Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Artritis Psoriásica

Tecnología Sanitaria Evaluada: Golimumab, adalimumab, secukinumab, certolizumab, infliximab y ustekinumab.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Artritis Psoriásica. Santiago, MINSAL 2017.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.
Fecha 1ª Edición: 2017

ÍNDICE

ARTRITIS PSORIÁSICA 4
1. SOLICITUD 4
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA 4
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS 4
4. RESUMEN EJECUTIVO 5
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD 8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES 9
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS 10
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO 14
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS 16
10. EVALUACIÓN ECONÓMICA 40
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES 50
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES 52
REFERENCIAS 58
ANEXO SEGURIDAD 64
- Adalimumab 64
- Golimumab 73
- Secukinumab 79
- Certolizumab 83
- Infliximab 88
- Ustekinumab 96

ARTRITIS PSORIÁSICA

1. SOLICITUD

Golimumab, adalimumab, secukinumab, certolizumab, infliximab, ustekinumab, para el tratamiento de Artritis psoriásica.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Artritis Psoriásica

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Golimumab, adalimumab, secukinumab, certolizumab, infliximab y ustekinumab.

4. RESUMEN EJECUTIVO

Artritis psoriásica en un tipo de artritis inflamatoria que causa dolor en las articulaciones, inflamación y rigidez en personas con psoriasis (1). Psoriasis es una condición crónica, en la cual gruesas áreas de la piel se inflaman tomando un color rojizo que usualmente van acompañados de descamación. La mayoría de las personas que desarrollan artritis psoriásica primero presentan síntomas en la piel y luego desarrollan los síntomas de la artritis.

Los principales síntomas de las artritis psoriásica incluye dolor y sensibilidad en las articulaciones, movilidad reducida o rigidez en las articulaciones o en la espalda, y en algunos casos rigidez matutina por más de 30 minutos, descamación de la piel y uñas descoloradas, quebradizas y picadas.

Eficacia de los tratamientos

Las conclusiones con respecto a la efectividad de los tratamientos considerados es que, en cuanto a:

Ustekinumab:

El uso de ustekinumab lleva a una mejora en las escalas ACR 20, PASI 75, DAS-28 y HAQ-DI
Ustekinumab probablemente no se asocia a eventos adversos graves.

Certolizumab:

El uso de certolizumab lleva a una mejora en las escalas ACR 20, PASI 75 y HAQ-DI
Probablemente el uso de certolizumab se asocia a una mayor tasa de eventos adversos serios.

Secukinumab:

El uso de secukinumab en artritis psoriásica lleva a una mejora en diferentes escalas relacionadas con la actividad de la enfermedad y los síntomas.
El uso de secukinumab en artritis psoriásica probablemente no se asocia a eventos adversos graves. La certeza de la evidencia es moderada.

Golimumab:

El uso de golimumab lleva a una mejora en las escalas ACR 20, PASI 75 y HAQ-DI
Probablemente el uso de golimumab se asocia a una mayor tasa de eventos adversos serios.

Infliximab:

El uso de infliximab probablemente lleva a una mejora en las escalas ACR 20, PASI 75 y HAQ-DI.
El uso de infliximab podría asociarse a eventos adversos graves, pero la certeza de la evidencia es baja.

Adalimumab:

El uso de adalimumab lleva a una mejora en las escalas ACR 20, PASI 75, y HAQ-DI.

El uso de adalimumab podría no asociarse a eventos adversos graves, pero la certeza de la evidencia es baja.

Evaluación Económica

En referencia a los estudios de costo-efectividad encontrados, a pesar de que hacen uso de diferentes comparadores, se aprecia que tienden a concluir que las diversas terapias con biológicos serían costo-efectivas.

Sobre la base de las recomendaciones de los diferentes países, se podría concluir que no existe una fuerte diferenciación de los tratamientos en base a su efectividad y seguridad, y el costo de los mismos sería la razón más influyente para financiar uno u otro. Las herramientas más usadas para llevar esto a cabo parecen ser los acuerdos de precios, pero también se encontraron acuerdos sobre umbrales máximos de costo anual del tratamiento, que sobrepasado, el proveedor debería reembolsar en un porcentaje. Se aprecia, además, que se han tendido a aprobar todos los tratamientos, con algunas variaciones en las restricciones clínicas establecidas (ej. período de discontinuación ante la no respuesta), con el objetivo de dar mayor libertad a pacientes y médicos a elegir el tratamiento a seguir.

Se recomienda explorar acuerdos de riesgo compartido: tanto de topes máximos de gasto anual por paciente como de dosis gratuitas (para mejor certidumbre de efectividad en el paciente) y rebajas de precio para que los tratamientos no difieran sustancialmente en el costo anual por paciente.

Los cálculos de impacto presupuestal para 2018 arrojaron un costo de:

Secukinumab	$M 3.618.193
Infliximab	$M 5.456.745
Certolizumab	$M 3.757.352
Golimumab	$M 2.566.182
Adalimumab	$M 3.789.684
Ustekinumab	$M 5.453.138

Implementación y efectos en las redes asistenciales

En general se recomienda la implementación, cautelar la oferta de exámenes radiológicos.

Tabla resumen de la evaluación de los tratamientos solicitados

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Artritis Psoriásica	Golimumab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Artritis Psoriásica	Adalimumab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Artritis Psoriásica	Secukinumab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Artritis Psoriásica	Certolizumab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Artritis Psoriásica	Infliximab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Artritis Psoriásica	Ustekinumab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Artritis psoriásica en un tipo de artritis inflamatoria que causa dolor en las articulaciones, inflamación y rigidez en personas con psoriasis(1). Psoriasis es una condición crónica, en la cual gruesas áreas de la piel se inflaman tomando un color rojizo que usualmente van acompañados de descamación. La mayoría de las personas que desarrollan artritis psoriásica primero presentan síntomas en la piel y luego desarrollan los síntomas de la artritis.

Los principales síntomas de las artritis psoriásica incluye dolor y sensibilidad en las articulaciones, movilidad reducida o rigidez en las articulaciones o en la espalda, y en algunos casos rigidez matutina por más de 30 minutos, descamación de la piel y uñas descoloradas, quebradizas y picadas.

Aún no se ha identificado la causa exacta de esta enfermedad, sin embargo, se sospecha que puede ser debido a una combinación de factores genéticos, inmunológicos y del medio ambiente.
Afecta a mujeres y hombres por igual, con una incidencia de 6 por cada 100.000 habitantes por año y con una prevalencia de 1 a 2 por cada 1.000 habitantes(1–6) de la población general. Al considerar la población de pacientes con psoriasis se estimó una prevalencia de entre un 4 a un 30%(6–11). Estas estimaciones presentan algunas limitaciones según lo reportado en la revisión sistemática realizada en el 2008, la cual encontró una variabilidad notoria en las incidencias y prevalencias reportadas para la población general, éstas diferencias pueden deberse a diferentes definiciones, así como también a diferentes situaciones geográficas(12).

Diagnóstico e identificación de subgrupos
Se diagnóstica mediante el historial médico, examen físico e imágenes de las articulaciones para corroborar la inflamación y el daño a la articulación. Exámenes de sangre o de fluidos de la articulación se realizan para descartar otras enfermedades, tales como artritis reumatoide o gota.

Se pueden identificar distintos patrones de artritis psoriásica dependiendo de la o las articulaciones que afecte.

- Artritis Distal: afecta las últimas articulaciones de los dedos de las manos y pies.
- Oligoartritis asimétrica: afecta a menos de 5 articulaciones pequeñas o grandes en el cuerpo, pero no necesariamente ocurre en ambos lados de cuerpo.
- Poliartritis simétrica: afecta a 5 o más articulaciones en ambos lados del cuerpo. Los síntomas son similares a los de la artritis reumatoide.
- Artritis mutilante: este tipo deforma y destruye las articulaciones, además generalmente produce el encogimiento de los dedos de manos y pies afectados.
- Espondiloartritis: este tipo afecta las articulaciones de la columna.

De los tipos de artritis psoriásica mencionados el más común es la poliartritis, seguida de la oligoartritis.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Terapias no farmacológicas, entre otras.
Ejercicio físico, terapia física y ocupacional; reducción de peso; educación del paciente.(13)

Terapias farmacológicas(13).

- Drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencionales, tales como: metotrexato, leflunomida, apremilast.
- Drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad alternativas, como: sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina.
- Agentes usados primeramente para el tratamiento de psoriasis, como: psoraleno más radiación ultravioletade gran longitud de onda y derivados de ácido retinoico.
- Otros agentes biológicos como abatacept.
- Otros inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa: etanercept.

Cirugía (13).

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

El tratamiento de esta condición de salud considera varias intervenciones, incluyendo varios agentes para el tratamiento de otras formas de artritis inflamatoria, además de los tratamientos para los síntomas cutáneos de esta condición.

El tratamiento ayuda a aliviar el dolor y la rigidez de las articulaciones, así como otros síntomas de la psoriasis. En primera instancia el tratamiento se comienza con antiinflamatorios no esteroidales, los cuales pueden ayudar a aliviar la inflamación y el dolor. En el caso que éstos no sean efectivos, se puede continuar con las inyecciones de glucocorticoides. El tratamiento actual para los pacientes que no responden a los tratamientos ya mencionados, se conforma de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Dentro de esta familia de fármacos se incluyen al metotrexato, la sulfasalazina, la leflunomida y la ciclosporina solo o en combinación con metotrexato.

Cuando las personas con esta condición de salud no responden a los FARMEs, éstos se pueden combinar con los denominados biológicos o anti-TNF (tecnologías evaluadas) o continuar de forma exclusiva con éstos últimos.

Adalimumab

Registro e Indicación

Cuenta con registro en ISP para la condición evaluada. El ISP indica que: se indica para reducir los signos y síntomas de artritis activa en pacientes con artritis psoriásica (APs). Ha mostrado que reduce la tasa de progresión de daño articular periférico estructural y mejora la función física. Humira® se puede utilizar solo o en combinación con DMARDs.

Presentaciones

Solución inyectable 40mg/0,4 ml y 40 mg/0.8 mL (B-2666/17, B-2290/13, B-2416/14, B-1765/13).

Laboratorio

Humira® de Abbvie

Posología

40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Certolizumab

Registro e Indicación

Cuenta con registro en ISP para la condición evaluada. El ISP indica que: en combinación con Metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa, cuando la respuesta a terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) haya sido inadecuada.

Presentaciones

Solución inyectable 200 mg/mL (B-2227/16)

Laboratorio

Cimzia® de Laboratorio Biopas.

Posología

Dosis de carga, en adultos 400mg, igual a 2 inyecciones subcutáneas de 200mg cada una en las semanas 0, 2 y 4. Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento en pacientes adultos es de 200mg cada 2 semanas

Golimumab

Registro e Indicación

Cuenta con registro en ISP para la condición evaluada. El ISP indica que: Artritis psoriásica (APs): Simponi®, solo o en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) no ha sido adecuada.

Presentaciones

Solución concentrada para perfusión 50 mg/ 4Ml (B-2414/14)
Jeringa prellenada solución inyectable 100mg/mL (B-2495/15)
Pluma prellenada autoinyector solución inyectable 100mg/mL (B-2460/15)
Solución inyectable 50mg/0,5 mL jeringa prellenada y pluma (B-2197/16)

Laboratorio

Simponi® de Johnson & Johnson

Posología

Administrar 50mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infliximab

Registro e Indicación

Cuenta con registro en ISP para la condición evaluada. El ISP indica que: Remicade® está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no ha sido adecuada. Deberá administrarse en combinación con metotrexato o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que este contraindicado metotrexato.

Presentaciones

Liofilizado para solución inyectable 100mg (B-2623/16, B-2624/16, B-664/15)

Laboratorio

Remicade® de Johnson & Johnson.

Posología

5mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas.

Secukinumab

Registro e Indicación

Cuenta con registro en ISP para la condición evaluada. El ISP indica: solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Presentaciones

Solución inyectable en autoinyector (lápiz prellenado) 150mg/ml (B-2450/15)

Laboratorio

Cosentyx® de Novartis

Posología

Dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en la semana 0, 1, 2, 4 y 4 luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana 4.

Ustekinumab

Registro e Indicación

Cuenta con registro en ISP para la condición evaluada. El ISP indica que: solo o en combinación con Metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada.

Presentaciones

Solución inyectable 45mg/0,5 mL y 90 mg/ 1ml (B-2392/14, B-2145/15, B-2393/14)

Laboratorio

Stelara® de Johnson & Johnson

Posología

Dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación
Todos los medicamentos cumplen el criterio, dado que todos están registrados e indicados para adultos con Artritis Psoriásica.

Seguridad
No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado. Con fecha 13 de Febrero de 2017, el ISP notificó que el tratamiento con inmunosupresores, podría generar reactivación del virus hepatitis b.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral
Todos los tratamientos cumplen con este criterio, conforme al siguiente detalle:

- El costo anual por paciente para Secukinumab es de unos 7,8 millones de pesos. Esto dado un precio de $520.252 (150 mg X2).
- El costo anual por paciente para Infliximab es de unos 9,2 millones de pesos. Esto dado un precio de $264.251 (100mg).
- El costo anual por paciente para Certolizumab es de unos 6,9 millones de pesos. Esto dado un precio de $458.486 (200mg x 2).
- El costo anual por paciente para Golimumab es de unos 6,4 millones de pesos. Esto dado un precio de $529.894 (50mg).
- El costo anual por paciente para Adalimumab es de uno 6,5 millones de pesos. Esto dado un precio de $499.510 (40mgx2).
- El costo anual por paciente para Ustekinumab es de unos 11,6 millones de pesos. Esto dado un precio de $1.934.244 (45mg).[1]

[1] Fuente de precios IMS

Disponibilidad del Fondo

De acuerdo a esto **todos los tratamientos cumplen con este criterio** ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo.El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Secukinumab, Certolizumab y Ustekinumab en pacientes con Artritis Psoriásica.

Resultados de la búsqueda de evidencia

La artritis psoriásica es una artritis inflamatoria sin etiología clara, asociada al diagnóstico de psoriasis, donde la mayoría de los pacientes son seronegativos para el factor reumatoídeo. Actualmente existen algunas alternativas para su tratamiento, principalmente en base a medicamentos probados para artritis reumatoide. En el último tiempo se ha estudiado con mayor profundidad la eficacia de nuevos medicamentos en pacientes con artritis psoriásica, en especial para aquellos que son resistentes al tratamiento inicial, ya sea con antiinflamatorios no esteroidales, fármacos modificadores de enfermedad tradicionales (por ej. metotrexato), o fármacos biológicos (por ej. inhibidores de TNF). Dentro de estas nuevas alternativas se encuentra el ustekinumab, un inhibidor de IL-12 e IL-23; certolizumab, un inhibidor de TNF; secukinumab, un inhibidor de IL-17ª; golimumab, un inhibidor de TNFα que se une a la forma soluble y transmembrana de esta molécula; infliximab, un inhibidor de TNF; y, adalimumab, un inhibidor de TNF.

Se presenta primeramente tablas resumen con las características de la evidencia encontrada.

Ustekinumab

Cuál es la evidencia. **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.**	Encontramos nueve revisiones sistemáticas (14),(15),(16),(17),(18),(19),[(20)],(21),(22) que incluyen tres ensayos controlados aleatorizados (23),(24),(25)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los ensayos incluyeron pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con enfermedad activa (tres o más articulaciones inflamadas o dolorosas, además de proteína C reactiva de 3 mg/L (23),(24)o 15 mg/L (25) y respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs o fármacos modificadores de enfermedad. Además de psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad. En un ensayo (23) se excluyeron pacientes con uso previo de anti-TNF. Por el contrario, los otros dos ensayos (24),(25) si incluyeron a pacientes con inadecuada respuesta o mala tolerancia al uso de terapias biológicas.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Dos ensayos (23), (24) incluyeron ustekinumab subcutáneo 45 mg o 90 mg al inicio, luego a la semana 4, luego cada 12 semanas. Un ensayo (25) no reportó la dosis ni el esquema de administración de ustekinumab. Todos los ensayos compararon contra placebo.

Qué tipo de desenlaces midieron	Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente forma: - ACR 20 a las 24 semanas - ACR 50 - ACR 70 - HAQ-DI (*Health assessment questionnaire disability index*) - PASI 75 (*Psoriasis area severity index*) - Das-28 (*Disease activity score*) - Dactilitis - Entesitis
Fuente de financiamiento	Janssen Research & Development (23)

Certolizumab

Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.**	Encontramos nueve revisiones sistemáticas (14),(26),(16),(27),(17),(28),(18),(19),(21) que incluye un ensayo controlado aleatorizado (RAPID-PsA) (29)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	El ensayo incluyó pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, de acuerdo a criterios CASPAR y respuesta inadecuada o mala tolerancia a fármacos modificadores de enfermedad, además de uso previo o no de inhibidores de TNF. Los pacientes también debían presentar psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	El ensayo utilizó certolizumab subcutáneo 400 mg al inicio, luego a la semana 2, luego a la semana 4. Posteriormente, los pacientes recibieron 400 mg cada 4 semanas o 200 mg cada 2 semanas. El ensayo comparó contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	El ensayo evaluó múltiples desenlaces: - ACR 20, ACR 50, ACR 70 a las 24 semanas - HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) - PASI 75 (Psoriasis area severity index) - Dactilitis - Entesitis
Fuente de financiamiento	UCB Pharma

Secukinumab

Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.**	Encontramos ocho revisiones sistemáticas (27),(30),(18),(31),(20),(21),(17),(15) que incluyen tres ensayos controlados aleatorizados (32),(33),(34)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los ensayos incluyeron pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, de acuerdo a criterios CASPAR, con enfermedad activa y respuesta inadecuada al uso de AINEs, fármacos modificadores de enfermedad o anti-TNF. No se reportó la proporción de pacientes que presentaban lesiones de psoriasis en placa.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Un ensayo (33) incluyó secukinumab subcutáneo 75 mg, 150 mg o 300 mg semanal por cuatro semanas. Luego la misma dosis cada 4 semanas. Un ensayo (32) incluyó secukinumab subcutáneo en dosis de 10 mg/kg al inicio, a la semana 2 y a la semana 4. Luego secukinumab subcutáneo 75 mg o 150 mg cada 4 semanas. Un ensayo (34) incluyó secukinumab endovenoso 10 mg por kg en el día 1 y 22. Todos los estudios compararon contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente forma: - ACR 20 a las 24 semanas - ACR 20 en pacientes con uso previos de anti-TNF - HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) - PASI 75 (Psoriasis area severity index) - Das-28 (Disease activity score) - Eventos adversos serios - Dactilitis - Entesitis
Fuente de financiamiento	Todos los ensayos han sido financiados por Novartis Pharmaceuticals.

Golimumab

Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.**	Encontramos trece revisiones sistemáticas (14),(35),(26),(16),(36),(37),(17),(38),(28),(18),(19),(39),(21) las cuales incluyen un ensayo controlado aleatorizado (GO-REVEAL) (40)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	El ensayo incluyó pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con enfermedad activa (tres o más articulaciones inflamadas o dolorosas, además respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs o fármacos modificadores de enfermedad, sin uso previo de inhibidores de TNF. Los pacientes también debían presentar psoriasis cutánea con lesión activa de al menos 2 cms
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	El ensayo utilizó golimumab subcutáneo 50 mg o 100 mg a la semana 0, 4, 8, 12, 16 y 20. El ensayo comparó contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	El ensayo evaluó múltiples desenlaces: - ACR 20, ACR 50, ACR 70 a las 24 semanas - PsARC - HAQ (Health assessment questionnaire) - PASI 75 (Psoriasis area severity index) - Dactilitis - Entesitis
Fuente de financiamiento	Centocor inc.

Infliximab

Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.**	Encontramos 21 revisiones sistemáticas (14),(35),(26),(41),(16),(42),(37),(17),(43),(38),(28),(18),(44),(19),(45), (46),(14),(39),(21),(47),(48) que incluyen dos ensayos controlados aleatorizados (49),(50).
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Un ensayo (IMPACT) (49) incluyó pacientes adultos con presencia de al menos cinco o más articulaciones inflamadas o dolorosas, y al menos uno de los siguientes criterios: VHS> 28 mm/hora, proteína C reactiva de 15 mg/L o rigidez matinal mayor a 45 minutos. Además de factor reumatoídeo negativo y respuesta inadecuada o fármacos modificadores de enfermedad. Otro ensayo (IMPACT II) (50) incluyó pacientes adultos con presencia de al menos cinco o más articulaciones inflamadas o dolorosas, y al menos uno de los siguientes criterios: proteína C reactiva de 15 mg/L o rigidez matinal mayor a 45 minutos. Además de factor reumatoídeo negativo y respuesta inadecuada o fármacos modificadores de enfermedad o AINEs. Además de psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Ambos ensayos incluyeron infliximab endovenoso en dosis de 5 mg/kg. Un estudio (IMPACT) (49) realizó infusiones de infliximab EV a la semana 0, 2, 6 y 14. Otro estudio (IMPACT II) (50) realizó infusiones a las semanas 0,2,6, 14 y 22. Ambos ensayos compararon contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente forma: - ACR 20 a las 24 semanas - ACR 50 - ACR 70 - PsArc - HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) - PASI 75 (Psoriasis area severity index) - Das-28 (Disease activity score) - Dactilitis - Entesitis
Fuente de financiamiento	Ambos ensayos fueron financiados por Centocor, Inc.

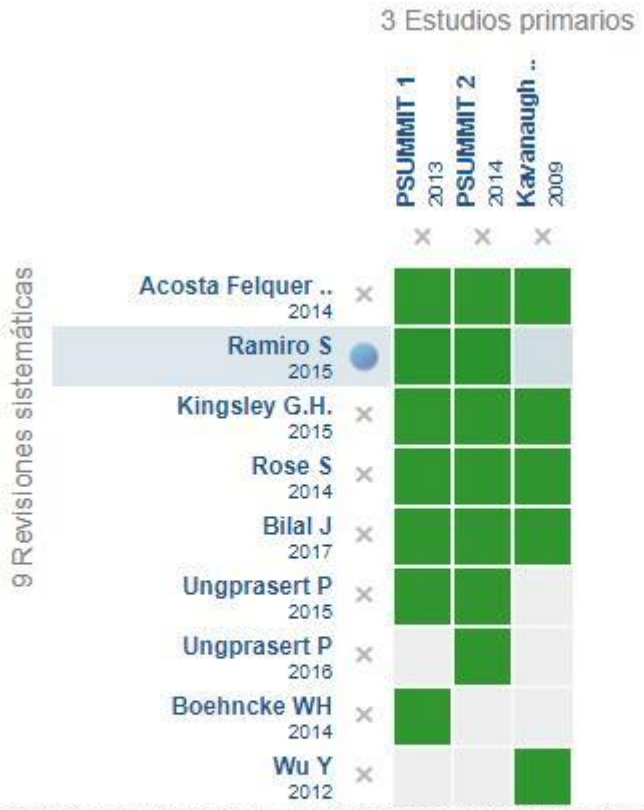
Adalimumab

Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.**	Encontramos 18 revisiones sistemáticas (14),(35),(26),(41),(16),(27),(42),(37),(17),(38),(28),(19),(45),(51),(46),(52),(39),(20) que incluyen 2 ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta (53),(54)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Un ensayo (ADEPT) (53) incluyó pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con enfermedad activa con tres o más articulaciones inflamadas o dolorosas, respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs. Además de psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad. Se excluyeron pacientes con uso previo de anti-TNF. Otro ensayo (54) incluyó pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con enfermedad activa con tres o más articulaciones inflamadas o dolorosas, respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs. Todos los pacientes debían tener uso concomitante de fármacos modificadores de enfermedad o historia previa de inadecuada respuesta a terapia con fármacos modificadores de enfermedad. Además de psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad. Se excluyeron pacientes con uso previo de anti-TNF.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Ambos ensayos(53), (54) incluyeron adalimumab subcutáneo 40 mg cada dos semanas, comparado contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente forma: - ACR 20 - ACR 50 - ACR 70 - HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) - PASI (Psoriasis area severity index) - Dactilitis - Entesitis
Fuente de financiamiento	Ambos ensayos fueron financiados por Abbott.

Resumen de resultados

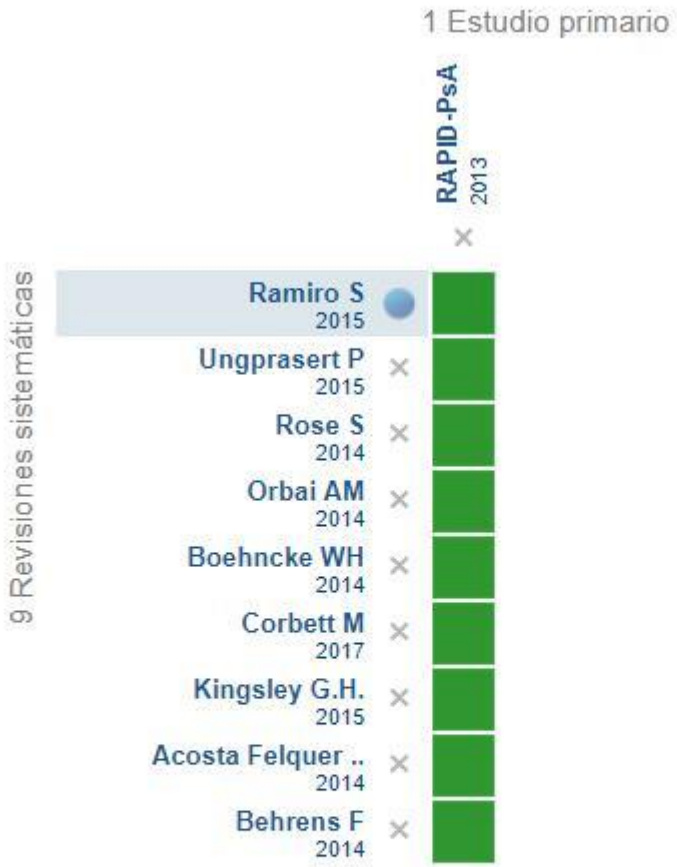
Antes de exponer los resultados, se presentan las tablas de epistemonikos de los tratamientos en consideración.

Figura1. Ustekinumab para artritis psoriásica



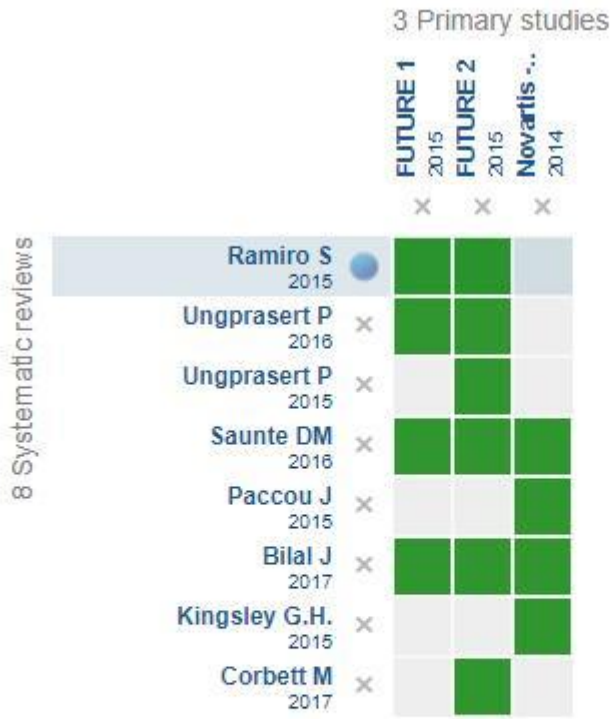
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura2. Certolizumab para la artritis psoriásica



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura3.Secukinumab para la artritis psoriásica

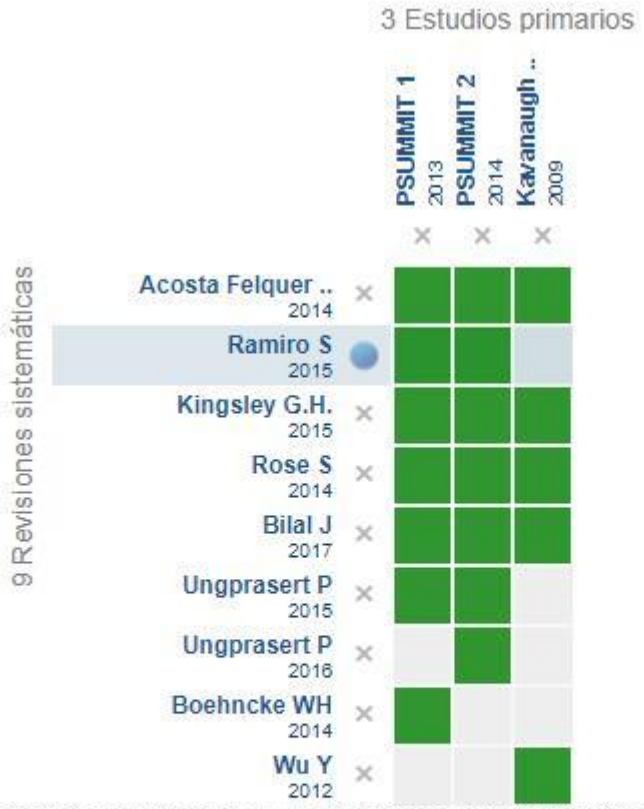


Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura 4. Golimumab para la artritis psoriásica

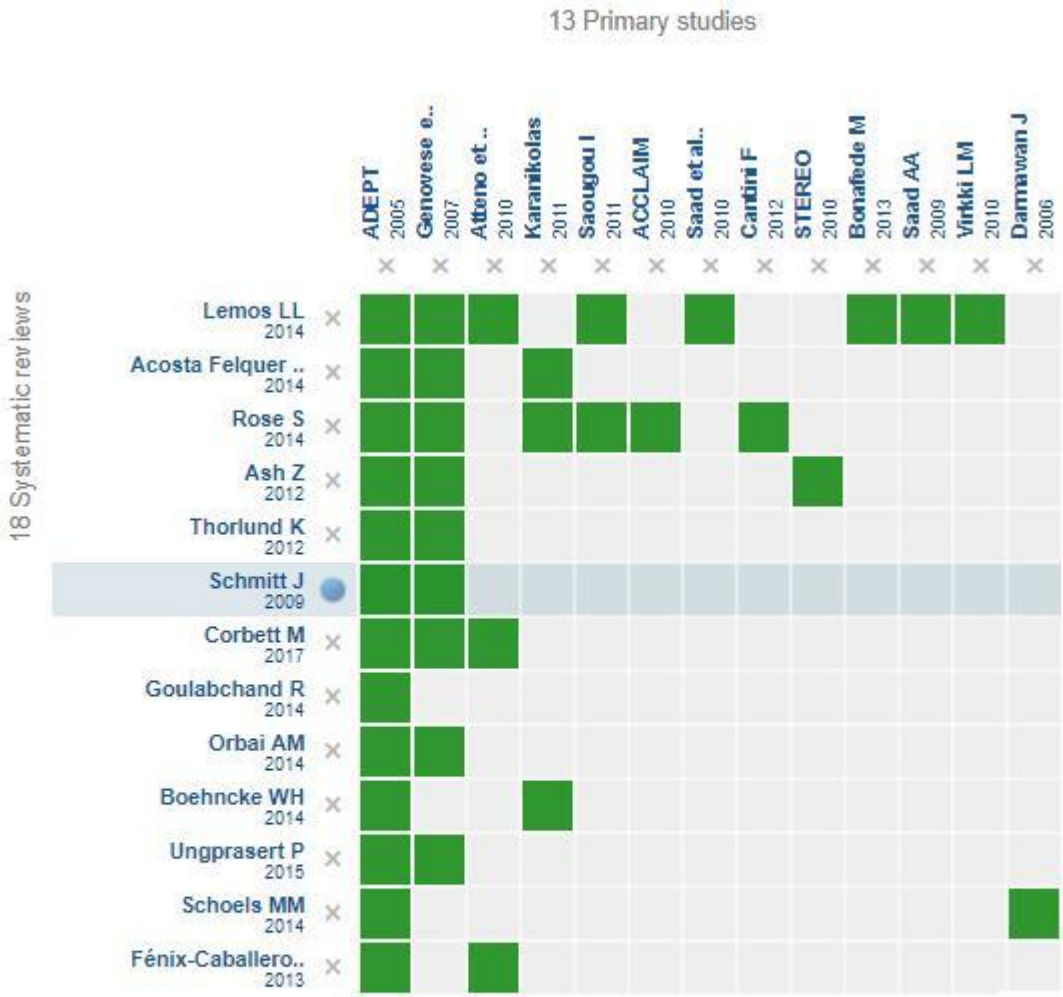
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura 5.Adición de infliximab al tratamiento de base para pacientes con artritis psoriásica que no responde a tratamiento



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura 6. Adalimumab para artritis psoriásica



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

A continuación, se presentan los resultados de efectividad en base a la metodología de tablas GRADE:

Ustekinumab

La información sobre los efectos de ustekinumab está basada en dos ensayos aleatorizados. No fue posible obtener datos apropiados para metanálisis desde un tercer ensayo, ni tampoco reutilizar datos desde las revisiones sistemáticas que lo analizaron [12]. Dos ensayos reportaron los ACR 20 HAQ-DI, PASI 75, DAS-28 y eventos adversos graves (23),(24). El resumen de los resultados es el siguiente:

Ilustración 1. Tabla de Resumen de Resultados, Ustekinumab

Ustekinumab para artritis psoriásica						
Pacientes	Artritis psoriásica que no responde a tratamiento					
Intervención	Ustekinumab					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN ustekinumab	**CON ustekinumab**	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 2,06 (1,64 a 2,58) 2 ensayos/ 927 pacientes)	219 por 1000	452 por 1000	233 más (140 a 347 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ustekinumab lleva a una mejora en la escala ACR 20.
PASI 75	RR 7,07 (3,70 a 13,52) 2 ensayos/ 927 pacientes)	87 por 1000	616 por 1000	529 más (235 a 1090 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ustekinumab lleva a una mejora en la escala PASI 75.
Eventos adversos graves	RR 0,56 (0,23 a 1,35) 3 ensayos/ 927 pacientes	34 por 1000	19 por 1000	15 menos (26 menos a 12 más)	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	Probablemente el uso de ustekinumab no se asocia a eventos adversos graves.
DAS-28 (Remisión <2,6)	RR 2,67 (1,69 a 4,21) 2 ensayos/ 9,27 pacientes	65 por 1000	172 por 1000	107 más (45 más a 207 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ustekinumab lleva a una mejora en la escala DAS-28
HAQ-DI* **	-- 2 ensayos/ 1040 pacientes	1,3 puntos	1,09 puntos	DM:-0,21 (-0,28 a -0,15	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de ustekinumab logra una mejoría de relevancia clínica dudosa en la escala HAQ-DI

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*
*Los riesgos **SIN ustekinumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON ustekinumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). El riesgo **SIN ustekinumab** para el desenlace HAQ-DI está basado en el riesgo del ensayo PSUMMIT 1 (23)
[1] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de AINEs, fármacos modificadores de enfermedad o anti-TNF con respuesta inadecuada.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:

- Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.
- Se seleccionó ACR 20 y DAS-28 ya que son escalas clínicas que se correlacionarían con severidad o mejoría de enfermedad.
- Se consideró PASI 75 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de la psoriasis cutánea como desenlace secundario, ya que no sería la finalidad primaria del tratamiento.
- También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre la terapia de primera línea.
- Finalmente, se consideró HAQ-DI como escala de calidad de vida, ya que es un desenlace a medir en pacientes con enfermedades con tratamientos crónicos.

Certolizumab

La información sobre los efectos de certolizumab está basada en un ensayo aleatorizado. El ensayo reportó ACR 20, HAQ-DI, PASI 75 y eventos adversos graves (29). El resumen de los resultados es el siguiente:

Ilustración 2. Tabla de Resumen de Resultados, Certolizumab

Certolizumab para artritis psoriásica						
Pacientes	Artritis Psoriásica que no responde a tratamiento					
Intervención	Certolizumab					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN certolizumab	**CON certolizumab**	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 2,55 (1,86 a 3,51) 1 ensayo/ 409 pacientes	235 por 1000	600 por 1000	365 más (202 a 591 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Certolizumab lleva a una mejora en la escala ACR 20.
PASI 75	RR 4,06 (2,43 a 6,80) 1 ensayo/ 252 pacientes	151 por 1000	614 por 1000	463 más (216 a 877 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Certolizumab lleva a una mejora en la escala PASI 75.
Eventos adversos serios	RR 1,74 (0,72 a 4,22) 1 ensayo/ 409 pacientes	44 por 1000	77 por 1000	33 más (12 menos a 142 más)	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	Probablemente el uso de certolizumab se asocia a una mayor tasa de eventos adversos serios.
HAQ-DI	-- 1 ensayo/ 409 pacientes	1,3 puntos	1,0 punto	DM:-0,3 (-0,4 a -0,2)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de certolizumab logra una mejoría de relevancia clínica dudosa en la escala HAQ-DI

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*
*Los riesgos **SIN certolizumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON certolizumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
[1] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de fármacos modificadores de enfermedad con respuesta inadecuada.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:

- Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.
- Se seleccionó ACR 20 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de enfermedad.
- Se consideró PASI 75 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de la psoriasis cutánea como desenlace secundario, ya que no sería la finalidad primaria del tratamiento.
- También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre los otros inhibidores de TNF.
- Finalmente, se consideró HAQ-DI como escala de calidad de vida, ya que es un desenlace a medir en pacientes con enfermedades con tratamientos crónicos.

Secukinumab

La información sobre los efectos de secukinumab está basada en tres ensayos aleatorizados que incluyen 1045 pacientes (32), (33), (34). Todos los ensayos reportaron los desenlaces de ACR 20, HAQ-DI y eventos adversos graves. Dos ensayos reportaron PASI 75 y DAS-28. El resumen de los resultados es el siguiente:

Ilustración 3. Tabla de Resumen de Resultados, Secukinumab

Secukinumab para artritis psoriásica						
Pacientes	Artritis psoriásica que no corresponde a tratamiento					
Intervención	Secukinumab					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN secukinumab	**CON secukinumab**	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR RR 2,77 (2,15 a 3,58) 3 ensayos/ 1039 pacientes)	173 por 1000	478 por 1000	305 más (198 a 445 más)	⊕⊕⊕⊕[1] Alta	El uso de secukinumab en artritis psoriásica lleva a una mejora en la escala ACR 20.
PASI 75	RR 4,6 (1,72 a 12,02) 2 ensayos/ 1003 pacientes)	110 por 1000	506 por 1000	396 más (84 a 212 más)	⊕⊕⊕⊕[1] Alta	El uso de secukinumab en artritis psoriásica lleva a una mejora en la escala PASI 75.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 0,92 (0,47 a 1,79) 3 ensayos/ 1045 pacientes	41 por 1000	38 por 1000	3 menos (22 menos a 33 más)	⊕⊕⊕◯[2] Moderada	El uso de secukinumab en artritis psoriásica probablemente no se asocia a eventos adversos graves.
DAS-28**	-- 2 ensayos/ 1003 pacientes	4,1 puntos	3,46 puntos	DM:-0,64 (- 0,42 a - 0,85	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de secukinumab en artritis psoriásica logra una mejoría de relevancia clínica dudosa en la escala DAS-28
HAQ-DI***	-- 3 ensayos/ 1040 pacientes	0,95 puntos	0,77 puntos	DM:-0,18 (- 0,11 a - 0,25	⊕⊕⊕⊕[1] Alta	El uso de secukinumab en artritis psoriásica logra una mejoría de relevancia clínica dudosa en la escala HAQ-DI

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*
*Los riesgos **SIN secukinumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON secukinumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
[1] Si bien existe inconsistencia importante, no se disminuye la certeza de la evidencia por inconsistencia, ya que esta se produce por ensayos con mayor y menor beneficio.
[2] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica de acuerdo a criterios CASPAR. Con enfermedad activa, con uso previo de AINEs, DMARD o anti-TNF con respuesta inadecuada.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:

- Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.
- Se seleccionó ACR 20 y DAS-28 ya que son escalas clínicas que se correlacionarían con severidad o mejoría de enfermedad.
- Se consideró PASI 75 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de la psoriasis cutánea como desenlace secundario, ya que no sería la finalidad primaria del tratamiento.
- También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre la terapia de primera línea.
  Finalmente, se consideró HAQ-DI como escala de calidad de vida, ya que es un desenlace a medir en pacientes con enfermedades con tratamientos crónicos.

Golimumab

La información sobre los efectos de golimumab está basada en un ensayo aleatorizado. El ensayo reportó ACR 20, HAQ-DI, PASI 75 y eventos adversos graves (40).
El resumen de los resultados es el siguiente:

Ilustración 4. Tabla de Resumen de Resultados, Golimumab

Golimumab para Artritis Psoriásica						
Pacientes	Artritis Psoriásica que responde a tratamiento					
Intervención	Golimumab					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN golimumab	**CON golimumab**	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 5,42 (2,96 a 9,91) 1 ensayo/ 405 pacientes	88 por 1000	480 por 1000	391 más (173 a 788 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de golimumab lleva a una mejora en la escala ACR 20.
PASI 75	RR 44,57 (6,34 a 313,3) 1 ensayo/ 281 pacientes	14 por 1000	611 por 1000	597 más (73 a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de golimumab lleva a una mejora en la escala PASI 75.
Eventos adversos serios	RR 0,39 (0,14 a 1,08) 1 ensayo/ 405 pacientes	62 por 1000	24 por 1000	38 menos (5 más a 53 menos)	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	Probablemente el uso de golimumab se asocia a una mayor tasa de eventos adversos serios.
HAQ	-- 1 ensayo/ 405 pacientes	1,0 punto	0,63 puntos	DM:-0,37 (-0,48 a -0,26)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de golimumab logra una mejoría en la escala HAQ-DI

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*
*Los riesgos **SIN golimumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON golimumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
[1] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de fármacos modificadores de enfermedad con respuesta inadecuada.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:

- Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.
- Se seleccionó ACR 20 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de enfermedad.
- Se consideró PASI 75 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de la psoriasis cutánea como desenlace secundario, ya que no sería la finalidad primaria del tratamiento.
- También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre los otros inhibidores de TNF.
- Finalmente, se consideró HAQ-DI como escala de calidad de vida, ya que es un desenlace a medir en pacientes con enfermedades con tratamientos crónicos.

Infliximab

La información sobre los efectos de infliximab está basada en dos ensayos aleatorizados. Dos ensayos reportaron los ACR 20 HAQ-DI, PASI 75, DAS-28 y eventos adversos graves (49),(50).
El resumen de los resultados es el siguiente:

Ilustración 57 Tabla de Resumen de Resultados, InfliximabInfliximab

Infliximab para Artritis Psoriásica						
Pacientes	Artritis Psoriásica que no responde a tratamiento					
Intervención	Infliximab					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN infliximab	**CON infliximab**	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 5,71 (3,53 a 9,25) 2 ensayos/ 304 pacientes)	105 por 1000	601 por 1000	496 más (266 a 868 más)	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	Infliximab probablemente lleva a una mejora en la escala ACR 20.
PASI 75	RR 31,44 (9,19 a 107,5) 2 ensayos/ 209 pacientes)	19 por 1000	605 por 1000	585 más (158 a 1000 más)	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	El uso de infliximab probablemente lleva a una mejora en la escala PASI 75.
Eventos adversos graves	RR 1,35 (0,56 a 3,27) 2 ensayos/ 351 pacientes	47 por 1000	63 por 1000	16 más (21 menos a 107 más)	⊕⊕◯◯[1,2] Baja	El uso de infliximab podría asociarse a eventos adversos graves, pero la certeza de la evidencia es baja
HAQ-DI	-- 2 ensayos/ 304 pacientes	1,15 puntos	0,5 puntos	DM:56,06 (42,07 a 70,5)**	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	El uso de infliximab probablemente lleva a una mejoría en la escala HAQ-DI

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*
*Los riesgos **SIN infliximab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON infliximab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
** La DM está calculada como el porcentaje de mejoría desde el puntaje de base.
[1] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta. Se disminuye solo un punto ya que un ensayo (49) considera que el uso concomitante de fármacos modificadores de enfermedad e infliximab no influiría en el resultado final.
[2] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de AINEs, fármacos modificadores de enfermedad o anti-TNF con respuesta inadecuada.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:

- Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.
- Se seleccionó ACR 20 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de enfermedad.
- Se consideró PASI 75 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de la psoriasis cutánea como desenlace secundario, ya que no sería la finalidad primaria del tratamiento.
- También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre la terapia de primera línea.
- Finalmente, se consideró HAQ-DI como escala de calidad de vida, ya que es un desenlace a medir en pacientes con enfermedades con tratamientos crónicos.

Adalimumab

La información sobre los efectos de adalimumab está basada en dos ensayos aleatorizados. Ambos ensayos reportaron ACR 20, HAQ-DI y eventos adversos graves (53),(54). Un ensayo reportó PASI 75 (53).
El resumen de los resultados es el siguiente:

Ilustración 6. Tabla de Resumen de Resultados, Adalimumab

Adalimumab para Artritis Psoriásica						
Pacientes	Artritis Psoriásica que no responde a tratamiento					
Intervención	Adalimumab					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN adalimumab	**CON adalimumab**	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 3,43 (2,08 a 5,63) 2 ensayos/ 413 pacientes)	147 por 1000	502 por 1000	356 más (159 a 680 más)	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	Adalimumab probablemente lleva a una mejora en la escala ACR 20.
PASI 75	RR 11,33 (3,65 a 35,17) 1 ensayo/ 138 pacientes)	43 por 1000	493 por 1000	449 más (115 a 1486 más)	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	Adalimumab probablemente lleva a una mejora en la escala PASI 75.
Eventos adversos graves	RR 0,7 (0,25 a 1,94) 2 ensayos/ 413 pacientes	43 por 1000	30 por 1000	13 menos (32 menos a 40 más)	⊕⊕◯◯[1,2] Baja	El uso de adalimumab podría no asociarse a eventos adversos graves, pero la certeza de la evidencia es baja
HAQ-DI	-- 2 ensayos/ 413 pacientes	1,0 punto	0,73 puntos	DM:-0,27 (-0,36 a -0,18	⊕⊕⊕◯[1] Moderada	Adalimumab probablemente logra una mejoría en la escala HAQ-DI

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*
*Los riesgos **SIN adalimumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON adalimumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
[1] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta ya que no todos los pacientes son refractarios a tratamiento inicial. Se disminuyó solo un punto ya que se reporta (53) considera que no hubo diferencias entre el grupo con y sin esta característica.
[2] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de AINEs, fármacos modificadores de enfermedad o anti-TNF con respuesta inadecuada.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:

- Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.
- Se seleccionó ACR 20 ya que es una escala clínica que se correlacionaría con severidad o mejoría de enfermedad.
- Se consideró PASI 75 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de la psoriasis cutánea como desenlace secundario, ya que no sería la finalidad primaria del tratamiento.
- También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre la terapia con otros anti- TNF.
- Finalmente, se consideró HAQ-DI como escala de calidad de vida, ya que es un desenlace a medir en pacientes con enfermedades con tratamientos crónicos.

10. EVALUACIÓN ECONÓMICA

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos Secukinumab, Infliximab, Certolizumab, Golimumab, Adalimumab o Ustekinumab en pacientes con Artritis Psoriásica.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron estudios de costo efectividad en el contexto: Grecia, del Reino Unido, y de Rumania que van desde el período 2008 hasta 2015. (55)(56)(57)(58)(59) También recomendaciones de agencias en Reino Unido, Australia y Canadá.

En relación sobre los métodos usados en los estudios de costo efectividad, cabe nombrar el uso de: modelos de Markov y modelos de cohorte probabilístico. Para estimar los desenlaces se hizo uso de herramientas tales como EQ-5D, “Psoriatic Arthritis Response Criteria” (PsARC), “Health Assessment Questionnaire” (HAQ) y el índice “Psoriasis Area and Severity Index” (PASI).

Se consideraron costos directos desde la perspectiva del pagador en el sistema de salud en Grecia, Reino Unido y Rumania, tomando en cuenta horizontes temporales de 40 años o el tiempo de vida del paciente.

En referencia a los estudios de costo-efectividad encontrados, a pesar de que hacen uso de diferentes comparadores, se aprecia que tienden a concluir que las diversas terapias con biológicos serían costo-efectivas

Sobre la base de las recomendaciones de los diferentes países, se podría concluir que no existe una fuerte diferenciación de los tratamientos en base a su efectividad y seguridad, y el costo de los mismos sería la razón más influyente para financiar uno u otro. Las herramientas más usadas para llevar esto a cabo parecen ser los acuerdos de precios, pero también se encontraron acuerdos sobre umbrales máximos de costo anual del tratamiento, que sobrepasado, el proveedor debería reembolsar en un porcentaje. Se aprecia, además, que se han tendido a aprobar todos los tratamientos, con algunas variaciones en las restricciones clínicas establecidas (ej. período de discontinuación ante la no respuesta), con el objetivo de dar mayor libertad a pacientes y médicos a elegir el tratamiento a seguir.

Tabla 1. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas.

Estudio, año	Pais, moneda, año.	Comparadores	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones del estudio
Tzanetakos et al -2015 (59)	Grecia, euros 2015	Certolizumab pegol (CZP) vs otros anti-TNFs (etanercept, infliximab, adalimumab and golimumab) y standard of care. En pacientes con artritis psoriásica activa (PsA), que no responden a drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencionales	período de vida	Pagador del sistema de salud		Costos directos: adquisición de la droga, su administración, monitoreo, y cuidado general del paciente.		ICER de € 16.539/QALY y € 20.714/QALY ganada de CZP en comparación con standard care, a 12- y 24 semanas de respuesta a la enfermedad respectivamente, lo cual cae por debajo del umbral de costo efectividad de € 34.000.	€ 34.000 (no oficial)	El estudio concluye: CZP sería costo efectivo en comparación con standard care (similar en términos de eficacia pero más barato) comparado con la mayoría de los otros anti-TNF agents registrados en Grecia.
Bojke et al -2015 (55)	Reino Unido, libras 2008/2009	Etanercept, infliximab y adalimumab vs cuidados paliativos. Pacientes con artritis psoriásica activa, que no responden a drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencionales	40 años	Pagador del sistema de salud	National Institute for Health Research (NIHR)	Costos directos	La probabilidad de que etanercept sea costo efectiva es de 52,4% y 56,6% dado un umbral de £20.000 y £30.000 respectivamente.	ICER de etanercept vs cuidados paliativos es de unas £16 000, el ICER para infliximab vs etanercept es de unos £54 000 por QALY. Adalimumab es dominado.	£20.000 - £30.000	El estudio concluye que Etanercept sería el tratamiento más costo efectivo
Codreanu et al -2014 (56)	Rumania, 2013	Certolizumab pegol (CZP) vs otros anti-TNFs subcutáneos registrados y sujetos a reembolso en Rumania (etanercept y adalimumab)	período de vida	Pagador del sistema de salud			Análisis de sensibilidad probabilístico arroja que CZP tiene una probabilidad similar o mayor de ser costo efectivo en comparación con los otros comparadores.	Certolizumab domina a adalimumab, y es menos costoso pero marginalmente menos efectivo que etanercept.	se considera un umbral de 3 PBI per cápita	El estudio concluye que CZP es un tratamiento costo efectivo en comparación con los otros anti-TNFs subcutáneos disponibles para el tratamiento de Artritis Psoriásica en Rumania.

Cummins et al -2011 (57)	Reino Unido, libras 2008	Infliximab (60-80 kgs, peso de paciente), cuidados paliativos, adalimumab y etanercept.	40 años	Pagador del sistema de salud		Costos directos		ICER en comparación con cuidados paliativos es de £17.327 para etanercept , £19.246 para adalimumab , y de entre £16.942 y £23.022 para infliximab	£ 20.000 y £ 30.000	El estudio concluye que Infliximab sería un tratamiento costo efectivo dado un umbral de entre £ 20.000 y £ 30.000 tal como considera NICE. En virtud de los resultados similares en outcomes entre los TNFs, los costos de estos tratamientos serían el factor más importante para su consideración relativa.
Cawson et al 2014 (58)	Reino Unido 2011-2012 libras	Standard care vs adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab	40 años		Pfizer	Costos directos	Análisis probabilístico de sensibilidad: etanercept en promedio fue más costo-efectivo y, dado un umbral de entre £20.000 y £30.000, etanercept es la opción preferida. Al considerar un umbral de entre £20.000 y £30.000 por QALY ganada, la probabilidad de que etanercept sea la opción preferida es de entre 62% y 70%.	En comparación con standard care, ICER de: adalimumab= £17.222/QALY ; golimumab= £17.435/QALY ; etanercept= £16.426/QALY ; infliximab= £20.789/QALY	£ 20.000 y £ 30.000	El estudio concluye que todos los biológicos estudiados son costo efectivo en comparación con standard care, y que etanercept es el más costo efectivo, entre ellos y standard care.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitaras son:

- Canadá, CADTH: recomienda todos los tratamientos menos Ustekinumab. (60)(61)(62)(63)(64)
- Australia, PBAC: recomienda todos los tratamientos en consideración. (65)(66)(67)(68)(69)(70)
- Inglaterra, NICE: recomienda todos los tratamientos en consideración. (71)(72)(73)(74)

En referencia a las recomendaciones:

Reino Unido:

NICE recomienda tanto Infliximab como Adalimumab para Artritis Psoriásica en adultos, si se cumplen los siguientes criterios: 1- el paciente tiene artritis periférica con 3 o más articulaciones blandas y 3 o más articulaciones inflamadas; 2- la Artritis Psoriásica no ha respondido a 2 o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencionales, administradas individualmente o en combinación. Además, se señala que el tratamiento debe comenzar por la droga menos cara (cabe considerar que en la recomendación incluye Etanercept también), tomando en cuenta el costo de administración de la droga, la dosis necesaria y el precio. Otro punto a considerar es que se recomienda se debe discontinuar el tratamiento a las 12 semanas si no existe una adecuada respuesta al tratamiento.

Golimumab se recomienda para Artritis Psoriásica en adultos bajo los mismos criterios que aplican a Infliximab y Adalimumab. También, se establece un descuento de precio, generado por un acuerdo de riesgo compartido con el proveedor, que determina que la dosis de 100 mg se dará al mismo precio que la de 50 mg.

NICE recomienda Ustekinumab para Artritis Psoriásica en adultos, solo o en combinación con Metotrexato, solo cuando: el paciente ha sido tratado con uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa pero tiene una contraindicación para estos. Ustekinumab se considera bajo las mismas condiciones que para Adalimumab, Infliximab y Golimumab. Además, se considera que el tratamiento debe discontinuarse si no muestra una respuesta adecuada al tratamiento a las 24 semanas. Existe un acuerdo de precio en el que el proveedor brinda dosis de 90 mg al mismo precio que 45mg para pacientes que pesan más de 100 kgs y necesitan dosis mayores.

Certolizumab es recomendado para Artritis Psoriásica en adultos, solo o en combinación con Metotrexato, solo si: 1- se aplica con las consideraciones que aplican para Infliximab y Adalimumab; 2- el paciente ha usado un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa pero dejó de responder después de 12 semanas. El tratamiento se debe discontinuar a las 12

semanas si no muestra una respuesta adecuada. Además, el proveedor debe ajustarse al a un acuerdo que determina que las primeras 12 semanas de tratamiento se darán sin costo.

Secukinumab es recomendado para Artritis Psoriásica en adultos, solo o en combinación con Metotrexato, solo si: 1- se usa con las consideraciones que aplican para Infliximab y Adalimumab; 2- el paciente ha usado un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa pero dejó de responder después de 12 semanas. 3- el paciente ha sido tratado con uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y tiene una contraindicación para estos, pero de otra manera se considerarían, tal como se describe para Adalimumab, Infliximab. El tratamiento se debe discontinuar a las 16 semanas si no muestra una respuesta adecuada. Además, el proveedor debe ajustarse a un descuento de precio acordado.

Canadá:

La agencia canadiense recomienda Adalimumab si se cumplen los siguientes criterios: 1- el paciente tiene 3 ó más articulaciones blandas activas; 2- el paciente no ha respondido al tratamiento antinflamatorios no esteroideos y, no ha respondido a al menos 3 drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad o tiene contraindicaciones o intolerancia a estos agentes. Otro punto a considerar es que se recomienda se debe evaluar el tratamiento a las 12 semanas para determinar si se le da continuidad en base a si la enfermedad ha respondido al tratamiento.

Se recomienda Golimumab, para Artritis Psoriásica moderara a severa, bajo las mismas condiciones que Adalimumab y otros inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa. Se debe evaluar la respuesta a este tratamiento entre 14 a 16 semanas desde su inicio y se discontinuará si no hubo respuesta.

El único de los tratamientos considerados que no es recomendado es Ustekinumab. Esto dado que se considera que tiene un costo muy alto y esto determina que no sea costo efectivo.

Certolizumab es recomendado, solo o en combinación con Metotrexato, en pacientes con Artritis Psoriásica moderada a severa en pacientes adultos que han fracasado al tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad y si se cumple: 1- las mismas condiciones que Adalimumab y otros inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa; 2- el costo anual del tratamiento no excede el umbral acordado para el costo anual de tratamiento con la droga biológica antirreumáticas modificadoras de la enfermedad menos costas reembolsada en el sistema.

Por último, Secukinumab es recomendado, solo o en combinación con Metotrexato, en pacientes con Artritis Psoriásica en pacientes adultos que han fracasado al tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad y si se cumple que el costo anual del tratamiento no excede el umbral acordado para el costo anual de tratamiento con las

drogas biológicas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad menos costas reembolsada en el sistema.

Australia:

En relación a las recomendaciones de la agencia australiana se encontró que los seis tratamientos han sido recomendados para la Artritis Psoriásica severa para pacientes adultos que han fracasado al tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad. Los pacientes que utilicen estos medicamentos solo pueden optar por usar uno a la vez, pudiendo continuar su uso a largo plazo si es que muestran respuesta al mismo. Si cesan o no responden a 3 medicamentos se considera que cumplieron un ciclo y que tienen que esperar al menos 5 años para poder ser beneficiarios de los subsidios para estos medicamentos nuevamente.

Los primeros dos medicamentos en haber sido recomendados fueron Infliximab y Adalimumab. La aprobación se basa, en parte, en la comparación con Etanercept. Esto dado un análisis de costo minimización, y asumiendo que estos tratamientos no son peores que Etanercept en términos de efectividad y seguridad.

Posteriormente se recomendó Golimumab, en base a los criterios comentados pero esta vez en comparación con Etanercept y Adalimumab.

Posteriormente se recomendó Certolizumab en base a una comparación de costo minimización en comparación con Adalimumab y de efectividad y seguridad con Adalimumab, Etanercept, Golimumab e Infliximab.

Más tarde se recomendó Ustekinumab, en base a una comparación de costo minimización con Certolizumab, y aceptando que no es inferior a Certolizumab (aunque sí a Adalimumab), dando así una mayor libertad en la elección del tratamiento para los pacientes. También se consideró que los perfiles de seguridad de estos tratamientos son similares.

El último tratamiento en ser recomendada fue Secukinumab, en base a una comparación de costo minimización con Certolizumab y Ustekinumab. Se considera que el mayor costo de Secukinumab en comparación con los otros dos tratamientos no se justifica en base a superior efectividad o menor toxicidad. Además, se consideró que la no inferioridad de Secukinumab en comparación con Certolizumab y Ustekinumab es razonable, a pesar de que no en comparación con Adalimumab, Etanercept, Infliximab o Golimumab. También se consideró razonable la consideración de no inferioridad en términos de seguridad comparados con los otros tratamientos comparados.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdo de riesgo compartido en todas las agencias mencionadas en el inciso de recomendaciones de agencias internacionales. Se encontró lo siguiente:

- Canadá, CADTH: para Certolizumab y Secukinumab existe un acuerdo que determina que el costo anual del tratamiento no debe exceder el umbral acordado para el costo anual del tratamiento con la droga biológica antirreumáticas modificadoras de la enfermedad menos costas reembolsada en el sistema.
- Inglaterra, NICE: el precio de Adalimumab e Infliximab para 100 mg se dará al mismo que el de 50 mg; para Ustekinumab, el precio de 90 mg se dará al mismo que el de 45 mg para pacientes que pesan más de 100 kgs y necesitan dosis mayores; para Certolizumab se establece que el proveedor brindará las primeras 12 semanas de tratamiento sin costo; para Secukinumab, existe un acuerdo de descuento en el precio.

Se recomienda explorar acuerdos de riesgo compartido: tanto de topes máximos de gasto anual por paciente como de dosis gratuitas (para mejor certidumbre de efectividad en el paciente) y rebajas de precio para que los tratamientos no difieran sustancialmente en el costo anual por paciente.

En golimumab, el laboratorio ofreció un 30% de bonificaciones sin un mínimo de cajas para este descuento, además de la realización de exámenes para los pacientes que lo requieran. En el caso de ustekinumab, el proveedor ofrece un 25% de bonificación, lo que tampoco depende del volumen adquirido.

La última cotización que se recibe de Abbvie, en la especificación de la oferta se menciona que el precio que proponen está basado en la suscripción de un contrato de compra por 5.500 cajas del producto, equivalente a 11.000 jeringas pre-llenadas y que se hará entrega de unidades sin cargo, equivalentes al 18,18% del volumen de la compra, lo que equivale a 1.000 cajas de adalimumab (Humira®), equivalente a 2.000 jeringas pre-llenadas.

Precio Máximo Industrial

Golimumab

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis psoriásica con golimumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 50 mg de golimumab son $479.490 y $523.965 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional que es $501.727.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo observado en Mercado Público fue de $600.000 por una jeringa de 0.5 mL de golimumab 50 mg.

Considerando la oferta del proveedor ($458.640 por 50 mg), para este tratamiento el precio máximo industrial es el precio mínimo entre estos 3 valores: $458.640 (50mg autoinyectable).

Secukinumab

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis psoriásica con secukinumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. El promedio de los precios obtenidos para 150 mg de secukinumab siendo en consecuencia el precio de referencia internacional es $401.475.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo observado en Mercado Público fue de $ 278.050, por igual presentación de 50 mg de secukinumab.

Considerando la oferta del proveedor ($482.139 de 150 mg x2), para este tratamiento el precio máximo industrial es el precio mínimo entre estos 3 valores: $482.139 (150 mg x2).

Infliximab

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis psoriásica con Infliximab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. El promedio de los precios obtenidos para 100 mg de Infliximab, siendo en consecuencia el precio de referencia internacional es $ 252.832.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo observado en Mercado Público fue de $ 272.000, por igual presentación de 100 mg de infliximab.

Considerando la oferta del proveedor $ 289.000, con una bonificación de un 11%. Para este tratamiento el precio máximo industrial es la oferta más conveniente y ligeramente superior al PRI: $289.000 (100mg).

Certolizumab

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis psoriásica con certolizumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. El promedio de los precios obtenidos para 200 mg de certolizumab, siendo en consecuencia el precio de referencia internacional es $ 224.502.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo observado en Mercado Público fue de $248.320, por igual presentación de 200 mg de certolizumab.

Considerando la oferta del proveedor ($217.500 200mg.), para este tratamiento el precio máximo industrial es el precio mínimo entre estos 3 valores: $217.500 (150 mg x2).

Adalimumab

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis psoriásica con adalimumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. El promedio de los precios obtenidos para 40 mg x 2 de adalimumab, siendo en consecuencia el precio de referencia internacional es $ 740.649.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo observado en Mercado Público fue de $480.930, por 2 jeringas de 40 mg de adalimumab, que es el precio que actualmente se paga por la Ley Ricarte Soto.

Considerando la oferta del proveedor ($480.930 40 mg x 2), para este tratamiento el precio máximo industrial es el precio mínimo entre estos 3 valores: $ 480.930 (40 mg x 2).

Ustekinumab

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis psoriásica con ustekinumab, fue hallado en las bases publicadas por el gobierno de Brasil, siendo en consecuencia el precio de referencia internacional es $1.907.888, de 45mg de ustekinumab.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo observado en Mercado Público fue de $$ 2.205.000, por 45mg. de ustekinumab.

Considerando la oferta del proveedor ($ 1.874.250 45mg, más 25% de bonificación), para este tratamiento el precio máximo industrial es el precio más conveniente entre estos 3 valores: $1.874.250 45mg.

Impacto presupuestario

Se considera que los resultados expresan el impacto presupuestal que se generaría, para cada tratamiento, si todos los pacientes estimados estuvieran haciendo uso del mismo. En otras palabras, los impactos presentados serían las cotas máximas. Es preciso decir que un paciente solo se trata con un medicamento a la vez.

En cuanto a la estimación de la cantidad de pacientes que se tratarían con los respectivos medicamentos, la misma se basó en una prevalencia estimada de 490 pacientes en el primer año y 55 pacientes incidentes cada año (generada en base a una prevalencia de 0,15% de la población adulta e incidencia de 0,017%, siendo que un 2,4% de esta sería usuaria de los tratamientos en cuestión). Se estima que un 86% de los pacientes responderán al tratamiento. Esto genera que al quinto año lleguen a haber unos 620 pacientes que harán uso del tratamiento.

Se utilizaron precio de ofertas recibidas de proveedores:

	Precio	Presentación
Secukinumab	$ 482.139	150 mg x2
Infliximab	$ 257.210	100mg
Certolizumab	$ 435000	200 mg x 2
Golimumab	$ 352.800	50mg autoinyectable
Adalimumab	$ 480.930	40 mg x 2
Ustekinumab	$ 1.499.400	45mg

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los siguientes resultados:

Tabla 3. Proyección Presupuestaria

	2018	2019	2020	2021	2022
Secukinumab	3.618.193	4.089.367	4.585.555	5.107.834	3.618.193
Infliximab	5.456.745	4.227.647	4.773.626	5.348.560	5.953.693
Certolizumab	3.757.352	3.323.102	3.759.512	4.219.115	4.702.911
Golimumab	2.566.182	2.572.683	2.915.214	3.275.979	3.655.768
Adalimumab	3.789.684	3.799.284	4.305.125	4.837.897	5.398.761
Ustekinumab	5.453.138	4.125.178	4.656.171	5.215.311	5.803.809

Miles de pesos chilenos

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología
Artritis Psoriásica.

Garantía
Golimumab, Adalimumab, Secukinumab, Certolizumab, Infliximab, Ustekinumab.

Especialidades requeridas
Reumatología.

Equipo Profesional de Apoyo
Enfermería.

Exámenes Asociados
HLAB27, Líquido y Biopsia de Líquido sinovial, Radiografía, RNM, Cintigrafía.

Red de atención Potencial

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento Público
ARAUCANÍA NORTE	Hospital Victoria
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)
ACONCAGUA	Hospital San Juan de Dios (Los Andes)
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
ATACAMA	Hospital San José del Carmen (Copiapó)
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua
AYSÉN	Hospital Regional (Coyhaique)
ATACAMA	Hospital Provincial del Huasco
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)
FFAA	Hospital Naval Almirante Nef
FFAA	Hospital Militar de Santiago
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)
MAGALLANES	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)
VIÑA DEL MAR-QUILLOTA	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Carlos Cisternas (Calama)
FFAA	Hospital Dipreca
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)
VIÑA DEL MAR-QUILLOTA	Hospital de Quillota

RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt
CHILOÉ	Hospital de Castro
FFAA	Hospital de Carabineros
CHILOÉ	Hospital de Ancud
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)
CONCEPCIÓN	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloísa Díaz Inzunza
ÑUBLE	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)
VALPARAÍSO-SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)
SEREMI RM	Clínico Univ. Chile
SEREMI RM	Clínico Univ. Católica
SEREMI RM	Grupo Chileno Oncología Medica
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)
BIO-BÍO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)

Nombre SEREMI	Nombre Establecimiento Privado o FFAA
SEREMI X	Clínica Universitaria de Puerto Montt
SEREMI VIII	Clínica Universitaria Concepción
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI II	Clínica BUPA Antofagasta
SEREMI RM	Clínica Avansalud
SEREMI VI	FUSAT
SEREMI RM	Hospital de Melipilla
FFAA	FACH

Conclusión: En general **se recomienda la implementación,** cautelar la oferta de exámenes radiológicos.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, en relación a Ustekinumab un estudio recibió financiamiento de Janssen Research & Development (23). En relación a Certolizumab el estudio (29) fue financiado por UCB Pharma, en relación a Secukinumab todos los ensayos fueron financiados por Novartis Pharmaceuticals (32-34). Sobre Golimumab, el ensayo incluido fue financiado por Centocor Inc (40), En relación a Infliximab, ambos ensayos (49,50) fueron financiados por Centocor Inc. Finalmente, los 2 estudios relacionados con Adalimumab fueron financiados por Abbott (53,54).

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, 3 estudios (56,57, 59) no refieren si recibieron o no financiamiento. Un estudio refiere haber sido financiado por Pfizer (58) y otro estudio fue financiado por el National Institute for Health Research (NIHR).

Repercusiones sociales

Las personas con artritis psoriática son en general adultos de edad media entre 30 y 50 años, no existiendo diferencias de prevalencia e incidencia dependiendo del género. Esta enfermedad compromete la calidad de vida de las personas en diferentes intensidades variando por patrón de presentación como por las articulaciones comprometidas. Tanto en formas leves como severas afecta la dinámica familiar y la capacidad laboral de las personas que presentan esta patología.

Quiénes son tratados con los fármacos evaluados y contenidos en este informe, presentan una disminución de su sintomatología, mejorando su calidad de vida, sin sufrir mayores efectos adversos, favoreciendo de esta forma su reingreso a la actividad laboral o escolar. Para estos pacientes actualmente no existe ninguna cobertura en el régimen GES.

Repercusiones jurídicas

a) Golimumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N°

20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que "este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17."

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Sin embargo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición, como el propuesto por el proveedor.

b) Adalimumab

Al respecto, corresponde señalar que conforme a la información recibida (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Adalimumab, desde el año 2012 a abril de 2017, existen seis requerimientos; un acuerdo extracontractual que otorga cobertura en sistema ISAPRE y cinco recursos rechazados, también en el sistema ISAPRE. Sin embargo, del total de requerimientos, tres fueron solicitados para la patología Artritis Reumatoide (uno de los cuales se solucionó vía transacción), dos para Espondilitis Anquilosante y una para enfermedad de Crohn.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto no se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos

y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley.", en tanto ésta se encuentra sujeta a volumen. Sin embargo, el precio utilizado para la determinación del PMI, no considera dicho descuento, por lo que su determinación se ajusta a derecho.

Se hace presente que la adquisición de este medicamento, al ya estar incorporado a la ley N°20.850, se encuentra sujeta a la regulación establecida en el Título VIII, de la referida Ley.

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Sin embargo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición.

c) Secukinumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento,

dispone que "este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17."

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Asimismo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición.

d) Certolizumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento certolizumab, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que "este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17."

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

e) Infliximab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Infliximab, desde el año

2012 a abril de 2017, existe un acuerdo extracontractual que otorga cobertura en sistema ISAPRE. Sin embargo, en este acuerdo se indica el medicamento para la patología Artritis Reumatoidea.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Cabe indicar que este medicamento no se encuentra con patente vigente actualmente en Chile.

Se hace presente que la adquisición de este medicamento, al ya estar incorporado a la ley N°20.850, se encuentra sujeto a la regulación establecida en el Título VIII, de la referida Ley.

Asimismo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición, como el propuesto por el proveedor.

f) Ustekinumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del

Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que "este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17."

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto.

Por último y sin perjuicio de lo antes señalado, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

REFERENCIAS

1. Brockbank J GD. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. [Internet]. 2002. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=historysearch&querykey=2
2. Gladman D, Shuckett R, Russell M, Thorne J, Schachter R. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. Q J Med. 1987;62(238):127–41.
3. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. Rheumatol. 2002;14(4):361–6.
4. Madland T, Apalset E, Johannessen A, Rossebö B, Brun J. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. J Rheumatol. 2005;32(10):1918–22.
5. Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Macchioni L, Boiardi L. Psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 1998;10(4):299–305.
6. Shbeeb M, Uramoto K, Gibson L, WM O, Gabriel S. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. J Rheumatol. 2000;27(5):1247–50.
7. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. Am J Clin Dermatol. 2003;4(7):441–7.
8. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol. 2005;53(4):573–7.
9. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. Ann Rheum Dis. 2013;72(5):736–40.
10. Walsh J, Callis Duffin K, Krueger G, Clegg D. Limitations in screening instruments for psoriatic arthritis: a comparison of instruments in patients with psoriasis. J Rheumatol. 2013;40(3):287–93.
11. Mease PJ, Gladman DD, Helliwell P, Khraishi MM, Fuiman J, Bananis E, et al. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):649–55.
12. Alamanos Y, Voulgari P, Drosos A. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. J Rheumatol. 2008;35(7):1354–8.
13. Dafna D Gladman, MD, FRCPC; Christopher Ritchlin, MD M. Treatment of psoriatic arthritis [Internet]. UptoDate; Available from: www.uptodate.com
14. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug Therapies for Peripheral Joint Disease in Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. J Rheumatol. 2014 Nov;41(11):2277–85.
15. Bilal J, Riaz I Bin, Kamal MU, Elyan M, Sudano D, Khan MA. A Systematic Review and Meta-

analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. JCR J Clin Rheumatol. 2017 Sep;1.

16. Boehncke W-H, Alvarez Martinez D, Solomon JA, Gottlieb AB. Safety and Efficacy of Therapies for Skin Symptoms of Psoriasis in Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. J Rheumatol. 2014 Nov;41(11):2301–5.
17. Kingsley G, Scott D. Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis – a systematic review. Psoriasis Targets Ther. 2015 May;5:71.
18. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):490–8.
19. Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS, Adebajo A, Carneiro S, et al. Comprehensive Treatment of Dactylitis in Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 2014 Nov;41(11):2295–300.
20. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016 Jul;35(7):1795–803.
21. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb;45(4):428–38.
22. Wu Y, Chen J, Li Y-H, Ma G-Z, Chen JZS, Gao X-H, et al. Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal antibody: a systematic review. doi.org. 22(1):72–82.
23. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013 Aug;382(9894):780–9.
24. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2014 Jun;73(6):990–9.
25. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen Y-K, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet. 2009 Feb;373(9664):633–40.

26. Behrens F, Canete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. Rheumatology. 2015 May;54(5):915–26.

27. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Rockv). 2017 Oct;21(56):1–326.

28. Orbai A-M, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al. Systematic Review of Treatment Effectiveness and Outcome Measures for Enthesitis in Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 2014 Nov;41(11):2290–4.

29. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):48–55.

30. Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2015 Mar;82(2):80–5.

31. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. Br J Dermatol. 2017 Jul;177(1):47–62.

32. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1329–39.

33. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2015 Sep;386(9999):1137–46.

34. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Ann Rheum Dis. 2014 Feb;73(2):349–56.

35. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2012 Mar;71(3):319–26.

36. Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a

recently approved tumor necrosis factor-α inhibitor. Clin Ther. 2010 Sep;32(10):1681–703.

37. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2014 Feb;73(2):414–9.

38. Lemos LLP, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. Rheumatol Int. 2014 Oct;34(10):1345–60.

39. Mills E, Thorlund E, Druyts E, Aviña-Zubieta EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. Biol Targets Ther. 2012 Dec;6:417.

40. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2009 Apr;60(4):976–86.

41. Boehncke W-H, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. J Rheumatol. 2006 Jul;33(7):1447–51.

42. Fénix-Caballero S, EJ AR, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, JM B-R, JF L-V. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. J Clin Pharm Ther [Internet]. 2013;38(4):286–93. Available from: http://www.epistemonikos.org/documents/42190c89f5b22c51aa4986dd783bf1e79a2360cc

43. Koó E, Brodszky V, Péntek M, Ujfalussy I, Nagy MB, Gulácsi L. [The role of biological agents in the treatment of psoriatic arthritis, literature review]. Orv Hetil. 2006 Oct;147(41):1963–70.

44. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Rockv). 2011 Feb;15(10):i–xxi, 1-329.

45. Saad AA, Symmons DPM, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol. 2008 May;35(5):883–90.

46. Schoels MM, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Kavanaugh A, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):238–42.

47. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2006 Sep;10(31):iii–iv, xiii–xvi, 1-239.

48. NF W, ZC K, IN B, RP R. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. [Internet]. Vol. 24, Clinical and experimental rheumatology. 2006. p. 587–93. Available from: http://www.epistemonikos.org/documents/0dc916b8410a3d26645b61af0be1e2c89a329873

49. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis Rheum. 2005 Apr;52(4):1227–36.

50. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2005 Aug;64(8):1150–7.

51. Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. Biologics. 2009;3:303–18.

52. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. 2006 Jul;33(7):1422–30.

53. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3279–89.

54. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. J Rheumatol. 2007 May;34(5):1040–50.

55. Bojke L, Epstein D, Craig D, Rodgers M, Woolacott N, Yang H, et al. Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis. Rheumatology. 2011;50(suppl_4):iv39-iv47.

56. Codreanu C, Mogosanu C, Joita M, Purcaru O. Cost-Effectiveness of Certolizumab Pegol in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis In Romania. Value Heal. 2014;17(7):A379.

57. Cummins E, Asseburg C, Punekar YS, Shore E, Morris J, Briggs A, et al. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis. Value Heal. 2011;14(1):15–23.

58. MR C, SA M, Knight C, Wildey H, Spurden D, Bird A, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2014;15(1):26. Available from: http://www.epistemonikos.org/documents/5a106f01799927959b2371e0f355b014dd479bad

59. Tzanetakos C, Vassilopoulos D, Kourlaba G, Christou P, Maniadakis N. Cost-Utility Analysis of

Certolizumab Pegol for the Treatment of Active Psoriatic Arthritis in GREECE. Value Heal. 2015;18(7):A646–7.

60. CADTH C. Adalimumab, pre-filled syringe, 40 mg per 0.8 mL, Humira®. 2006.
61. CADTH C. GOLIMUMAB (Simponi – Schering Plough Inc.) Indication: Psoriatic Arthritis. 2010.
62. CADTH C. CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia — UCB Canada Inc.) Indication: Psoriatic Arthritis. 2015.
63. CADTH C. SECUKINUMAB (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Psoriatic Arthritis. 2016;
64. CADTH C. USTEKINUMAB (Stelara — Janssen Inc.) Indication: Psoriatic Arthritis. 2014;
65. PBAC A. Public Summary Document Product: Adalimumab, pre-filled syringe, 40 mg per 0.8 mL, Humira® Sponsor: Abbott Australasia Pty Ltd Date of PBAC Consideration: March 2006. 2006;
66. PBAC A. 6.3 CERTOLIZUMAB PEGOL 200 mg/mL injection, 2 x 1 mL syringes; Cimzia®; UCB Australia Pty Ltd. 2014.
67. PBAC A. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: GOLIMUMAB, injection 50 mg in 0.5 mL, pre-filled syringe, single use prefilled pen, Simponi® Sponsor: Schering-Plough Pty Ltd Date of PBAC Consideration: March 2010. 2010;
68. PBAC A. 6.08 SECUKINUMAB, 150 mg/1 mL pre-filled pen, Cosentyx®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. 2016.
69. PBAC A. 1 4.07 USTEKINUMAB 45 mg/0.5 mL injection, 1 x 0.5 mL vial Stelara®, Janssen-Cilag Pty Ltd. 2015.
70. PBAC A. Public Summary Document Product: Infliximab, powder for intravenous infusion, 100 mg, Remicade® Sponsor: Schering-Plough Pty Ltd Date of PBAC Consideration: March 2006. 2006.
71. NICE. Certolizumab pegol and secukinumab for treating activ active e psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. 2017;(May).
72. NICE. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. 2011;(April).
73. NICE. Ustekinumab for treating activ active e psoriatic arthritis. 2017;(June 2015).
74. NICE. Etanercept, inflfliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. 2010.

ANEXO SEGURIDAD

- Adalimumab

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad.
Humira® se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos controlados pivotales que incluyeron 6.089 pacientes tratados con Humira® y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotales fue 5,9% para los pacientes tratados con Humira® y 5,4 % para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con Humira®. Los antagonistas del TNF, como Humira®, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer. Se han notificado también en asociación con el uso de Humira® infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos
En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas:

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia pos-comercialización y se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia en la Tabla 3: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8, aparece un asterisco (*) en la columna *Sistema de clasificación deórganos*

Tabla 3. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	- infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus).
	Frecuentes	- infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe); - infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral); - infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster); - infección de oídos; - infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales); infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal); - infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis); - infecciones fúngicas; - infección de las articulaciones.

	Poco frecuentes	- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral); - infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium); - infecciones bacterianas; - infecciones oculares, diverticulitis[1].
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	- cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna.
	Poco frecuentes	- linfoma**; - neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea); - melanoma**.
	Raras	- leucemia[1]
	No conocida	- linfoma hepatoesplénico de células T[1]; - carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1].
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	- leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis); - anemia.
	Frecuentes	- leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	- púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	- pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	- hipersensibilidad; - alergias (incluyendo alergia estacional).
	Poco frecuentes	- sarcoidosis[1]; - vasculitis.
	Raras	- anafilaxia[1].
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	- incremento de lípidos.
	Frecuentes	- hipopotasemia; - incremento de ácido úrico; - sodio plasmático anormal; - hipocalcemia, hiperglucemia; - hipofosfatemia; - deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	- Cambios de humor (incluyendo depresión); - ansiedad; - insomnio.
Trastornos del sistema	Muy frecuentes	- cefalea.

nervioso*	Frecuentes	- parestesias, (incluyendo hipoestesia); - migraña; - compresión de la raíz nerviosa.
	Poco frecuentes	- accidente cerebrovascular[1]; - temblor, - neuropatía.
	Raras	- esclerosis múltiple; - trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) [1].
Trastornos oculares	Frecuentes	- alteración visual; - conjuntivitis; - blefaritis; - hinchazón de ojos.
	Poco frecuentes	- diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	- vértigo.
	Poco frecuentes	- sordera; - tinnitus.
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	- taquicardia.
	Poco frecuentes	- infarto de miocardio[1]; - arritmia; - insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raras	- paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Frecuentes	- hipertensión; - rubor; - hematomas.
	Poco Frecuentes	- aneurisma aórtico; - oclusión vascular arterial; - tromboflebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	- asma; - disnea; - tos.
	Poco frecuentes	- embolia pulmonar[1]; - enfermedad pulmonar intersticial; - enfermedad pulmonar obstructiva crónica; - neumonitis; - efusión pleural[1].
	Raras	- fibrosis pulmonar[1].
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	- dolor abdominal; - náuseas y vómitos.
	Frecuentes	- hemorragia gastrointestinal; - dispepsia; - enfermedad de reflujo gastroesofágico; - síndrome del ojo seco.

	Poco frecuentes	- pancreatitis; - disfagia; - edema facial.
	Raras	- perforación intestinal[1].
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	- incremento de enzimas hepáticas.
	Poco frecuentes	- colecistitis y colelitiasis; - esteatosis hepática; - incremento de la bilirrubina.
	Raras	- Hepatitis; - reactivación de la hepatitis B[1]; - hepatitis autoinmune[1].
	No conocida	- fallo hepático[1].
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	- rash (incluyendo rash exfoliativo).
	Frecuentes	- empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1]; - urticaria; - aumento de moratones (incluyendo púrpura); - dermatitis (incluyendo eccema); - onicoclasis; - hiperhidrosis alopecia[1]; - prurito.
	Poco frecuentes	- sudores nocturnos; - cicatrices.
	Raras	- eritema multiforme[1]; - síndrome de Stevens-Johnson[1]; - angioedema[1]; - vasculitis cutánea[1].
	No conocida	- empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1].
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	- dolor musculoesquelético.
	Frecuentes	- espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa).
	Poco frecuentes	- rabdomiolisis; - lupus eritematoso sistémico.
	Raros	- síndrome similar al lupus[1].
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	- insuficiencia renal; - hematuria.
	Poco frecuentes	- nocturia.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	- disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	- reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección).
	Frecuentes	- dolor de pecho, edema, pirexia[1].
	Poco frecuentes	- inflamación.
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	- alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa Plasmática.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales.	Frecuentes	- alteraciones de la cicatrización.

**Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8*
***incluyendo los estudios de extensión abierta.*
[1]incluyendo datos de notificaciones espontáneas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección
En los ensayos controlados pivotales en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con Humira® desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones
En los ensayos controlados pivotales en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira® y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con Humira® tras resolverse la infección.
La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira® y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.
En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con Humira®, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidiomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con Humira® en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 –pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de Humira® en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de Humira® en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de Humira® en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con Humira® en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), en una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con Humira®, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Humira® fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con Humira® y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con Humira® y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con Humira® y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con Humira® y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a Diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab (ver sección 4.4).

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con Humira® y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la Semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Humira® en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT≥ 3 SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT≥ 3 SLN en los ensayos de fase 3 de Humira® en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con Humira® y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos Fase 3 de Humira® en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de Humira® en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con Humira® (dosis inicial de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la Semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con Humira® y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de post comercialización.

- Golimumab

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente notificada en el periodo controlado de los ensayos pivotales en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, y CU, fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab, en comparación con el 11,0% de los pacientes control. Las reacciones adversas más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y las notificadas de la experiencia postcomercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes(≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente degravedad.

Tabla 1. Tabla de las RAM

Infecciones e infestaciones	Muyfrecuentes	- Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
	Frecuentes	- Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso
	Pocofrecuentes	- Sepsis incluyendo shock séptico, pielonefritis
	Raras	- Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección por micobacterias atípicas y protozoos), reactivación de la hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Pocofrecuentes	- Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevusmelanocítico).
	Raras	- Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel.
	Frecuencianoconocida	- Linfoma de células Thepatoesplénico*.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	- Anemia.
	Pocofrecuentes	- Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia.
	Raras	- Anemiaaplásica.

Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	- Reacciones alérgicas (broncoespamos, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpospositivos.
	Raras	- Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica),sarcoidosis.
Trastornos endocrinos	Pocofrecuentes	- Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pocofrecuentes	- Glucosa elevada en sangre, lípidoselevados.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	- Depresión,insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	- Mareo, cefalea, parestesias.
	Pocofrecuentes	- Alteraciones delequilibrio.
	Raras	- Trastornos desmielinizantes (central y periférico),disgeusia.
Trastornos oculares	Pocofrecuentes	- Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación).
Trastornos cardíacos	Pocofrecuentes	- Arritmia, trastorno isquémico de las arterias coronarias.
	Raras	- Insuficiencia cardiaca congestiva (nueva aparición o - empeoramiento).
Trastornos vasculares	Frecuentes	- Hipertensión.
	Pocofrecuentes	- Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción.
	Raras	- Fenómeno deRaynaud.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	- Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividadbronquial).
	Pocofrecuentes:	- Enfermedad pulmonarintersticial.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	- Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis),estomatitis.
	Pocofrecuentes	- Estreñimiento, enfermedad por reflujogastroesofágico.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	- Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasaelevada.
	Pocofrecuentes	- Colelitiasis, trastornoshepáticos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	- Prurito, erupción, alopecia,dermatitis.
	Pocofrecuentes	- Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular),urticaria.
	Raras	- Exfoliación de la piel, vasculitis(cutánea).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Raras	- Síndrome tipolupus.

conjuntivo		
Trastornos renales y urinarios	Raras	- Trastornos vesicales, trastornosrenales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Pocofrecuentes	- Trastornos de la mama, trastornosmenstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	- Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesias en la zona de inyección), malestar torácico.
	Raras	- Alteración de lacicatrización.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	- Fracturasóseas

** Observado con otros antagonistas del TNF.*

A lo largo de esta sección, la mediana de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) se presenta, en general, para todos los tratamientos de golimumab. Donde el tratamiento de golimumab se describe por dosis, la mediana de duración del seguimiento varía (aproximadamente, 2 años para dosis de 50 mg y aproximadamente, 3 años para dosis de 100 mg), ya que los pacientes pueden haber cambiado entre las dosis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La reacción adversa más frecuente notificada, en el periodo controlado de los ensayos pivotales, fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 60,8; intervalo de confianza [IC] del 95%: 55,0, 67,1) en comparación con el 11,0% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 54,5; IC del 95%: 46,1, 64,0). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones del tracto respiratorio superior fue de 34,9 episodios, IC del 95%: 33,8, 36,0 en los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de los ensayos pivotales, se observaron infecciones en el 23,0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 132,0; IC del 95%: 123,3, 141,1) en comparación con el 20,2% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 122,3; IC del 95%: 109,5, 136,2). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones fue de 81,1 episodios, IC del 95%: 79,5, 82,8 en los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, se observaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1,2% de los pacientes control. Durante el seguimiento la incidencia de infecciones graves por

cada 100 pacientes-año en el período controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, fue de 7,3 episodios; IC del 95%: 4,6, 11,1 en el grupo de tratamiento con golimumab 100 mg, 2,9; IC del 95%: 1,2, 6,0 en el grupo de tratamiento con golimumab 50 mg y 3,6; IC del 95%: 1,5, 7,0 en el grupo placebo. En el período controlado de los ensayos de CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones graves en el 0,8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves detectadas en los pacientes tratados con golimumab fueron tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace mortal. En las fases controladas y no controladas de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y TB en pacientes tratados con golimumab 100 mg en comparación con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. La incidencia por cada 100 pacientes-año de todas las infecciones graves fue de 4,1 episodios, IC del 95%: 3,6, 4,5 en los pacientes tratados con golimumab 100 mg y de 2,5 episodios, IC del 95%: 2,0, 3,1 en los pacientes tratados con golimumab 50 mg.

Neoplasias

Linfoma

En los ensayos pivotales, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab fue mayor que la esperada en la población general. En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. Se diagnosticó linfoma en 11 pacientes (1 en el grupo de tratados con golimumab 50 mg y 10 en los grupos de tratados con golimumab 100 mg) con una incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año durante el seguimiento de 0,03 (0,00, 0,15) y de 0,13 (0,06, 0,24) episodios con golimumab 50 mg y 100 mg, respectivamente, y de 0,00 (0,00, 0,57) episodios con placebo. La mayoría de los linfomas se produjeron en el estudio GO-AFTER, que reclutó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF, siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria (ver sección 4.4).

Neoplasias distintas al linfoma

En los períodos controlados de los ensayos pivotales y durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en el grupo tratado con golimumab y en los grupos control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar a la de la población general.

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en cinco pacientes tratados con placebo, 10 con golimumab 50 mg y 31 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,36 (0,26, 0,49) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo.

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticaron neoplasias, sin incluir melanoma, linfoma ni

cáncer de piel no melanoma, en cinco pacientes tratados con placebo, 21 con golimumab 50 mg y 34 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,48 (0,36, 0,62) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo (ver sección 4.4).

Casos notificados en los ensayos clínicos en asma

En un ensayo clínico exploratorio, los pacientes con asma grave persistente recibieron una dosis de carga de golimumab (150% de la dosis asignada) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas hasta la semana 52. Se notificaron ocho neoplasias en el grupo combinado de tratamiento con golimumab (n = 230) y ninguno en el grupo placebo (n = 79). Se notificó linfoma en un paciente, cáncer de piel no melanoma en dos pacientes y otras neoplasias en cinco pacientes. No se observó un agrupamiento específico de ningún tipo de neoplasia.

Durante la fase controlada con placebo del ensayo, la incidencia (IC del 95%) de todas las neoplasias por 100 pacientes y año de seguimiento en el grupo de tratamiento con golimumab fue de 3,19 (1,38, 6,28). En este ensayo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento en los tratados con golimumab fue de 0,40 (0,01, 2,20) para el linfoma, de 0,79 (0,10, 2,86) para el cáncer de piel no melanoma y de 1,99 (0,64, 4,63) para otras neoplasias. En los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de estas neoplasias fue de 0,00 (0,00, 2,94). Se desconoce la relevancia de este dato.

Trastornos neurológicos

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con golimumab 100 mg en comparación con pacientes tratados con golimumab 50 mg (ver sección 4.4).

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En el período controlado de los ensayos pivotales en AR y APs, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de pacientes control que presentaron elevación leve de la ALT (> 1 y < 3 x límite superior de la normalidad [LSN]) fue similar (del 22,1% al 27,4%); en los ensayos en EA y en EsA axial no-radiológica, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (26,9%) que de pacientes control (10,6%). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años la incidencia de la elevación leve de la ALT también fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. En el período controlado de los ensayos pivotales en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT (> 1 y < 3x LSN) en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y pacientes control (de 8,0% a 6,9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación leve de la ALT fue del 24,7% en pacientes que reciben golimumab durante el período de mantenimiento del estudio en CU.

En el período controlado de los ensayos pivotales en AR y EA, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue poco frecuente y se observó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4% al 0,9%) que en pacientes control (0,0%). No se observó esta tendencia en la población con APs. En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de 5 años, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN tuvo una incidencia similar en los pacientes tratados con golimumab y los pacientes control. Por lo general, estas elevaciones fueron asintomáticas y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron al continuar o suspender el tratamiento con golimumab o al modificar los medicamentos concomitantes. No se notificaron casos en los períodos controlados y no controlados del ensayo de la EsA axial no-radiológica (hasta 1 año). En los períodos controlados de los ensayos pivotales en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones de la ALT ≥ 5 x LSN en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y tratados con placebo (de 0,3% a 1,0%, respectivamente). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue del 0,8% en pacientes que reciben golimumab durante el período de mantenimiento del estudio en CU.

Dentro de los ensayos pivotales en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, un paciente en un ensayo en AR con alteraciones hepáticas previas y medicamentos como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis ictérica no infecciosa que resultó mortal. No puede excluirse el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

Reacciones en la zona de inyección

En los períodos controlados de los ensayos pivotales, el 5,4% de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2,0% en los pacientes control. La presencia de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el eritema en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección no suelen requerir que se interrumpa el tratamiento.

En los ensayos controlados de fase IIb y/o III en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, asma persistente grave y en los ensayos de fase II/III en CU, ningún paciente tratado con golimumab sufrió reacciones anafilácticas.

Autoanticuerpos

Durante el año de seguimiento de los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales, el 3,5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2,3% de los pacientes control tuvieron por primera vez un resultado positivo para ANA (título de 1:160 ó mayor). La frecuencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue del 1,1% en los pacientes que al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La seguridad de golimumab ha sido estudiada en un ensayo de fase III en 173 pacientes de 2 a 17 años con AIJp. El periodo medio de seguimiento fue de aproximadamente dos años. En este ensayo, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fueron generalmente similares a aquellas observadas en los ensayos en AR en adultos.

- Secukinumab

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 6.804 pacientes han recibido Cosentyx® en los ensayos clínicos con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y otras enfermedades autoinmunes). De éstos, 3.671 pacientes se han expuesto a Cosentyx® durante al menos un año, lo que representa una exposición de 6.450 paciente-año.

Reacciones adversas en artritis psoriásica

Cosentyx® se estudió en dos ensayos controlados con placebo en artritis psoriásica con 1.003 pacientes (703 pacientes en Cosentyx® y 300 pacientes en placebo) para una exposición total de 1.061 pacientes-años de exposición del ensayo (duración media de exposición para los pacientes tratados con secukinumab: 456 días en el Ensayo 1 en artritis psoriásica y 245 días en el Ensayo 2 en artritis psoriásica). El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con Cosentyx® es consistente con el perfil de seguridad en psoriasis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos en psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante así como de la experiencia poscomercialización (Tabla 1) se presentan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, las más frecuentes primero. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Además, las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Lista de las reacciones adversas en los ensayos clínicos[1] y experiencia poscomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adverse
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	- Infecciones de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	- Herpes oral
	Poco frecuentes	- Candidiasis oral - Pie de atleta - Otitis externa
	Frecuencia no conocida	- Candidiasis en mucosas y cutánea (incluyendo candidiasis - esofágica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	- Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	- Reacciones anafilácticas
Trastornos oculares	Poco frecuentes	- Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	- Rinorrea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	- Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	- Urticaria

[1]En los ensayos clínicos controlados con placebo (fase III) en psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, los pacientes recibieron 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo durante 12 semanas (psoriasis) ó 16 semanas (artritis psoriásica y espondilitis anquilosante) de duración del tratamiento.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los ensayos clínicos en psoriasis en placas (en los que un total de 1.382 pacientes recibieron Cosentyx® y 694, el placebo, durante un período de hasta 12 semanas), se notificaron infecciones en el 28,7% de los pacientes del grupo de Cosentyx® y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones se consideraron no graves, infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas, como rinofaringitis, que no requirieron interrupción del tratamiento. Hubo un aumento de candidiasis en mucosa y piel, consistente con el mecanismo de acción, no graves, de leves a moderadas y que respondieron al tratamiento estándar sin tener que interrumpir el tratamiento. Las infecciones graves aparecieron en un 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx® y en un 0,3% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Durante todo el periodo de tratamiento (un total de 3.430 pacientes tratados con Cosentyx® durante 52 semanas, en la mayoría de los pacientes), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx® (0,9 por paciente-año de seguimiento). El 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx® notificaron infecciones graves (0,015 por paciente-año de seguimiento).

La tasa de infecciones observada en los ensayos clínicos en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante fue similar a la observada en los ensayos en psoriasis.

Neutropenia

En los ensayos clínicos de fase 3 en psoriasis, se ha observado con mayor frecuencia neutropenia con secukinumab que con placebo, pero en la mayoría de los casos fue leve, transitoria y reversible. Se notificó neutropenia <1,0-0,5x10^9/l (CTCAE Grado 3) en 18 de los 3.430 (0,5%) pacientes con secukinumab, independientemente de la dosis y sin una relación temporal con la infección en 15 de los 18 casos. No se notificaron casos de neutropenia más grave. Los otros 3 casos restantes fueron infecciones no graves que respondieron al tratamiento estándar y no requirieron interrumpir el tratamiento con Cosentyx®.

La frecuencia de neutropenia en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es similar a psoriasis. Se notificaron raros casos de neutropenia <0,5x10^9/l (CTCAE Grado 4).

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se ha observado urticaria y raros casos de reacción anafiláctica a Cosentyx® (ver también sección 4.4).

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx® desarrollaron anticuerpos a secukinumab a lo largo de 52 semanas de tratamiento. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antifármaco producidos durante el tratamiento fueron neutralizantes pero esto no se asoció a una pérdida de eficacia o a trastornos farmacocinéticos.

- Certolizumab

Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad

Artritis psoriásica

Cimzia se estudió en 409 pacientes con artritis psoriásica en el ensayo clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes con artritis psoriásica tratados con Cimzia® fue consistente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide y la experiencia previa con Cimzia®.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Cimzia®, notificadas en los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide y los casos postcomercialización se enumeran en la Tabla 1 según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	Frecuente	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones víricas (incluyendo herpes zoster, papilomavirus e influenza)
	Poco frecuente	sepsis (incluyendo fallo multiorgánico, shock séptico), tuberculosis (enfermedad miliar, diseminada y extrapulmonar), infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Neoplasias del sistema linfático y sangre (incluyendo linfoma y leucemia), tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplasia oral, nevus melanocítico), tumores benignos y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Rara	tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco frecuente	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis
	Rara	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de los glóbulos blancos

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), reacciones alérgicas, autoanticuerpos positivos
	Rara	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Rara	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Rara	Hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados)
	Rara	intento de suicidio, delirio, trastorno mental
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	dolores de cabeza (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco frecuente	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Rara	crisis, neuritis de pares craneales, alteración de la coordinación o del equilibrio
	No conocida	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco frecuente	trastornos visuales (incluyendo visión reducida), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	tinnitus, vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), trastornos isquémicos de las arterias coronarias, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Rara	pericarditis, bloqueo auriculoventricular
Trastornos vasculares	Frecuente	Hypertension
	Poco frecuente	hemorragia o sangrado (cualquier localización), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar), síncope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Rara	accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	asma y síntomas relacionados, derrame pleural y sus síntomas, congestión e inflamación del tracto respiratorio, tos
	Rara	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Nausea
	Poco frecuente	ascitis, úlcera y perforación gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal (cualquier localización), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, sequedad orofaríngea
	Rara	odinofagia, hipermotilidad

Trastornos hepatobiliares	Frecuente	hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas)
	Poco frecuente	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, aumento de la bilirrubina sanguínea
	Rara	Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	exantema
	Poco frecuente	alopecia, nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y trastornos relacionados, dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras cutáneas, fotosensibilidad, acné, pigmentación de la piel, sequedad de la piel, trastornos de las uñas y de los lechos ungueales
	Rara	exfoliación y descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	trastornos musculares, aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	insuficiencia renal, sangre en orina, síntomas uretrales y de la vejiga
	Rara	nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	trastornos hemorrágicos uterinos y del ciclo menstrual (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Rara	disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	pirexia, dolor (cualquier localización), astenia, prurito (cualquier localización), reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente	escalofríos, enfermedad de tipo gripal, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
	Rara	Fístula (cualquier localización)
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Rara	aumento del ácido úrico sanguíneo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	lesiones en la piel, problemas de cicatrización

** Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.*

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con poca frecuencia con Cimzia® en otras indicaciones: estenosis gastrointestinal y obstrucciones, deterioro de la salud física general, aborto espontáneo y azoospermia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide controlados con placebo la frecuencia de la incidencia de casos nuevos de infecciones fue 1,03 por paciente/año para todos los pacientes tratados con Cimzia® y 0,92 por paciente/año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, e infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones virales por herpes (ver secciones 4.3 y 4.4).

En los ensayos clínicos controlados con placebo hubo más nuevos casos de infecciones graves en los grupos de tratamiento con Cimzia® (0,07 por paciente/año para todas las dosis) en comparación con los grupos placebo (0,02 por paciente/año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía, infección por tuberculosis. Las infecciones graves también incluían infecciones oportunistas invasivas (por ej. pneumocistosis, esofagitis fúngica, nocardiosis y herpes zoster diseminado). No hay evidencia de un aumento del riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo (ver sección 4.4).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide con Cimzia®, en los que fueron tratados un total de4.049 pacientes, lo que representa 9.277 paciente/años, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, se observaron 121 neoplasias incluyendo 5 casos de linfoma. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide con Cimzia®, los casos de linfoma se encontraron con una tasa de incidencia de 0,05 por 100 paciente/años y el melanoma con una tasa de incidencia de 0,08 por 100 paciente/años (ver sección 4.4). Se observó también un caso de linfoma en el ensayo clínico en Fase III de artritispsoriásica.

Autoinmunidad

En los estudios pivotales, de los pacientes que al inicio eran AAN negativos el 16,7% de los tratados con Cimzia® desarrollaron valores de AAN positivos, en comparación con el 12,0% de los pacientes en el grupo placebo. De los pacientes que al inicio eran anticuerpos anti-dsDNA negativos el 2,2% de los tratados con Cimzia® desarrollaron valores de anticuerpos anti-dsDNA positivos, en comparación con el 1,0% de los pacientes en el grupo placebo. Tanto en los ensayos clínicos de seguimiento abiertos como en los controlados con placebo en artritis reumatoide se notificaron con poca frecuencia casos de síndromes de tipo lupus. Raramente se han notificado otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario; no se conoce la relación causal con Cimzia®. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia® sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide controlados con placebo el 5,8% de los pacientes tratados con Cimzia® desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección como eritema, picor, hematoma, dolor o hinchazón, en comparación con el 4,8% de los pacientes que recibieron placebo. En el 1,5% de los pacientes tratados con Cimzia® se observó dolor en el lugar de la inyección, sin que en ningún caso condujera a retirada.

Aumento de la creatina fosfoquinasa

La frecuencia del aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) fue generalmente mayor en pacientes con axSpA en comparación con la población con AR. La frecuencia se incrementó tanto en los pacientes tratados con placebo (2,8% vs 0,4% en las poblaciones de axSpA y AR, respectivamente) como en los pacientes tratados con Cimzia® (4,7% vs 0,8% en las poblaciones con axSpA y AR, respectivamente). Los aumentos de CPK en el estudio de axSpA fueron en la mayoría de leves a moderados, breves en su naturaleza y con un significado clínico no conocido y sin casos que llevaran al abandono.

- Infliximab

Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la reacción adversa (RA) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las Ras más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con Remicade® son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfomas, linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abcesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las Ras basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización

	Frecuentes	- Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
	Pocofrecuentes	- Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis).
	Raras	- Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
	Frecuencianoconocida	- Infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	- Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
	Frecuencianoconocida	- Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	- Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
	Pocofrecuentes	- Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
	Raras	- Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	- Síntoma alérgico respiratorio.
	Pocofrecuentes	- Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero.
	Raras	- Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	- Depresión, insomnio.
	Pocofrecuentes	- Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.
	Raras	- Apatía.
Trastornos del sistema nervioso	Muyfrecuentes	- Cefalea.
	Frecuentes	- Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
	Pocofrecuentes	- Crisis convulsivas, neuropatías.
	Raras	- Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).
Trastornos oculares	Frecuentes	- Conjuntivitis.
	Pocofrecuentes	- Queratitis, edema periorbitario, orzuelo.
	Raras:	- Endoftalmitis.
	Frecuencianoconocida	- Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las 2 horas de perfusión.
Trastornos cardíacos	Frecuentes	- Taquicardia, palpitaciones.
	Pocofrecuentes	- Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
	Raras:	- Cianosis, derrame pericárdico.
	Frecuencianoconocida	- Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	Frecuentes	- Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial.
	Pocofrecuentes	- Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
	Raras:	- Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muyfrecuentes	- Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.
	Frecuentes	- Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.
	Pocofrecuentes	- Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.

	Raras	- Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
Trastornos gastrointestinales	Muyfrecuentes	- Dolor abdominal, náusea.
	Frecuentes	- Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
	Pocofrecuentes	- Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes:	- Función hepática anormal, elevación de transaminasas.
	Pocofrecuentes	- Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.
	Raras	- Hepatitis autoinmune, ictericia.
	Frecuencianoconocida	- Fallo hepático.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	- Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
	Pocofrecuentes	- Erupción vesicular, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
	Raras	- Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, furunculosis.
	Frecuencianoconocida	- Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	- Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	- Infección del tracto urinario
	Pocofrecuentes	- Pielonefritis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Pocofrecuentes	- Vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muyfrecuentes	- Reacción relacionada con la perfusión, dolor.
	Frecuentes:	- Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema.
	Pocofrecuentes	- Alteraciones en la cicatrización.
	Raras	- Lesión granulomatosa.
Exploraciones complementarias	Pocofrecuentes	- Autoanticuerpos positivos.
	Raras	- Alteraciones del complemento.

** incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4*

Reacciones relacionadas con la perfusión
En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción,el9%experimentaronunareacciónalaperfusiónduranteelperíododemantenimie nto.

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5.6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (< 1 %) en un paciente que recibía infliximab en monoterapia.

En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo grave, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de Remicade® (ver sección 4.4). Se han notificado casos de pérdida visual transitoria ocurridos durante o en las 2 horas de perfusión de Remicade®. También se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab.

Reacciones a la perfusión tras la readministración de Remicade®
Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar

la eficacia y seguridaddeunaterapiademantenimientoalargoplazofrentealareadministraciónconunrégimendeinducción de Remicade® (máximo cuatro infusiones en semana 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a < 1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de Remicade® y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos ysíntomas.

Hipersensibilidad tardía
En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de Remicade® menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de Remicade® de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Remicade® (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %.

Inmunogenicidad
Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión.
En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato,
el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a

infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección 4.4: "Reacciones a la perfusión ehipersensibilidad").

Infecciones

En pacientes tratados con Remicade® se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad > 5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo.

En ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4).

En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias mortales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces mortal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar.

Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas

En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, con 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 pacientes año.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma.

Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos

con Remicade® a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [95 % IC 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [95 % IC 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello.

Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remicade® que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca
En un estudio en Fase II enfocado a evaluar Remicade® en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con Remicade® una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35 %) fueron tratados con 3 perfusiones de Remicade® 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con Remicade® (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con Remicade® ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años de edad.

Acontecimientos hepatobiliares:
En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían Remicade®, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron Remicade® que en controles, tanto cuando se administró Remicade® en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con Remicade®, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado

casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron Remicade® (ver sección 4.4).

Tabla 2. Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes[3]		Mediana de seguimiento (semanas)[4]		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Artritis reumatoide[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Enfermedad de crohn[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en placas	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

[1] Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infliximab recibieron tanto infliximab comometotrexato.
[2] Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados con infliximab, están incluidos en el grupo de infliximabenelanálisisdeALT.LospacientesplaceboenelensayodeFase IIIb enenfermedaddeCrohn,SONIC,recibieron2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de infliximab con placebo.
[3] Número de pacientes evaluados paraALT.
[4] La mediana de seguimiento está basada en los pacientestratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA):
En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4).

- Ustekinumab

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los períodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA® es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 5.884 pacientes (4.135 con psoriasis y/o artritis psoriásica y 1.749 con enfermedad de Crohn) de 12 ensayos de fase 2 y fase 3. Esto incluye la exposición a STELARA® en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos durante al menos 6 meses ó 1 año (4.105 y 2.846 pacientes, respectivamente, con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn) y la exposición durante al menos 4 ó 5 años (1.482 y 838 pacientes con psoriasis, respectivamente).

La Tabla 2 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado por Sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2. Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia: Reacción adverse**	
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis
	Poco frecuentes	Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria)
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)

Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea
	Poco frecuentes	Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
	Poco frecuentes	Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
	Poco frecuentes	Psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné
	Raras	Dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda, mialgias, artralgia
Trastornosgeneralesy el alteraciones en ellugarde administración	Frecuentes	Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en lugar deinyección.
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección(incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, pacientes con artritis psoriásica y pacientes con enfermedad de Crohn, la tasa de infecciones fue de 1,38 por paciente-año de seguimiento en los tratados con ustekinumab y de 1,35 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por paciente- año de seguimiento en los enfermos tratados con ustekinumab (27 infecciones graves en 829 paciente- años de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (11 infecciones graves en 385 paciente- años de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, representando 10.953 paciente-años de exposición, en 5.884 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 0,99 años; 3,2 años para los ensayos de psoriasis, 1,0 año para los ensayos de artritis psoriásica y 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn. La tasa de

infecciones fue de 0,91 por paciente-año de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por paciente-año de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (178 infecciones graves en 10.953 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en absceso anal, celulitis, neumonía, diverticulitis, gastroenteriris e infecciones víricas.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos
En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,12 por 100 paciente-años de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 829 paciente-años de seguimiento) frente a 0,26 en los que recibieron placebo (1 paciente en 385 paciente-años de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,48 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 829 paciente-años de seguimiento) frente a 0,52 en los tratados con placebo (2 pacientes en 385 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, representando 10.935 paciente-años de exposición, en5.884 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 3,2 años para los ensayos de psoriasis, 1,0 año para los ensayos de artritis psoriásica y 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no-melanoma en 58 pacientesde10.935 paciente-años de seguimiento (incidencia de 0,53 por 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,87 [intervalo de confianza del 95 %: 0,66; 1,14], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más frecuentemente observados, distintos al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, colorrectal y mama. La incidencia de cáncer de piel no-melanoma era 0,49 por cada 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (53 pacientes en 10.919 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (4:1) es comparable con el ratio esperado en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad y a la perfusión
En los estudios de inducción de la enfermedad Crohn, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la perfusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,4 % de los 466 pacientes tratados con placebo y el 2,6 % de los 470 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la perfusión o en la hora siguiente.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, menos del 8 % de los pacientes tratados con ustekinumab desarrollaron anticuerpos frente a ustekinumab. En los ensayos clínicos de la enfermedad de Crohn, menos del 3 % de los pacientes tratados con ustekinumab desarrollaron anticuerpos frente a ustekinumab. No se observó ninguna relación aparente entre el desarrollo de anticuerpos a ustekinumab y el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección. La mayoría de los pacientes que presentaban anticuerpos positivos frente a ustekinumab tenían anticuerpos neutralizantes. La eficacia tendió a ser menor en pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab; sin embargo, la positividad de estos anticuerpos no impidió la respuesta clínica.

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos de 12 años en adelante con psoriasis en placas.

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en un estudio de fase 3 en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad hasta 60 semanas. En este estudio, las reacciones adversas notificadas fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.