt (*Physician Global Assessment*)

Tabelle 5 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Woche 12 in Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT)

	Psoriasis-Studie 3		
	Etanercept 24 Dosen (50 mg zweimal in der Woche)	Ustekinumab 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)	
		45 mg	90 mg
Anzahl der randomisierten Patienten	347	209	347
PASI-50-Ansprechen n (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %)[a]
PASI-75-Ansprechen n (%)	197 (57 %)	141 (67 %)[b]	256 (74 %)[a]
PASI-90-Ansprechen n (%)	80 (23 %)	76 (36 %)[a]	155 (45 %)[a]
nach PGA abgeheilt oder minimal n (%)	170 (49 %)	136 (65 %)[a]	245 (71 %)[a]
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	251	151	244
PASI-75-Ansprechen n (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Anzahl der Patienten > 100 kg	96	58	103
PASI-75-Ansprechen n (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

[a] $p < 0,001$ für 45 mg oder 90 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept.
[b] $p = 0,012$ für 45 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept.

im DLQI signifikant größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert. Die Verbesserung hielt bis Woche 28 an. In der Psoriasis-Studie 2 wurden in Woche 4 und 12 ähnlich signifikante Verbesserungen beobachtet, die bis Woche 24 anhielten. In der Psoriasis-Studie 1 waren in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe Verbesserungen der Nagel-Psoriasis (*Nail Psoriasis Severity Index*), der SF-36-Summenscores der körperlichen und mentalen Komponente und dem mit der visuellen Analog-Skala (VAS) gemessenen Juckreiz im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant. In der Psoriasis-Studie 2 waren die Werte in der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) und im *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant besser.

Psoriatische Arthritis (PsA) (Erwachsene)

Es wurde gezeigt, dass Ustekinumab die Anzeichen und Symptome, die körperliche Funktionsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA verbessert sowie die Progressionsrate der Schädigung der peripheren Gelenke reduziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien mit 927 Patienten mit aktiver PsA (≥ 5 geschwollene Gelenke und ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke) trotz Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) oder krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) untersucht. Die PsA-Diagnose bestand bei den Patienten dieser Studien seit mindestens 6 Monaten. Es wurden Patienten mit allen PsA-Subtypen eingeschlossen, einschließlich solche mit polyartikulärer Arthritis ohne Nachweis von Rheumaknoten (39 %), Spondylitis mit peripherer Arthritis (28 %), asymmetrischer peripherer Arthritis (21 %), distaler interphalangealer Beteiligung (12 %) sowie Arthritis mutilans (0,5 %). Über 70 % bzw. 40 % der Patienten in beiden Studien hatten bei Studienbeginn eine Enthesitis bzw. Dactylitis. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Ustekinumab 45 mg, 90 mg oder Placebo subkutan in Woche 0 und 4 zugewiesen, gefolgt von einer Dosierung alle 12 Wochen. Annähernd 50 % der Patienten setzten die Behandlung unter stabil bleibenden MTX-Dosen (≤ 25 mg/Woche) fort.

In der PsA-Studie 1 (PSUMMIT I) und der PsA-Studie 2 (PSUMMIT II) waren 80 % bzw. 86 % der Patienten mit DMARDs vorbehandelt. In Studie 1 war eine Vorbehandlung mit Tumornekrose-Faktor-(TNF)α-Inhibitoren nicht zulässig. In Studie 2 war die Mehrzahl der Patienten (58 %, n = 180) mit einem oder mehreren TNFα-Inhibitoren vorbehandelt, von denen über 70 % ihre Anti-TNFα-Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgebrochen hatten.

Anzeichen und Symptome
Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Ustekinumab in Woche 24 zu signifikanten Verbesserungen bei den Messungen der Krankheitsaktivität. Primärer Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 24 ein Ansprechen gemäß den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) von 20 erzielten. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Siehe Tabelle 6

Das ACR-20-, -50- und -70-Ansprechen verbesserte sich fortlaufend und wurde bis zur Woche 52 (PsA-Studien 1 und 2) bzw. Woche 100 (PsA-Studie 1) aufrechterhalten. In der PsA-Studie 1 wurde in Woche 100 unter 45 mg bzw. 90 mg ein ACR-20-Ansprechen von 57 % bzw. 64 % erreicht. In der PsA-Studie 2 wurde in Woche 52 unter 45 mg bzw. 90 mg ein ACR-20-Ansprechen von 47 % bzw. 48 % erreicht.

Auch der Anteil der Patienten, der ein Ansprechen nach den modifizierten *PsA Response Criteria* (PsARC) erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo signifikant größer. Das PsARC-Ansprechen wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten. Ein größerer Anteil der mit Ustekinumab behandelten Patienten, die Spondylitis mit peripherer Arthritis als primären Befund hatten, zeigte in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung des *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI*-) Scores* um 50 bzw. 70 %.

Das in den Ustekinumab-Behandlungsgruppen beobachtete Ansprechen war bei den Patienten mit oder ohne begleitendes MTX ähnlich und wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten. In Woche 24 erzielten mit TNFα-Inhibitoren vorbehandelte Patienten, die Ustekinumab erhielten, ein besseres Ansprechen als Patienten, die Placebo erhielten (das ACR-20-Ansprechen in Woche 24 betrug 37 % bzw. 34 % unter 45 mg bzw. 90 mg im Vergleich zu 15 % unter Placebo; $p < 0,05$). Das Ansprechen wurde bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

Bei Patienten mit Enthesitis und/oder Daktylitis bei Aufnahme wurde in der PsA-Stu-

Tabelle 6 Anzahl der Patienten, die in den Psoriasis-Arthritis-Studien 1 (PSUMMIT I) und 2 (PSUMMIT II) in Woche 24 ein klinisches Ansprechen erreichten

	Psoriasis-Arthritis-Studie 1			**Psoriasis-Arthritis-Studie 2**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Anzahl der randomisierten Patienten	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR-20-Ansprechen, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %)[a]	101 (50 %)[a]	21 (20 %)	45 (44 %)[a]	46 (44 %)[a]
ACR-50-Ansprechen, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %)[a]	57 (28 %)[a]	7 (7 %)	18 (17 %)[b]	24 (23 %)[a]
ACR-70-Ansprechen, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %)[a]	29 (14 %)[a]	3 (3 %)	7 (7 %)[c]	9 (9 %)[c]
Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA[d]	146	145	149	80	80	81
PASI-75-Ansprechen, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %)[a]	93 (62 %)[a]	4 (5 %)	41 (51 %)[a]	45 (56 %)[a]
PASI-90-Ansprechen, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %)[a]	65 (44 %)[a]	3 (4 %)	24 (30 %)[a]	36 (44 %)[a]
Kombiniertes PASI-75- und ACR-20-Ansprechen, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %)[a]	62 (42 %)[a]	2 (3 %)	24 (30 %)[a]	31 (38 %)[a]
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR-20-Ansprechen, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA[d]	105	105	111	54	58	57
PASI-75-Ansprechen, n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Anzahl der Patienten > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR-20-Ansprechen, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA[d]	41	40	38	26	22	24
PASI-75-Ansprechen, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] p = NS (nicht signifikant)
[d] Anzahl der Patienten mit psoriatischer Hautbeteiligung von ≥ 3 % BSA (*Body Surface Area*, Körperoberfläche) bei Aufnahme

die 1 in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Enthesitis- und Daktylitis-*Scores* beobachtet. In der PsA-Studie 2 wurde in Woche 24 in der 90-mg-Ustekinumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des Enthesitis-*Scores* und eine numerische Verbesserung des Daktylitis-*Scores* (statistisch nicht signifikant) beobachtet. Die Verbesserungen des Enthesitis und Daktylitis-Scores wurden bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten.

Radiologisches Ansprechen
Die strukturellen Schäden in Händen und Füßen wurden als Veränderung gegenüber dem Ausgangsbefund des *van-der-Heijde-Sharp*-Gesamtscores (vdH-S-Score), der für PsA durch Hinzufügen der distalen interphalangealen Gelenke modifiziert wurde, bewertet. Es wurde eine präspezifizierte, integrierte Analyse durchgeführt, die die Daten von 927 Studienteilnehmern aus den PsA-Studien 1 und 2 umfasste. Ustekinumab zeigte im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Rückgang der Progressionsrate der strukturellen Schäden, gemessen als Veränderung des modifizierten vdH-S-Gesamtscores von Studienbeginn bis Woche 24 (der mittlere Score ± SD betrug 0,97 ± 3,85 in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 0,40 ± 2,11 bzw. 0,39 ± 2,40 in den Ustekinumab-45-mg- ($p < 0,05$) bzw. -90-mg-Gruppen ($p < 0,001$)). Dieser Effekt wurde durch die PsA-Studie 1 beeinflusst. Die Wirkung gilt, unabhängig von einer begleitenden MTX-Anwendung, als bewiesen und wurde bis einschließlich Woche 52 (integrierte Analyse) bzw. 100 (PsA-Studie 1) aufrechterhalten.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität
Mit Ustekinumab behandelte Patienten zeigten in Woche 24 gemäß Bewertung mit dem *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI) eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch bedeutsame Verbesserung von ≥ 0,3 gegenüber dem Ausgangswert des HAQ-DI erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserung der HAQ-DI-Scores gegenüber dem Ausgangsbefund wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten.

Im Vergleich zu Placebo gab es in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 eine signifikante Verbesserung der DLQI-Scores, die bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten wurden. In der PsA-Studie 2 gab es in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F-) *Scores*. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch signifikante Verbesserung bezüglich Fatigue (4 Punkte im FACIT-F) erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserungen der FACIT-Scores wurden bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

Morbus Crohn

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* [CDAI]-Score von ≥ 220 und ≤ 450) untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus zwei 8-wöchigen Studien zur intravenösen Induktion (UNITI-1 und UNITI-2), gefolgt von einer 44-wöchigen randomisierten Studie zur subkutanen Erhaltungstherapie (IM-UNITI; *randomized withdrawal maintenance study*), was insgesamt einer Therapiedauer von 52 Wochen entspricht.

In die Induktionsstudien waren 1 409 Patienten eingeschlossen (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Der primäre Endpunkt in beiden Induktionsstudien war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte) in Woche 6. Daten zur Wirksamkeit wurden von beiden Studien bis einschließlich Woche 8 erfasst und ausgewertet. Gleichzeitige Gaben von oralen Corticosteroiden, Immunmodulatoren, Aminosalicylaten und Antibiotika waren erlaubt und 75 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eine dieser Medikationen. In beiden Studien erhielten die Patienten in Woche 0 randomisiert eine einmalige intravenöse Gabe entweder entsprechend der empfohlenen auf dem Körpergewicht basierenden Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), eine Fixdosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo.
Die Patienten in UNITI-1 hatten auf eine oder mehrere vorherige Anti-TNFα-Therapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen. Etwa 48 % der Patienten hatten auf 1 vorherige Anti-TNFα-Therapie und 52 % auf 2 oder 3 vorherige Anti-TNFα-Therapien nicht angesprochen. 29,1 % der Patienten dieser Studie hatten dabei initial unzureichend angesprochen (primäre Non-Responder); 69,4 % hatten ein Ansprechen, das jedoch verloren ging (sekundäre Non-Responder) und 36,4 % hatten die Anti-TNFα-Therapien nicht vertragen.

Die Patienten in UNITI-2 hatten auf mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Corticosteroiden und Immunmodulatoren, nicht angesprochen und waren entweder Anti-TNFα-naiv (68,6 %) oder hatten vorher eine Anti-TNFα-Therapie erhalten und auf diese auch angesprochen (31,4 %).

Sowohl in UNITI-1 als auch UNITI-2 war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen und Remission in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo signifikant größer (Tabelle 7). Klinisches Ansprechen und Remission waren in den mit Ustekinumab behandelten Patienten bereits in Woche 3 signifikant und nahmen bis einschließlich Woche 8 weiter zu. In diesen Induktionsstudien war die Wirksamkeit in der Gruppe mit der auf dem Körpergewicht basierenden Dosis größer und länger anhaltend als in der Gruppe mit der 130-mg-Dosis. Deshalb ist die auf dem Körpergewicht basierende Dosis die empfohlene Dosis für die intravenöse Induktion.

Siehe Tabelle 7

In der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) wurden 388 Patienten untersucht, die in den Studien UNITI-1 und UNITI-2 in Woche 8 der Induktion mit Ustekinumab ein klinisches Ansprechen (Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte) erreicht hatten. Die Patienten erhielten 44 Wochen lang randomisiert ein subkutanes Erhaltungsregime von entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo (zur empfohlenen Erhaltungsdosierung siehe Abschnitt 4.2).

In Woche 44 war der Anteil der Patienten mit anhaltendem klinischem Ansprechen und Remission in der mit Ustekinumab behan-

Tabelle 7 Induktion von klinischem Ansprechen und Remission in UNITI-1 und UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo	**Empfohlene Ustekinumab-dosis**	**Placebo**	**Empfohlene Ustekinumab-dosis**
	n = 247	**n = 249**	**n = 209**	**n = 209**
Klinische Remission, Woche 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %)[a]	41 (19,6 %)	84 (40,2 %)[a]
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %)[b]	60 (28,7 %)	116 (55,5 %)[a]
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %)[a]	67 (32,1 %)	121 (57,9 %)[a]
70-Punkte-Ansprechen, Woche 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %)[b]	66 (31,6 %)	106 (50,7 %)[a]
70-Punkte-Ansprechen, Woche 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %)[b]	81 (38,8 %)	135 (64,6 %)[a]

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150; Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich
70-Punkte-Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Scores um mindestens 70 Punkte
* Anti-TNFα-Therapieversagen
** Versagen der konventionellen Therapien
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

delten Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 8).

Siehe Tabelle 8

In IM-UNITI konnte bei 29 von 129 Patienten das Ansprechen auf Ustekinumab bei einer Behandlung alle 12 Wochen nicht aufrechterhalten werden, sodass erlaubt wurde, die Dosis so anzupassen, dass sie Ustekinumab alle 8 Wochen erhielten. Ein Verlust des Ansprechens war als ein CDAI-Score ≥ 220 Punkte und ein Anstieg des CDAI-Score um ≥ 100 Punkte gegenüber Studienbeginn definiert. 41,4 % dieser Patienten erreichten 16 Wochen nach der Dosisanpassung eine klinische Remission.

Patienten, die in den UNITI-1- und UNITI-2-Induktionsstudien in Woche 8 auf die Ustekinumab-Induktion klinisch nicht ansprachen (476 Patienten), wurden in den nicht randomisierten Teil der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) aufgenommen und erhielten zu diesem Zeitpunkt eine subkutane Injektion mit 90 mg Ustekinumab. Acht Wochen später sprachen 50,5 % dieser Patienten klinisch an und erhielten die Erhaltungsdosen alle 8 Wochen weiter. Von den Patienten mit fortgeführter Erhaltungsdosierung sprach die Mehrzahl in Woche 44 weiterhin an (68,1 %) bzw. erreichte eine Remission (50,2 %). Dies ist vergleichbar mit derjenigen Patientenanzahl, die initial auf die Ustekinumab-Induktion angesprochen hatte.

Von den 131 Patienten, die auf die Ustekinumab-Induktion ansprachen und zu Beginn der Erhaltungsstudie in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, ging bei51 in der Folge das Ansprechen verloren und sie erhielten alle 8 Wochen 90 mg Ustekinumab subkutan. Die Mehrzahl der Patienten, bei denen das Ansprechen verloren ging, nahm die Behandlung mit Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen nach der Induktionsinfusion wieder auf. Von diesen 51 Patienten erreichten 70,6 % 16 Wochen nach Erhalt der ersten subkutanen Ustekinumabdosis ein klinisches Ansprechen und 39,2 % eine klinische Remission.

In der IM-UNITI-Studie durften Patienten, die bis Woche 44 an der Studie teilgenommen hatten, die Behandlung in einer Verlängerung der Studie fortsetzen. Bei den 567 Patienten, die an der Studienverlängerung teilnahmen und mit Ustekinumab behandelt wurden, wurden klinische Remission und Ansprechen bis einschließlich Woche 252 sowohl bei einem TNF-Therapieversagen als auch bei einem Versagen der konventionellen Systemtherapien im Allgemeinen aufrechterhalte*n.*

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei der Fortführung dieser Studie mit bis zu 5 Jahren Behandlung bei Patienten mit Morbus Crohn festgestellt.

Endoskopie
In einer Substudie wurde das endoskopische Erscheinungsbild der Mukosa in 252 Patienten mit einer zu Studienbeginn vorliegenden endoskopischen Bestimmung der Krankheitsaktivität untersucht. Der primäre Endpunkt war die Änderung *des Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD)* von Studienbeginn an – einem zusammengesetzten Score aus dem Vorliegen/der Größe der Ulzerationen, dem Anteil der Mukosaoberfläche, der mit Ulzerationen bedeckt ist, dem Anteil der Mukosaoberfläche, der durch andere Läsionen betroffen ist und dem Vorliegen/der Art von Verengungen/Strikturen über 5 Ileo-Kolonsegmente hinweg. In Woche 8 war die Änderung des SES-CD-Scores nach einer einzigen intravenösen Induktionsdosis in der Ustekinumabgruppe größer (n = 155, mittlere Änderung = –2,8) als in der Placebo-Gruppe (n = 97, mittlere Änderung = –0,7; p = 0,012).

Tabelle 8 Aufrechterhaltung von klinischem Ansprechen und Remission in IM-UNITI (Woche 44; 52 Wochen nach Einleitung der Induktionsdosis)

	Placebo* **n = 131†**	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen** **n = 128†**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen** **n = 129†**
Klinische Remission	36 %	53 %[a]	49 %[b]
Klinisches Ansprechen	44 %	59 %[b]	58 %[b]
Corticosteroidfreie klinische Remission	30 %	47 %[a]	43 %[c]
Klinische Remission bei Patienten,			
die zu Beginn der Erhaltungstherapie in Remission waren	46 % (36/79)	67 % (52/78)[a]	56 % (44/78)
aus Studie CRD3002 (UNITI-2)§	44 % (31/70)	63 % (45/72)[c]	57 % (41/72)
die Anti-TNFα-naiv sind	49 % (25/51)	65 % (34/52)[c]	57 % (30/53)
aus Studie CRD3001 (UNITI-1)¶	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150; Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich
* Die Placebo-Gruppe bestand aus Patienten, die auf Ustekinumab angesprochen und zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert Placebo erhalten hatten.
† Patienten mit klinischem 100-Punkte-Ansprechen auf Ustekinumab zu Beginn der Erhaltungstherapie
§ Patienten, die nicht auf die konventionelle Therapie, aber auf die Anti-TNFα-Therapie ansprachen
¶ Patienten, die Anti-TNFα-refraktär waren/es nicht vertrugen
[a] p < 0,01
[b] p < 0,05
[c] nominell signifikant (p < 0,05)

Fistel-Ansprechen
In einer Patientensubgruppe mit sezernierenden Fisteln bei Studienbeginn (8,8 %; n = 26) erreichten 12/15 (80 %) der mit Ustekinumab behandelten Patienten im Verlauf von 44 Wochen ein Fistel-Ansprechen (definiert als ≥ 50%ige Abnahme der Anzahl der sezernierenden Fisteln gegenüber Studienbeginn in der Induktionsstudie im Vergleich zu 5/11 (45,5 %) bei den Placebo-exponierten Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) und dem SF-36-Fragebogen bewertet. In Woche 8 zeigten Patienten, die Ustekinumab erhielten, sowohl in UNITI-1 als auch UNITI-2 im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere und klinisch bedeutende Verbesserungen im IBDQ-Gesamtscore und im Gesamtscore der mentalen Komponente des SF-36 sowie im Gesamtscore der körperlichen Komponente des SF-36 in UNITI-2. Diese Verbesserungen wurden im Allgemeinen im Vergleich zu Placebo in der IM-UNITI-Studie bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bis einschließlich Woche 44 besser aufrechterhalten. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde während der Verlängerung der Studie bis einschließlich Woche 252 generell aufrechterhalten.

Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht (Mayo-Score 6 bis 12; Endoskopie-Subscore ≥ 2). Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus einer intravenösen Induktionsstudie (UNIFI-I) mit einer Behandlungsdauer von bis zu 16 Wochen, gefolgt von einer 44-wöchigen subkutanen randomisierten Studie zu Erhaltungstherapie (UNIFI-M, *randomized withdrawal maintenance study*) mit einer Behandlungsdauer von mindestens 52 Wochen.

Die für die Studien UNIFI-I und UNIFI-M vorgestellten Wirksamkeitsergebnisse basierten auf der zentralen Überprüfung von Endoskopien.

In die Induktionsstudie (UNIFI-I) wurden 961 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Induktionsstudie war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 8. Die Patienten erhielten in Woche 0 randomisiert eine einmalige intravenöse Gabe entweder entsprechend der empfohlenen auf dem Körpergewicht basierenden Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2), einer Fixdosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo.

Begleittherapien mit oralen Corticosteroiden, Immunmodulatoren und Aminosalicylaten waren erlaubt, und 90 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eines dieser Arzneimittel. Bei den eingeschlossenen Patienten musste eine konventionelle Therapie (Corticosteroide oder Immunmodulatoren) oder mindestens ein Biologikum (TNFα-

Antagonist und/oder Vedolizumab) versagt haben). Bei 49 % der Patienten hat eine konventionelle Therapie versagt (von denen 94 % Biologika-naiv waren), nicht hingegen ein Biologikum). Bei 51 % der Patienten hat eine Therapie mit einem Biologikum versagt oder diese wurde nicht vertragen. Bei etwa 50 % der Patienten hat mindestens eine vorherige Therapie mit einem TNFα-Antagonisten (davon 48 % primäre Non-Responder) und bei 17 % mindestens eine vorherige Therapie mit einem TNFα-Antagonisten und Vedolizumab versagt.

In der UNIFI-I-Studie war ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe in klinischer Remission im Vergleich zu Placebo in Woche 8 (Tabelle 9). Bereits in Woche 2, dem frühesten geplanten Studienbesuch, und bei jedem weiteren Besuch hatte ein größerer Anteil der mit Ustekinumab behandelten Patienten keine rektale Blutung oder erreichte eine normale Stuhlfrequenz im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Signifikante Unterschiede im partiellen Mayo-Score und in der symptomatischen Remission wurden bereits in Woche 2 zwischen Ustekinumab und Placebo beobachtet.

Die Wirksamkeit war in der auf dem Körpergewicht basierenden Dosisgruppe (6 mg/kg) höher als in der 130 mg Fixdosisgruppe in ausgewählten Endpunkten. Daher ist die auf dem Körpergewicht basierende Dosierung die empfohlene intravenöse Induktionsdosis.

Siehe Tabelle 9

In der UNIFI-M-Studie wurden 523 Patienten evaluiert, die klinisches Ansprechen mit einer einmaligen intravenösen Gabe von Ustekinumab in der UNIFI-I-Studie erreichten. Die Patienten wurden randomisiert, um eine subkutane Erhaltungstherapie von entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo für 44 Wochen zu erhalten (für die empfohlene Erhaltungsdosierung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation der IMULDOSA Injektionslösung (Durchstechflasche) und Injektionslösung in einer Fertigspritze).

Signifikant größere Anteile der Patienten waren in klinischer Remission in beiden mit Ustekinumab behandelten Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe in Woche 44 (siehe Tabelle 10).

Siehe Tabelle 10 auf Seite 12

Der positive Effekt von Ustekinumab auf das klinische Ansprechen, die Mukosaheilung und die klinische Remission wurde in der Induktions- und in der Erhaltungsphase sowohl bei Patienten beobachtet, bei denen eine konventionelle Therapie, nicht hingegen ein Biologikum, versagt hat, als auch bei Patienten, bei denen mindestens eine frühere Therapie mit TNFα-Antagonisten und/oder Vedolizumab versagt hat, einschließlich primärer Non-Responder auf eine Therapie mit TNFα-Antagonisten. Ein positiver Effekt wurde auch in der Induktionstherapie bei Patienten beobachtet, bei denen mindestens eine vorherige Therapie mit TNFα-Antagonisten und Vedolizumab versagt hat, jedoch war die Anzahl der Patienten in dieser Untergruppe zu gering, um endgültige Rückschlüsse auf die positive Wirkung in dieser Gruppe während der Erhaltungstherapie zu ziehen.

Tabelle 9: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte in der UNIFI-I-Studie (Woche 8)

	Placebo N = 319	**Empfohlene Ustekinumabdosis£ N = 322**
Klinische Remission* bei Patienten,	5 %	16 %[a]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	9 % (15/158)	19 % (29/156)[c]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat¥	1 % (2/161)	13 % (21/166)[b]
bei denen eine Therapie mit TNFα-Antagonist und Vedolizumab versagt hat	0 % (0/47)	10 % (6/58)[c]
Klinisches Ansprechen§ bei Patienten,	31 %	62 %[a]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	35 % (56/158)	67 % (104/156)[b]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat¥	27 % (44/161)	57 % (95/166)[b]
bei denen eine Therapie mit TNFα-Antagonist und Vedolizumab versagt hat	28 % (13/47)	52 % (30/58)[c]
Mukosaheilung† bei Patienten,	14 %	27 %[a]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	21 % (33/158)	33 % (52/156)[c]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat	7 % (11/161)	21 % (35/166)[b]
Symptomatische Remission‡	23 %	45 %[b]
Kombinierte symptomatische Remission und Mukosaheilung¶	8 %	21 %[b]

£ Infusionsdosis von Ustekinumab unter Verwendung des in *Tabelle 1* angegebenen gewichtsbasierten Dosierungsschemas.
* Klinische Remission ist definiert als Mayo-Score ≤ 2 Punkte, ohne individuellen Subscore > 1.
§ Klinisches Ansprechen ist definiert als eine Abnahme gegenüber dem Ausgangswert im Mayo-Score um ≥ 30 % und ≥ 3 Punkte, entweder mit einer Abnahme gegenüber dem Ausgangswert im rektalen Blutungs-Subscore ≥ 1 oder einem rektalen Blutungs-Subscore von 0 oder 1.
¥ Ein TNFα-Antagonist und/oder Vedolizumab.
† Mukosaheilung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 oder 1.
‡ Symptomatische Remission ist definiert als ein Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein rektaler Blutungs-Subscore von 0.
¶ Kombinierte symptomatische Remission und Mukosaheilung ist definiert als Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 und ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.
[a] $p < 0{,}001$
[b] Nominell signifikant ($p < 0{,}001$)
[c] Nominell signifikant ($p < 0{,}05$)

Woche 16 Responder auf Ustekinumab-Induktionsdosis
Die mit Ustekinumab behandelten Patienten, die in Woche 8 der UNIFI-I-Studie kein Ansprechen gezeigt haben, erhielten in Woche 8 eine Gabe von Ustekinumab 90 mg subkutan (36 % der Patienten). Von diesen erreichten 9 % der Patienten, die initial auf die empfohlene Induktionsdosis randomisiert wurden, eine klinische Remission und 58 % ein klinisches Ansprechen in Woche 16.

Die Patienten, die zwar in Woche 8 der UNIFI-I-Studie auf die Ustekinumab-Induktionsdosis nicht klinisch angesprochen haben, aber in Woche 16 (157 Patienten) ein klinisches Ansprechen zeigten, wurden in den nicht-randomisierten Teil der UNIFI-M-Studie aufgenommen und erhielten weiterhin alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis; unter diesen Patienten konnte eine Mehrheit (62 %) das Ansprechen aufrecht erhalten und 30 % erreichten eine Remission in Woche 44.

Studienverlängerung
In der UNIFI-Studie konnten Patienten, die bis Woche 44 an der Studie teilgenommen hatten, die Behandlung in einer Verlängerung der Studie fortsetzen. Bei den 400 Patienten, die an der Studienverlängerung teilnahmen und mit Ustekinumab alle 12 oder 8 Wochen behandelt wurden, wurde die symptomatische Remission im Allgemeinen bis Woche 200 aufrechterhalten, und zwar sowohl bei Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie (nicht hingegen ein Biologikum) versagt hatte, als auch bei Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hatte, einschließlich der Patienten, bei denen sowohl die Therapie mit Anti-TNF als auch mit Vedolizumab versagt hatte. Bei den Patienten, die vier Jahre mit Ustekinumab behandelt und anhand des vollständigen Mayo-Scores in der 200. Erhaltungs-Woche bewertet wurden, hielten 74,2 % (69/93) die Mukosaheilung und 68,3 % (41/60) die klinische Remission aufrecht.

Die Sicherheitsanalyse umfasste 457 Patienten (1 289,9 Patientenbeobachtungsjahre),

Tabelle 10: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte in der UNIFI-M-Studie (Woche 44; 52 Wochen ab Beginn der Induktionstherapie)

	Placebo* N = 175	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen N = 176**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen N = 172**
Klinische Remission** bei Patienten,	24 %	44 % [a]	38 % [b]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	31 % (27/87)	48 % (41/85)[d]	49 % (50/102)d
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat[¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) [c]	23 % (16/70) [d]
bei denen eine Therapie mit TNFα-Antagonist und Vedolizumab versagt hat	15 % (4/27)	33 % (7/21)[e]	23 % (5/22)[e]
Erhaltung des klinischen Ansprechens bis Woche 44[§] in Patienten,	45 %	71 % [a]	68 % [a]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	51 % (44/87)	78 % (66/85) [c]	77 % (78/102) [c]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat[¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) [c]	56 % (39/70) [d]
bei denen eine Therapie mit TNFα-Antagonist und Vedolizumab versagt hat	41 % (11/27)	67 % (14/21)[e]	50 % (11/22)[e]
Mukosaheilung [†]	29 %	51 % [a]	44 % [b]
Erhaltung der klinischen Remission bis Woche 44[£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) [c]
Corticosteroidfreie klinische Remission[€]	23 %	42 % [a]	38 % [b]
Dauerhafte Remission[ll]	35 %	57 % [c]	48 % [d]
Symptomatische Remission[‡]	45 %	68 % [c]	62 % [d]
Kombinierte symptomatische Remission und Mukosaheilung[¶]	28 %	48 % [c]	41 % [d]

* Nach Ansprechen auf Ustekinumab (intravenöse Gabe).
** Klinische Remission ist definiert als Mayo-Score ≤ 2 Punkte, ohne individuellen Subscore > 1.
§ Klinisches Ansprechen ist definiert als ein Rückgang gegenüber dem Ausgangswert im Mayo-Score um ≥ 30 % und ≥ 3 Punkte, entweder mit einer Abnahme gegenüber dem Ausgangwert im rektalen Blutungs-Subscore ≥ 1 oder einem rektalen Blutungs-Subscore von 0 oder 1.
¥ Ein Ein TNFα-Antagonist und/oder Vedolizumab.
† Mukosaheilung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 oder 1.
£ Erhaltung der klinischen Remission bis Woche 44 ist definiert als klinische Remission bis Woche 44 bei Patienten, die bereits zu Beginn der Erhaltungstherapie in klinischer Remission waren.
€ Die corticosteroidfreie klinische Remission ist definiert als Patienten in klinischer Remission, die nicht mit Corticosteroiden in Woche 44 behandelt wurden.
ll D auerhafte Remission ist definiert als partielle Mayo-Remission bei ≥ 80 % aller Besuche vor Woche 44 und in partieller Mayo-Remission beim letzten Besuch (Woche 44).
‡ Symptomatische Remission ist definiert als ein Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein rektaler Blutungs-Subscore von 0.
¶ Kombinierte symptomatische Remission und Mukosaheilung ist definiert als Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 und ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.
[a] p < 0,001
[b] p < 0,05
[c] Nominell signifikant (p < 0,001)
[d] Nominell signifikant (p < 0,05)
[e] Nicht statistisch signifikant

die bis zu 220 Wochen nachbeobachtet wurden, und zeigte ein Sicherheitsprofil zwischen Woche 44 und 220, das mit dem bis zu Woche 44 beobachteten vergleichbar war.

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei der Fortführung dieser Studie mit bis zu 4 Jahren Behandlung bei Patienten mit Colitis ulcerosa festgestellt.

Endoskopische Normalisierung
Die endoskopische Normalisierung wurde als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 definiert und wurde bereits in Woche 8 der UNIFI-I-Studie beobachtet. In Woche 44 der UNIFI-M-Studie wurde sie bei 24 % und 29 % der mit Ustekinumab alle 12 bzw. 8 Wochen behandelten Patienten erreicht, verglichen mit 18 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Histologische & histo-endoskopische Mukosaheilung
Die histologische Heilung (definiert als neutrophile Infiltration in < 5 % der Krypten, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsinfiltrate) wurde in Woche 8 der UNIFI-I-Studie und Woche 44 der UNIFI-M-Studie bewertet. In Woche 8, nach einer einmaligen intravenösen Induktionsdosis, erreichten signifikant größere Anteile der Patienten in der empfohlenen Dosisgruppe eine histologische Heilung (36 %) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (22 %). In Woche 44 wurde die Erhaltung dieses Effekts bei signifikant mehr Patienten in der histologischen Heilung in den Ustekinumab-Gruppen alle 12 Wochen (54 %) und alle 8 Wochen (59 %) im Vergleich zu Placebo (33 %) beobachtet.

Ein kombinierter Endpunkt der histo-endoskopischen Mukosaheilung, definiert als Patienten mit Mukosaheilung und histologischer Heilung, wurde in Woche 8 der UNIFI-I-Studie und Woche 44 der UNIFI-M-Studie bewertet. Patienten, die mit Ustekinumab in der empfohlenen Dosis behandelt wurden, zeigten signifikante Verbesserungen hinsichtlich des Endpunktes der histo-endoskopischen Mukosaheilung in Woche 8 in der Ustekinumab-Gruppe (18 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (9 %). In Woche 44 wurde die Erhaltung dieses Effekts bei signifikant mehr Patienten mit histoendoskopischer Mukosaheilung in den Ustekinumab-Gruppen alle 12 Wochen (39 %) und alle 8 Wochen (46 %) im Vergleich zu Placebo (24 %) beobachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) und den Fragebögen SF-36 und EuroQoL-5D (EQ-5D) beurteilt.

In Woche 8 der UNIFI-I-Studie zeigten Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden, signifikant größere und klinisch bedeutsamere Verbesserungen in dem IBDQ-Gesamtergebnis, EQ-5D und EQ-5D VAS sowie dem SF-36 *Mental Component Summary Score* und dem SF-36 *Physical Component Summary Score* im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserungen wurden bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten in der UNIFI-M-Studie bis Woche 44 erhalten. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem IBDQ und dem SF-36, blieb im Allgemeinen während der Verlängerung bis Woche 200 erhalten.

Die Patienten, die Ustekinumab erhielten, verglichen mit Placebo, erfuhren signifikant mehr Verbesserungen in der Arbeitsproduktivität beurteilt durch eine stärkere Verringerung der allgemeinen Arbeitsbeeinträchtigung und der Aktivitätsbeeinträchtigung, bewertet anhand des WPAI-GH-Fragebogens.

Krankenhausaufenthalte und mit Colitis ulcerosa assoziierte Operationen
Bis Woche 8 der UNIFI-I-Studie waren die Anteile der Patienten mit Colitis ulcerosa-krankheitsassoziierten Krankenhausaufenthalten in der empfohlenen Dosisgruppe von Ustekinumab (1,6 %, 5/322) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (4,4 %, 14/319) signifikant niedriger, und kein Patient, der Ustekinumab in der empfohlenen Induktionsdosis erhielt, wurde einer im Zusammenhang mit der Colitis ulcerosa Erkrankung stehenden Operation unterzogen, verglichen mit 0,6 % (2/319) der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Bis Woche 44 wurde in der UNIFI-M-Studie ein signifikant geringerer Anteil von Colitis ulcerosaassoziierten Krankenhausaufenthalten bei Patienten in der kombinierten Ustekinumab-Gruppe (2,0 %, 7/348) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (5,7 %, 10/175) beobachtet. Ein zahlenmäßig geringerer Anteil von Patienten in der Ustekinumab-Gruppe (0,6 %, 2/348) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (1,7 %, 3/175) wurde bis Woche 44 einer im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa Erkrankung stehenden Operation unterzogen.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Ustekinumab können sich Antikörper gegen Ustekinumab entwickeln, die meist neutralisierend wirken. Die Bildung von Antikörpern gegen Ustekinumab ist sowohl mit einer erhöhten Clearance als auch mit einer verminderten Wirksamkeit von Ustekinumab assoziiert, außer bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, bei denen keine verminderte Wirksamkeit beobachtet wurde. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern gegen Ustekinumab und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle festgestellt.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Es konnte gezeigt werden, dass Ustekinumab die Anzeichen und Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis verbessert.

Jugendliche Patienten (12 – 17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit 110 pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht (CADMUS). Die Patienten erhielten randomisiert in Woche 0 und 4 und dann alle 12 Wochen entweder Placebo (n = 37), die empfohlene Ustekinumabdosis (siehe Abschnitt 4.2; n = 36) oder die Hälfte der empfohlenen Ustekinumabdosis (n = 37) jeweils als subkutane Injektion. In Woche 12 wurden die Patienten, die Placebo erhielten, auf eine Behandlung mit Ustekinumab umgestellt.

Für die Studie waren diejenigen Patienten geeignet, die einen PASI von ≥ 12, einen PGA-Score von ≥ 3 und eine betroffene BSA von mindestens 10 % hatten und für die eine systemische Therapie oder Phototherapie indiziert war. Etwa 60 % der Patienten hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Etwa 11 % der Patienten hatten zuvor Biologika erhalten.

Primärer Endpunkt war derjenige Anteil der Patienten, der in Woche 12 einen PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) erreichte. Zu den sekundären Endpunkten gehörten eine PASI-Verbesserung um 75 % (PASI 75) und 90 % (PASI 90), eine Änderung des *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) und eine Änderung des *Pediatric-Quality-of-Life-Inventory* (PedsQL-)Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert jeweils in Woche 12. In Woche 12 zeigten die mit Ustekinumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Psoriasis und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 11).

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen nach Erstanwendung der Studienmedikation bezüglich der Wirksamkeit nachbeobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) und PASI 75 zeigte Unterschiede zwischen der mit Ustekinumab und der mit Placebo behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Visite nach Studienbeginn in Woche 4; ein Maximum wurde in Woche 12 erreicht. Verbesserungen bezüglich PGA, PASI, CDLQI und PedsQL wurden über den Beobachtungszeitraum bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten (Tabelle 11).

Siehe Tabelle 11

Während der placebokontrollierten Studienphase bis einschließlich Woche 12 war die Wirksamkeit beider Dosisgruppen – empfohlene und halbe empfohlene Dosis – hinsichtlich des primären Endpunkts im Allgemeinen vergleichbar (69,4 % bzw. 67,6 %), obwohl es Anzeichen für eine Dosis-Wirkung-Beziehung bei strengeren Effizienzkriterien gab (z. B. PGA erscheinungsfrei (0), PASI 90). Über Woche 12 hinaus war die Wirksamkeit in der Gruppe, die die empfohlene Dosis erhielt, im Allgemeinen höher und anhaltender als in der Gruppe, die die Hälfte der empfohlenen Dosis erhielt und in der häufiger ein moderater Wirksamkeitsverlust gegen Ende jedes 12-wöchigen Dosierungsintervalls beobachtet wurde. Die Sicherheitsprofile waren bei der empfohlenen und der halben empfohlenen Dosis vergleichbar.

Kinder (6 – 11 Jahre)

Die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer Open-Label, einarmigen, multizentrischen Phase-3-Studie mit 44 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht (CADMUS Jr.). Die Patienten erhielten in den Wochen 0 und 4 und dann alle 12 Wochen die empfohlene Ustekinumabdosis (siehe Abschnitt 4.2; n = 44) als subkutane Injektion.

Für die Studie waren Patienten geeignet, die einen PASI von ≥ 12, einen PGA-Score von ≥ 3 und eine betroffene BSA von mindestens 10 % hatten und für eine systemische Therapie oder Phototherapie in Frage kamen. Etwa 43 % der Patienten hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Etwa 5 % der Patienten hatten zuvor Biologika erhalten.

Der primäre Endpunkt war derjenige Anteil der Patienten, der in Woche 12 einen PGA-Score von erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) erreichte. Zu den sekundären Endpunkten gehörten eine PASI-Verbesserung um 75 % (PASI 75) und 90 % (PASI 90) und eine Änderung des *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12.

Tabelle 11: Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte in Woche 12 und Woche 52

Pädiatrische Psoriasis-Studie (CADMUS) (Alter 12 – 17 Jahre)			
	Woche 12		**Woche 52**
	Placebo	Empfohlene Ustekinumab-dosis	Empfohlene Ustekinumab-dosis
	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl der randomisierten Patienten	37	36	35
PGA			
PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %)[a]	20 (57,1 %)
PGA-Score erscheinungsfrei (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %)[a]	13 (37,1 %)
PASI			
PASI-75-Ansprechen	4 (10,8 %)	29 (80,6 %)[a]	28 (80,0 %)
PASI-90-Ansprechen	2 (5,4 %)	22 (61,1 %)[a]	23 (65,7 %)
PASI-100-Ansprechen	1 (2,7 %)	14 (38,9 %)[a]	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI von 0 oder 1[b]	6 (16,2 %)	18 (50,0 %)[c]	20 (57,1 %)
PedsQL			
Änderung gegenüber dem Ausgangswert, mittel (SD)[d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$

[b] CDLQI: Der CDLQI ist ein dermatologischer Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkung eines Hautproblems auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Ein CDLQI von 0 oder 1 deutet auf eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität des Kindes hin.

[c] $p = 0,002$

[d] PedsQL: Der PedsQL-Gesamtscore stellt ein allgemeines Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar, das zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen entwickelt wurde. Für die Placebo-Gruppe in Woche 12, n = 36

[e] $p = 0,028$

In Woche 12 zeigten die mit Ustekinumab behandelten Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer Psoriasis und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 12).

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen nach Erstanwendung der Studienmedikation bezüglich der Wirksamkeit beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem PGA-Score von erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) in Woche 12 betrug 77,3 %. Die Wirksamkeit (definiert als PGA 0 oder 1) wurde bereits beim ersten Besuch nach Studienbeginn (Baseline) in Woche 4 beobachtet und der Anteil der Studienteilnehmer, die einen PGA-Score von 0 oder 1 erreichten, stieg bis Woche 16 an und blieb dann bis Woche 52 relativ stabil. Die Verbesserungen bezüglich PGA, PASI und CDLQI wurden bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten (Tabelle 12).

Siehe Tabelle 12

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer multizentrischen Phase-3-Studie (UNITI-Jr) bei 101 Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (definiert als *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI]-Score > 30) über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen (8 Wochen Induktions- und 40 Wochen Erhaltungsbehandlung) beurteilt. In die Studie wurden 2 Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren und 18 Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren aufgenommen; 29 Patienten wogen weniger als 40 kg, darunter 11 Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten entweder unzureichend auf eine vorangegangene konventionelle Therapie oder ein Biologikum zur Behandlung des Morbus Crohn angesprochen oder wiesen eine Unverträglichkeit auf. Die Studie umfasste eine Open-Label Induktionsbehandlung mit einer intravenösen Ustekinumab-Einzeldosis von etwa 6 mg/kg (Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) oder 250 mg/m^2 (Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg, basierend auf der BSA) (siehe Abschnitt 4.2), gefolgt von einem randomisierten doppelblinden subkutanen Erhaltungsschema mit 90 mg Ustekinumab (Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) oder 60 mg/m^2 (Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg, basierend auf der BSA) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation für die IMULDOSA Injektionslösung (Durchstechflasche) und Injektionslösung in einer Fertigspritze), das entweder alle 8 oder alle 12 Wochen angewendet wurde.

Wirksamkeitsergebnisse
Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Induktionswoche 8 (definiert als PCDAI-Score ≤ 10). Der Anteil der Patienten, die eine klinische Remission erreichten, betrug 46,5 % (47/101) und ist vergleichbar mit dem Anteil, der in den Phase-3-Studien zu Ustekinumab bei Erwachsenen beobachtet wurde.

Ein klinisches Ansprechen wurde bereits in Woche 3 beobachtet. Der Anteil der Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen zeigten (definiert als eine Verringerung des PCDAI-Scores um 12,5 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bei einem PCDAI-Gesamtscore von maximal 30), betrug 84,2 % (85/101).

Von den 101 Patienten, die eine intravenöse Induktionstherapie erhielten, wurden 97 (96,0 %) in die Erhaltungsphase aufgenommen und 85 davon sprachen auf die Induktionstherapie an.

In Tabelle 13 sind die Analysen bezüglich der sekundären Endpunkte bis Erhaltungswoche 44 dargestellt.

Siehe Tabelle 13

Anpassung der Dosierungsfrequenz
Die Patienten, die die Erhaltungstherapie erhalten haben und basierend auf dem PCDAI-Score einen Verlust des Ansprechens (*loss of response*, LOR) aufwiesen, waren für eine Dosisanpassung geeignet. Die Patienten wurden entweder von der Behandlung alle 12 Wochen auf alle 8 Wochen umgestellt oder blieben auf der Behandlung alle 8 Wochen (Scheinanpassung). Zwei Patienten wurden auf ein kürzeres Dosierungsintervall eingestellt. Bei diesen Patienten wurde 8 Wochen nach der Dosisanpassung bei 100 % (2/2) der Patienten eine klinische Remission erreicht.

Patienten unter beiden Therapieschemata (Behandlung alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen), die bis Woche 8 der Erhaltungsthe-

Tabelle 12 Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte in Woche 12 und Woche 52

Pädiatrische Psoriasisstudie (CADMUS Jr.) (Alter 6 – 11 Jahre)		
	Woche 12	**Woche 52**
	Empfohlene Ustekinumabdosis	Empfohlene Ustekinumabdosis
	n (%)	n (%)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	44	41
PGA		
PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA-Score erscheinungsfrei (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI-75-Ansprechen	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI-90-Ansprechen	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI-100-Ansprechen	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI[a]		
Patienten mit einem Ausgangswert von CDLQI > 1	(n = 39)	(n = 36)
CDLQI von 0 oder 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

[a] CDLQI: Der CDLQI ist ein dermatologischer Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkung eines Hautproblems auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Ein CDLQI von 0 oder 1 deutet auf eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität des Kindes hin.

Tabelle 13: Zusammenfassung der sekundären Endpunkte bis Erhaltungswoche 44

	90 mg oder 60 mg/m² Ustekinumab alle 8 Wochen N = 41	**90 mg oder 60 mg/m² Ustekinumab alle 12 Wochen N = 44**	**Gesamtzahl der Patienten N = 85**
Klinische Remission*	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Corticosteroidfreie klinische Remission§	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Klinische Remission bei Patienten, die in Induktionswoche 8 in klinischer Remisson waren*	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Klinisches Ansprechen†	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Endoskopisches Ansprechen£	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

* Klinische Remission ist definiert als PCDAI-Score ≤ 10 Punkte.
§ Corticosteroidfreie Remission ist definiert als PCDAI-Score ≤ 10 Punkte und keine Anwendung von Corticosteroiden über einen Zeitraum von mindestens 90 Tagen vor Erhaltungswoche 44.
† Klinisches Ansprechen ist definiert als eine Verringerung des PCDAI-Scores ≥ 12,5 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bei einem PCDAI-Gesamtscore von maximal 30.
£ Endoskopisches Ansprechen ist definiert als eine Verringerung des SES-CD-Scores ≥ 50 % oder des SES-CD-Scores ≤ 2 bei Patienten mit einem SES-CD-Score ≥ 3 zum Ausgangszeitpunkt.

rapie nicht ansprachen oder einen Verlust des Ansprechens und einen niedrigen Ustekinumab-Spiegel (Steady-State-Ustekinumab-Talspiegel nach 8 Wochen < 1,4 µg/ml) aufwiesen, konnten an einer optionalen Substudie zur Expositionsoptimierung teilnehmen. Dabei handelte es sich um eine Open-Label Substudie mit einer Dauer von mindestens 16 Wochen mit einer subkutanen Erhaltungstherapie mit 90 mg Ustekinumab bzw. 60 mg/m² (basierend auf der BSA) alle 4 Wochen. In diese Substudie wurden insgesamt 26 Patienten aufgenommen. Von diesen teilnehmenden Patienten wurden 11 (42,3 %) von einer Dosierung alle 12 Wochen auf eine alle 4 Wochen und 15 (57,7 %) von einer Dosierung alle 8 Wochen auf eine alle 4 Wochen umgestellt. Nach 16 Wochen und einer Anpassung der Dosierungsfrequenz zeigten 95,0 % (19/20) der auswertbaren Patienten ein klinisches Ansprechen, und 50,0 % (10/20) waren in klinischer Remission.

Das Sicherheitsprofil des Induktionsdosisschemas und der beiden Erhaltungsdosierungen bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren ist mit dem Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).

Entzündungsmarker in Serum und Fäzes
Die mittlere Veränderung (Standardabweichung) gegenüber dem Ausgangswert betrug in Erhaltungswoche 44 bei den Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) und fäkalem Calprotectin –6,65 (18,609) mg/l bzw. –716,9 (2 597,66) mg/kg.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Bei den IMPACT-III-Scores insgesamt und bei allen Unterkategorien (Darmbeschwerden, ermüdungsbedingte systemische Symptome und Wohlbefinden) zeigten sich nach 52 Wochen klinisch bedeutsame Verbesserungen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ustekinumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Indikation juvenile idiopathische Arthritis und Colitis ulcerosa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (t_{max}) betrug 8,5 Tage bei gesunden Personen, denen eine Einzeldosis von 90 mg subkutan verabreicht wurde. Bei Patienten mit Psoriasis waren die medianen t_{max}-Werte von Ustekinumab nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von entweder 45 mg oder 90 mg mit denen gesunder Personen vergleichbar.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ustekinumab nach einer einzelnen subkutanen Gabe wurde bei Patienten mit Psoriasis auf 57,2 % geschätzt.

Verteilung

Das mediane Verteilungsvolumen lag in der terminalen Phase (Vz) nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung bei Patienten mit Psoriasis zwischen 57 und 83 ml/kg.

Biotransformation

Der genaue Stoffwechselweg von Ustekinumab ist nicht bekannt.

Elimination

Die mediane systemische Clearance (CL) lag nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung an Patienten mit Psoriasis zwischen 1,99 und 2,34 ml/Tag/kg. Die mediane Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ustekinumab betrug bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ungefähr 3 Wochen und bewegte sich in allen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis zwischen 15 und 32 Tagen. In einer populationspharmakokinetischen Analyse betrugen bei Patienten mit Psoriasis apparente Clearance (CL/F) und apparentes Verteilungsvolumen (V/F) 0,465 l/Tag bzw. 15,7 l. Die CL/F von Ustekinumab wurde nicht vom Geschlecht beeinflusst. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es einen Trend zu einer höheren Ustekinumab-Clearance bei Patienten gab, die positiv auf Ustekinumab-Antikörper getestet wurden.

Dosislinearität

Die systemische Verfügbarkeit von Ustekinumab (C_{max} und AUC) erhöhte sich ungefähr dosisproportional bei Patienten mit Psoriasis nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung von Dosen zwischen 0,09 mg/kg und 4,5 mg/kg oder nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von Dosen zwischen ungefähr 24 mg und 240 mg.

Einzeldosis versus Mehrfachdosen

Serumkonzentrationszeitprofile von Ustekinumab nach Verabreichung einer einzelnen oder mehrerer subkutaner Dosen waren im Allgemeinen vorhersagbar. Bei Patienten mit Psoriasis wurden Steady-state-Serumkonzentrationen von Ustekinumab nach initialen subkutanen Dosen in Woche 0 und 4, gefolgt von einer Dosis alle 12 Wochen bis Woche 28 erreicht. Die medianen Steady-state-Talkonzentrationen bewegten sich zwischen 0,21 µg/ml und 0,26 µg/ml (45 mg) und zwischen 0,47 µg/ml und 0,49 µg/ml (90 mg). Bei einer subkutanen Verabreichung alle 12 Wochen kam es im Zeitverlauf zu keiner offensichtlichen Akkumulation der Serum-Ustekinumabkonzentration.

Beginnend in Woche 8 wurden Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach einer intravenösen Dosis von ~ 6 mg/kg alle 8 oder 12 Wochen subkutane Erhaltungsdosen von 90 mg Ustekinumab verabreicht. Die Steady-state-Ustekinumabkonzentration wurden bis zu Beginn der zweiten Erhaltungsdosis erreicht. Bei Patienten mit Morbus Crohn bewegten sich die medianen Steady-state-Talkonzentrationen zwischen 1,97 µg/ml und 2,24 µg/ml bzw. 0,61 µg/ml und 0,76 µg/ml bei 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa lagen die medianen Steady-state-Talkonzentrationen zwischen 2,69 µg/ml und 3,09 µg/ml und zwischen 0,92 µg/ml und 1,19 µg/ml für 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen. Die Steady-state-Talkonzentrationen von Ustekinumab waren nach 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen mit höheren klinischen Remissionsraten verbunden als die Steady-state-Talkonzentrationen nach 90 mg alle 12 Wochen.

Auswirkung des Gewichts auf die Pharmakokinetik

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von Psoriasis-Patienten wurde festgestellt, dass das Körpergewicht die bedeutendste Kovariable ist, die die Clearance von Ustekinumab beeinflusst. Die mediane CL/F war bei Patienten mit einem Gewicht > 100 kg um ungefähr 55 % höher als bei Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg. Das mediane V/F war bei Patienten mit einem Gewicht > 100 kg ungefähr 37 % höher als bei Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg. Die medianen Talkonzentrationen von Ustekinumab waren bei Patienten mit höherem Gewicht (> 100 kg) in der 90-mg-Gruppe mit denen von Patienten mit einem niedrigeren Gewicht (≤ 100 kg) in der 45-mg-Gruppe vergleichbar. Eine konfirmatorische populationspharmakokinetische Analyse der Daten von Patienten mit psoriatischer Arthritis ergab ähnliche Ergebnisse.

Anpassung der Dosierfrequenz

Basierend auf beobachteten Daten und PK-Analysen der Population bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa hatten randomisierte Patienten, die ihr Ansprechen auf die Behandlung verloren, im Laufe der Zeit niedrigere Serumkonzentrationen von Ustekinumab als Patienten, die ihr Ansprechen nicht verloren haben. Bei Morbus Crohn war die Dosisanpassung von 90 mg alle 12 Wochen auf 90 mg alle 8 Wochen mit einem Anstieg der Tal-Serumkonzentrationen von Ustekinumab und einer damit verbundenen Erhöhung der Wirksamkeit assoziiert. Bei Colitis ulcerosa zeigten populationsbasierte PK-Modellsimulationen, dass eine Anpassung der Dosierung von 90 mg alle 12 Wochen auf alle 8 Wochen zu einem 3-fachen Anstieg der Talkonzentrationen von Ustekinumab führen würde. Zusätzlich wurde auf der Grundlage klinischer Studiendaten bei Patienten mit Colitis ulcerosa ein positiver Exposition-Ansprechen-Zusammenhang zwischen Talkonzentrationen und klinischer Remission und Mukosaheilung festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung vor. Es wurden keine spezifischen Studien mit älteren Patienten durchgeführt.

Die Pharmakokinetik von Ustekinumab war bei Patienten mit Psoriasis und Colitis ulcerosa mit asiatischer und nicht-asiatischer Herkunft generell vergleichbar.

Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde die Variabilität der Clearance von Ustekinumab durch Körpergewicht, Serumkonzentration von Albumin, und Antikörperstatus gegenüber Ustekinumab beeinflusst; dabei war das Körpergewicht die wichtigste Kovariable, die das Verteilungsvolumen beeinflusste. Zusätzlich wurde die Clearance bei Morbus Crohn durch C-reaktives Protein, den TNFα-Antagonisten-Versagerstatus und ethnische Zugehörigkeit

(asiatisch versus nicht-asiatisch) beeinflusst. Der Einfluss dieser Kovariablen lag innerhalb von ± 20 % des typischen oder Referenzwertes des jeweiligen PK-Parameters, so dass eine Dosisanpassung für diese Kovariablen nicht gerechtfertigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren hatte keinen signifikanten Effekt auf die Disposition von Ustekinumab.

In der populationspharmakokinetischen Analyse gab es keine Hinweise auf eine Auswirkung von Tabak oder Alkohol auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab.

Die Bioverfügbarkeit von Ustekinumab nach Anwendung mit der Fertigspritze war vergleichbar.

Regulierung von CYP450-Enzymen

Die Auswirkungen von IL-12 oder IL-23 auf die Regulierung von CYP450-Enzymen wurden in einer *In-vitro*-Studie an humanen Hepatozyten untersucht. Sie zeigte, dass IL-12 und/oder IL-23 bei Konzentrationen von 10 ng/ml die humanen CYP450-Enzymaktivitäten (von CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, oder 3A4) nicht ändern (siehe Abschnitt 4.5).

In einer Open-Label Phase-1-Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (Studie CNTO1275CRD1003) wurde der Effekt von Ustekinumab auf die Aktivitäten von Cytochrom-P450-Enzymen nach der Induktions- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn (n = 18) untersucht. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen in der Exposition gegenüber Koffein (CYP1A2--Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat), Omeprazol (CYP2C19-Substrat), Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) oder Midazolam (CYP3A-Substrat) bei gleichzeitiger Anwendung von Ustekinumab in der zugelassenen empfohlenen Dosierung bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Serum-Ustekinumabkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mit Psoriasis, die mit der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, waren im Allgemeinen mit der erwachsener Patienten mit Psoriasis vergleichbar, die mit der Dosis für Erwachsene behandelt wurden. Die Serumkonzentrationen von Ustekinumab waren bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren mit Psoriasis (CADMUS), die mit der Hälfte der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, im Allgemeinen niedriger als die der erwachsenen Patienten.

Die Steady-state-Serumkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg waren mit denen erwachsener Patienten mit Morbus Crohn vergleichbar.

Bei Patienten mit Verlust des Ansprechens und niedrigem Ustekinumab-Spiegel wurde die Dosis auf eine Erhaltungstherapie alle 4 Wochen angepasst. Die Ustekinumab-Serumkonzentrationen stiegen nach der Dosiserhöhung an und lagen im Bereich der Konzentrationen bei der zugelassenen empfohlenen Dosis für Erwachsene unter Behandlung alle 8 Wochen

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren (z. B. Organtoxizität) für den Menschen erkennen. In Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität mit Cynomolgus-Affen wurden weder unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fertilitätsindices noch Geburtsdefekte oder Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei Anwendung eines analogen IL-12/23-Antikörpers bei Mäusen wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die weiblichen Fertilitätsindices beobachtet.

Die Dosen in tierexperimentellen Studien waren bis zu ca. 45-fach höher als die höchste äquivalente Dosis, die Psoriasis-Patienten verabreicht werden soll und resultierten bei Affen in mehr als 100-fach höheren als den bei Menschen beobachteten Spitzenkonzentrationen im Serum.

Studien zur Karzinogenität wurden mit Ustekinumab aufgrund des Mangels an geeigneten Modellen für einen Antikörper ohne Kreuzreaktivität auf Nager-IL-12/23-p40 nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
3 Jahre

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
3 Jahre

Die einzelnen Fertigspritzen können einmalig bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für maximal 30 Tage gelagert werden. Dabei sind sie zum Schutz vor Licht im Originalkarton aufzubewahren. Notieren Sie das Datum, an dem die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen wurde sowie das Verfalldatum bei Lagerung bei Raumtemperatur in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Umkarton. Das Verfalldatum bei Lagerung bei Raumtemperatur darf das auf dem Karton aufgedruckte ursprüngliche Verfalldatum nicht überschreiten. Sobald eine Spritze bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert wurde, soll sie nicht mehr in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Entsorgen Sie die Spritze, wenn sie nicht innerhalb der 30-tägigen Lagerung bei Raumtemperatur oder bis zum ursprünglichen Verfalldatum verwendet wird, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Bei Bedarf können die einzelnen Fertigspritzen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer 1-ml-Spritze aus Typ-I-Glas mit einer daran befestigten 29-G-Edelstahlnadel, erweiterten Fingerflanschen und einer Nadelhülle mit einer elastomerischen Nadelabdeckung und einer Nadelabdeckung aus starrem Kunststoff. Die Spritze ist mit einem automatischen Nadelschutz versehen.

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer 1-ml-Spritze aus Typ-I-Glas mit einer daran befestigten 29-G-Edelstahlnadel, erweiterten Fingerflanschen und einer Nadelhülle mit einer elastomerischen Nadelabdeckung und einer Nadelabdeckung aus starrem Kunststoff. Die Spritze ist mit einem einem automatischen Nadelschutz versehen.

IMULDOSA ist in einer Packung mit 1 Fertigspritze erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung in der IMULDOSA-Durchstechflasche oder Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Die Lösung muss vor der subkutanen Verabreichung visuell auf Schwebstoffe oder Verfärbung überprüft werden. Die Lösung ist farblos bis hellgelb und klar bis leicht opaleszierend. Dieses Aussehen ist für proteinhaltige Lösungen nicht ungewöhnlich. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt oder trübe ist oder wenn sie Schwebstoffe aufweist. Vor der Verabreichung soll IMULDOSA Raumtemperatur erreichen (ungefähr eine halbe Stunde). Detaillierte Angaben zur Anwendung sind in der Gebrauchsinformation zur Verfügung gestellt.

IMULDOSA enthält keine Konservierungsstoffe. Daher sollen nicht verwendete Arzneimittelreste, die in der Spritze verblieben sind, nicht weiterverwendet werden. IMULDOSA wird als sterile Fertigspritze zum Einmalgebrauch geliefert. Fertigspritze und Nadel dürfen niemals wiederverwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/24/1872/001

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/24/1872/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12 Dezember 2024

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt