

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN CON INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y UPADACITINIB

Normativa de Cobertura

Realizada: diciembre 2010
Última actualización: enero 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN CON INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y UPADACITINIB

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de las ordenanzas 716/2009 y 04/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnico asesor: Dra. Carla Bianchi

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2023). *“Tratamiento de la Enfermedad de Crohn con Infliximab, Adalimumab y Upadacitinib. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Enfermedad de Crohn	4
Definiciones operativas.....	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	8
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión.....	8
Criterios de exclusión específicos para Upadacitinib.....	8
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	8
INFLIXIMAB (IFX) - I/V	8
ADALIMUMAB (ADA) – S/C	8
UPADACITINIB (UPA) - Oral.....	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	10
Requisitos del trámite de autorización	10
Ingreso de la solicitud	10
Historia Clínica.....	10
Paraclínica necesaria para la autorización	11
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	12
ANEXO	13
BIBLIOGRAFÍA	16

INTRODUCCIÓN

Enfermedad de Crohn (EC)

Es una afección inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal resultado de una activación persistente e inapropiada del sistema inmunológico intestinal.

Puede observarse en ambos sexos y a cualquier edad, predominando en el adulto joven, lo cual determina un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

Su prevalencia es variable de acuerdo con la región geográfica. América del Sur se encuentra dentro de las áreas de baja prevalencia, si bien su incidencia está en aumento en países en vías de desarrollo.

Afecta cualquier sector desde la boca al ano. Característicamente existe afectación perianal en un tercio de los pacientes. Anatómicamente se caracteriza por lesiones segmentarias y asimétricas e histológicamente por una inflamación crónica y transmural con granulomas.

Su diagnóstico se realiza en base a la clínica y a los hallazgos radiológicos, endoscópicos, anatomopatológicos y evolutivos. Los síntomas dependen de la topografía y del compromiso inflamatorio, el que puede generar estenosis y/o fístulas (abdominales y perianales). Estos incluyen diarrea (con o sin sangre), dolor abdominal, fiebre y adelgazamiento. Puede acompañarse también de manifestaciones extraintestinales articulares, dermatológicas, oculares, hepatobiliares y trombofilia. En los niños también afecta su crecimiento y desarrollo.

Se ha observado un riesgo incrementado de adenocarcinoma de intestino delgado y fundamentalmente de colon en relación con la duración de la enfermedad.

La EC no es médica ni quirúrgicamente curable siendo el objetivo de su tratamiento el control y la reducción de sus síntomas, mejorar la calidad de vida del paciente y minimizar las complicaciones a corto y largo plazo.

Un elevado número de pacientes requerirán al menos una intervención quirúrgica a lo largo de su vida. La cirugía está indicada en aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico, con enfermedad limitada en

extensión y/o ante la presencia de complicaciones (estenosis, fístulas, abscesos y cáncer). A pesar del tratamiento, la tasa de recurrencia post operatoria de la EC es elevada.

Según la severidad y el sector del tracto gastrointestinal afectado el tratamiento médico farmacológico convencional incluye el uso de aminosalicilatos, corticoides e inmunosupresores. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de estos pacientes no responden a ellos o tienen una enfermedad agresiva que requiere escalar rápidamente al tratamiento con biológicos o pequeñas moléculas.

Los fármacos **biológicos** son producidos a partir de organismos vivos, que actúan sobre el sistema inmunitario e incluyen, dentro de otros, a los **anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF)** sustancia proinflamatoria que juega un papel central en la patogenia de esta enfermedad.

Las **pequeñas moléculas** son compuestos sintéticos de bajo peso molecular que carecen de la inmunogenicidad asociada a los anticuerpos monoclonales. Incluyen los **inhibidores de las “Janus quinasas” (JAK)**, enzimas que también intervienen en el proceso que causa inflamación.

Si bien estos fármacos tienen efectos terapéuticos muy potentes y rápidos no están exentos de efectos adversos, por tanto, el principal desafío es identificar qué paciente se beneficiará con el uso de dichos agentes y cuáles deberían continuar con el tratamiento convencional.

Los efectos adversos más importantes de los anticuerpos monoclonales incluyen: reacciones de hipersensibilidad, infecciones por gérmenes comunes y oportunistas especialmente Tuberculosis (BK primario o reactivación), reactivación de Hepatitis a virus B, síndrome lupus-símil, falla cardíaca congestiva, desórdenes desmielinizantes, linfomas y linfoma T hepatoesplénico (mayor riesgo con anti-TNF e inmunosupresores en comboterapia). Con los inhibidores de las Janus quinasas también son posibles la infección por herpes zóster y herpes simple, las infecciones respiratorias altas y bajas, y los eventos tromboembólicos.

Definiciones operativas

Para clasificar la EC según sus características (edad, localización y fenotipo) se utiliza la **CLASIFICACIÓN DE MONTREAL**.

Para evaluar la actividad en la EC se han desarrollado y validado varios índices. El más preciso pero complejo de aplicar es el **CDAI (Crohn's Disease Activity Index)**. El índice de **Harvey Bradshaw** es más simple, se correlaciona muy bien con el CDAI y es adecuado para el seguimiento a largo plazo. Consta de 5 parámetros clínicos (del día anterior).

El rango es 0 a 19 + el número de deposiciones.

- **Actividad Leve:** ≥ 5 (CDAI ≥ 150)
- **Actividad moderada:** $\geq 7-8$ (CDAI ≥ 220)
- **Actividad severa:** ≥ 16 (CDAI > 450)
- **Remisión:** ≤ 4 (CDAI < 150)
- **Respuesta:** descenso del HBI ≥ 3 ($\geq 70 - 100$ del CDAI)

En pediatría se utiliza el **PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index)** **abreviado** que incluye la clínica de los últimos 7 días + examen físico:

- **Actividad Leve:** 10 – 27-5
- **Actividad Moderada:** 30 – 37.5
- **Actividad Severa:** > 40
- **Remisión:** < 10 . Ausencia de drenaje en todas las fístulas
- **Respuesta:** descenso del PCDAI ≥ 12.5 . Ausencia de drenaje en $\geq 50\%$ de las fístulas

En todos los casos se considera:

- **Curación mucosa:** Desaparición de las lesiones endoscópicas.
- **Curación histológica:** Desaparición de las lesiones histológicas que indican actividad de la enfermedad, pudiendo persistir lesiones crónicas.
- **Pérdida de respuesta:** Aumento de la actividad luego de alcanzada la respuesta o remisión.
- **Recaída:** Reparición de síntomas luego de lograda la remisión.

- **Recurrencia de la enfermedad:** Reaparición de lesiones luego de la resección quirúrgica.
- **Corticorrefractoriedad:** Persistencia de actividad de la enfermedad posterior al tratamiento con prednisona (1 mg/Kg/día) o equivalente por 2 a 4 semanas según la gravedad.
- **Corticodependencia:** imposibilidad de reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día o equivalente dentro de los 3 meses de iniciados sin recaída de la enfermedad, o recaída de la enfermedad dentro de los 3 meses de suspendidos

Endoscópicamente para unificar criterios se sugiere el uso del **SES-CD** de fácil manejo. El rango es de 0 a 60: 0-2 remisión, 3-6 enfermedad leve, 7-15 enfermedad moderada y > 16 enfermedad severa. **Un descenso del 50% se interpreta como respuesta.**

La cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos para el tratamiento de la EC comprende los anti-TNF (Infliximab y Adalimumab) y el inhibidor JAK (Upadacitinib).

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Criterios de inclusión

- Inducción de la EC activa en adultos o niños con respuesta inadecuada al tratamiento convencional en dosis y tiempos habituales o intolerancia a éste.
- Mantenimiento de la remisión en aquellos pacientes que respondieron a la inducción con estos agentes.
- Manifestaciones extraintestinales asociadas a la EC no controladas con los tratamientos habituales.

Criterios de exclusión

- Infecciones graves activas.
- Enfermedad oncológica activa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva clase III/IV (NYHA).
- Enfermedad desmielinizante.

Criterios de exclusión específicos para Upadacitinib

- Embarazo.
- Pacientes < 18 años.
- Recuento absoluto de linfocitos < 500/mm³ y Hb < 8 gr/dl.
- Paciente en tratamiento con inhibidores fuertes de la CYP3A4.
- Pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

INFLIXIMAB (IFX) - I/V

- **Inducción:** 5 mg/Kg semanas 0, 2 y 6
- **Mantenimiento:** 5 mg/kg cada 8 semanas

ADALIMUMAB (ADA) – S/C

Adultos:

- **Inducción:** 160 mg a la semana 0 y 80 mg a la semana 2.
- **Mantenimiento:** 40 mg cada 2 semanas.

Niños \geq 40 Kg:

- **Inducción:** 80 mg a la semana 0 y 40 mg a la semana 2.
- **Mantenimiento:** 40 mg cada 2 semanas.

Niños < 40 kg:

- **Inducción:** 40 mg a la semana 0 y 20 mg en la semana 2.
- **Mantenimiento:** 20 mg cada 2 semanas.

UPADACITINIB (UPA) - Oral

Adultos:

- **Inducción:** 45 mg/ día por 12 semanas
- **Mantenimiento:** 15 - 30 mg/día (según gravedad)
15 mg en > 65 años

La elección del agente a utilizar debe ser realizada individualmente y discutida entre el médico y el paciente según sus características y antecedentes, vía de administración, velocidad de acción, presencia de manifestaciones extraintestinales asociadas y tratamientos previos recibidos.

Ante persistencia de actividad de la enfermedad con el agente elegido, se evaluará la reducción del intervalo entre las dosis, el aumento de estas o cambio de mecanismo de acción.

Para autorización de dichos cambios el médico tratante deberá enviar informe completo y redactado en un programa de texto (Word, Openoffice, etc.) y paraclínica que justifiquen dicha solicitud.

La pérdida de respuesta al tratamiento requiere reevaluar la actividad de la enfermedad y excluir complicaciones.

La determinación de los niveles de Anti-TNF y sus anticuerpos en plasma es una herramienta muy útil ante la pérdida de respuesta, permitiendo determinar la necesidad de intensificar el tratamiento (niveles bajos, sin AC) o cambiar por otro agente (presencia de AC). De no contar con estas determinaciones, se evaluarán estas decisiones en base a la respuesta clínica y paraclínica.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivados del tratamiento deberán ser resueltos por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen). Además, deberán ser reportados al FNR en la solicitud de dosis posteriores.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Gastroenterólogo o Pediatra Gastroenterólogo.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y redactada en un programa de texto (Word, Openoffice, etc.), destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario pre codificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

La paraclínica requerida y su vigencia se señalan a continuación. Los informes de esta deberán ser adjuntados por sistema María en la solicitud.

<p>Vigencia ≤ 3 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo y PCR • Hepatograma con albuminemia • Coprocultivo, coproparasitario, C. Difficile (si diarrea)
<p>Vigencia ≤ 1 año</p>	<ul style="list-style-type: none"> • VCC con ileoscopia y anatomía patológica • VGC (si existen síntomas digestivos altos) • ERMN o ENTERO-TC • RM PELVIS (en enfermedad perianal) • RxTx, PPD y Booster. En caso de ser negativos IGRA o consulta con Infectólogo (según pautas CHLA) • VIH y VDRL • VHA, VHB, VHC, HSV, Varicela y Chagas • ANA y anti-DNA • PAP, mamografía o PSA (según sexo y edad)

En fumadores es indispensable enviar constancia de ingreso a plan de cesación de tabaquismo.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar, actualizar y/o ampliar información clínica o estudios paraclínicos adicionales.

Vacunas

- Vacuna antigripal estacional y anti-Covid.
- Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente.
- Vacuna antineumocócica 23 valente (dosis inicial y a los 5 años).

Para pacientes sin vacunas antineumocócicas: 1 dosis de antineumocócica conjugada 13 y a las 4-8 semanas 1 dosis de antineumocócica 23.

Para pacientes con vacuna antineumocócica 23: 1 dosis de antineumocócica conjugada 13 al año.

- Vacuna para Hepatitis B. Esquema rápido con doble dosis (0, 1 y 2 meses) en no vacunados, con titulación de HBsAC posterior al mes de la última dosis.

- Vacuna tetravalente contra el virus del Papiloma Humano (esquema de 3 dosis en hombres y mujeres de 9 a 26 años).

Será responsabilidad de equipo médico tratante valorar riesgo beneficio de vacunación para VVZ de corresponder.

En casos individualizados podrá autorizarse el tratamiento sólo con el inicio de los planes de inmunización, a completar esta posteriormente a la autorización.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on - line la solicitud de dosis posteriores a través del Sistema María, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

El **seguimiento y evaluación de respuesta de los tratamientos autorizados** se realizará a través de controles incluidos en el formulario on - line de dosis posterior, cada 4 meses para IFX y cada 3 meses para ADA y UPA, adjuntando la paraclínica correspondiente (Hemograma, PCR y CF).

Anualmente deberá enviarse informe médico completo redactado en un programa de texto (Word, Openoffice, etc.) con evolución, scores de actividad y respuesta al tratamiento.

Al año del inicio, deberá enviarse ERMN (EC de delgado) o VCC (EC de colon). Posteriormente podrán solicitarse, ante falta de respuesta clínica o bioquímica, que requiera optimizaciones o cambios de tratamiento.

Será responsabilidad de equipo médico tratante el tamizaje de las patologías neoplásicas más prevalentes de acuerdo con recomendaciones vigentes del MSP (destacamos PAP, mamografía, PSA), de las neoplasias de piel asociadas al uso prolongado de estos agentes, y del cribado periódico de infecciones oportunistas (destacamos VHB y TBC).

Criterio de suspensión de la cobertura del tratamiento:

- Ausencia de respuesta al tratamiento dentro de los plazos esperados, aparición de toxicidad o complicaciones.

ANEXO

De: Gomollón F, Hinojosa J y Gassull MA (2019). Enfermedad Inflamatoria Intestinal. GETECCU, Editorial ERGON. IV edición

CLASIFICACIÓN DE MONTREAL

Edad al diagnóstico	Localización	Patrón evolutivo
A1 ≤ 16	L1 ILEAL	B1 INFLAMATORIO
A2: 17 - 40	L2 CÓLICA	B2 OBSTRUCTIVO/FIBROESTENOSANTE
A3 > 40	L3 ILEOCÓLICA	B3 FISTULIZANTE
	L4 DIGESTIVO ALTO	P AFECTACIÓN PERIANAL

INDICE DE HARVEY BRADSHAW

Bienestar General

0 = bueno; 1 = leve compromiso; 2 = moderado; 3 = malo; 4 = terrible

Dolor abdominal

0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo

Número de deposiciones blandas o líquidas por día

Masa abdominal

0 = ausente; 1 = cuestionable; 2 = definida

Complicaciones (1 punto por ítem) Artralgia, uveítis, eritema nodoso, úlceras aftoides, pioderma gangrenoso, fisura anal, fístula nueva, absceso.

PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) ABREVIADO

Dolor abdominal:

0 = Sin dolor; 5 = Leve; 10 = Moderado a severo

Deposiciones por día:

0 = 0-1 sin sangre; 5 = 2-5 semiformadas con sangre escasa; 10 = > 6 líquidas, con sangre o componente nocturno

Bienestar general:

0 = Bueno; 5 = Debajo del promedio; 10 = Muy pobre

Peso:

0 = Estable o ganancia; 5 = Pérdida de < 10%; 10 = Pérdida ≥ 10%

Dolor abdominal al examen físico:

0 = Sin dolor ni masa palpable; 5 = Dolor o masa sin dolor; 10 = Dolor, defensa o masa

Enfermedad perianal:

0 = Ausente; 5 = 1-2 fístulas con drenaje escaso; 10 = Fístula activa con drenaje, dolor o absceso

Manifestaciones extraintestinales (fiebre ≥ 38 (por 3 días), artritis, uveítis, eritema nodoso o pioderma gangrenoso): 0 = Ninguna; 5 = 1; 10 = ≥ 2

SES-CD

	0	1	2	3
Presencia de Úlceras	No	0.1-0-5 cm	0.5-2 cm	>2 cm
Superficie Ulcerada	No	< 10%	10-30%	>30%
Superficie Afectada	No	< 50%	50-75%	>75%
Estenosis	No	Única Franqueable	Múltiples Franqueables	No Franqueables

INDICE DE RUTGEERTS

i0 Ausencia de lesiones

i1 < 5 aftas íleon

i2 > 5 aftas con mucosa interlesional normal, o lesiones mayores confinadas a la anastomosis

i3 Ileítis aftosa difusa

i4 Inflamación difusa con úlceras, nódulos, estenosis inflamatoria

BIBLIOGRAFÍA

1. Hannah Gordon et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. JCC 2023.
2. Joana Torres et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy and Lactation. JCC 2023;17(1):1-27.
3. Way Seah Lee. Medical management of pediatric inflammatory bowel disease in the Asia-pacific región (APPSPGHAN) PIBD Working Group. JGH 2023.
4. Rocío Ferreiro-Iglesias et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre la importancia, el cribado y la vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol 2022;805-818.
5. T Kucharzik et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. JCC 2021;15(6):879-913.
6. Patrick F van Rheenen et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. JCC 2021;15(2):171-194.
7. Joana Torres et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. JCC 2020;14(1):4-22.
8. Colombel JF et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 390:2779-2789.
9. Mónica González Y et al. Ell en Pediatría: revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):226-241
10. Guía nacional de vacunación en situaciones especiales. MSP 2018.
11. Vermeire S et al. Correlation between the Crohn's disease activity and HarveyBradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:357-363.
12. Marco Daperno et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004;60(4):505-512.
13. Hyams JS et al. Desarrollo y validación de un índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12(4):439-47
14. Harvey RF et al. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1(8167): 514.