

TRATAMIENTO DE ESPONDILOARTRITIS CON ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB Y UPADACITINIB

Normativa de Cobertura

Realizada: octubre 2013
Última actualización: enero 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE ESPONDILOARTRITIS CON ADALIMUMAB, ETANERCEPT,
GOLIMUMAB, INFLIXIMAB 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 la ordenanza 908/2013, 515/2016 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

Técnica Asesora: Dra. Alicia Ramagli

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 Espondiloartritis con Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab y Upadacitinib. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Espandiloartritis (EspA).....	4
TRATAMIENTO	4
Tratamiento no farmacológico	4
Tratamiento farmacológico	5
Esquemas de tratamiento	5
EspA a predominio axial, tratamiento farmacológico:.....	5
EspA a predominio periférico, tratamiento farmacológico:	6
INDICACIONES CON COBERTURA DELFNR	8
Tratamiento de la EspA	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Criterios de inclusión para evaluar en forma individualizada	8
Criterios de exclusión para evaluar en forma individualizada	9
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	9
Criterios para rotación de fármacos.....	9
Objetivo Terapéutico: remisión o mínima actividad de enfermedad	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DETRATAMIENTOS	10
Requisitos del trámite de autorización	10
Ingreso de la solicitud	10
Historia Clínica	10
Paraclínica necesaria para la autorización	11
Paraclínica sugerida	11
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	12
BIBLIOGRAFIA	13

INTRODUCCIÓN

Espondiloartritis (EspA)

Bajo el término de espondiloartritis (EspA) se incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas autoinflamatorias crónicas que afectan predominantemente el esqueleto axial. Pueden distinguirse diferentes grupos: Espondiloartritis axial radiológica (EspAax-r) (antiguamente llamada espondilitis anquilosante) y espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr), artritis y espondiloartritis reactiva, espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y artritis psoriásica (APs).

Estas enfermedades comparten ciertas características en común: la asociación con el HLA B27, el compromiso articular periférico, asimétrico, oligoarticular a predominio de MMII y la ocurrencia de sacroileítis, entesitis (inflamación en zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos), dactilitis y uveítis.

Se caracterizan por provocar una inflamación crónica de las entesis y otras estructuras con tendencia a producir anquilosis ósea.

Por otro lado, cada una de las EspA tiene sus peculiaridades, que hace que las consideremos como entidades específicas con un tratamiento y seguimiento también adaptado a cada uno de ellas.

La prevalencia varía según los estudios entre 0.1 y 2.5 % de la población mundial. En nuestro medio no tenemos estudios locales al respecto. Se trata de un grupo de patologías que afecta a pacientes jóvenes con inicio antes de los 45 años.

Como criterios de clasificación de este grupo de enfermedades se recomiendan los desarrollados por ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study) y se clasifican en formas con afectación predominantemente axial o periférica.

En el caso de la Artritis psoriásica se aplican los criterios diagnósticos según criterios de CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EspA debe ser integral, ajustado a la forma clínica (predominio axial, periférico o ambos) y dividiéndose a los efectos prácticos en: no farmacológico y farmacológico.

Tratamiento no farmacológico

Consiste en educación del paciente y la familia, dieta equilibrada y combinación de actividad física adecuada. Se destaca la importancia de la continuidad del tratamiento como coadyuvante al tratamiento farmacológico implementado con el fin de optimizar los resultados terapéuticos.

Tratamiento farmacológico

El abordaje farmacológico de las EspA de predominio axial (EspAax-r y EspAax-nr) incluye los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) como los bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF α) y los fármacos sintéticos dirigidos como los inhibidores de la Janus Kinasa (iJAK). Tanto los Anti-TNF α como los iJAK pueden no estar asociados a FAME convencionales dado que no han demostrado aportar mayores beneficios en aquellos pacientes que no presentan un componente inflamatorio periférico importante asociado.

El iJAK Upadacitinib ha mostrado ser eficaz en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a AINEs como en aquellos que han recibido previamente tratamiento con Anti-TNF α .

En cuanto al tratamiento de las EspA de predominio periférico se incluyen los AINEs, los corticoides intraarticulares, los FAME convencionales (metotrexate, leflunomida, sulfasalazina) que sí han mostrado beneficio y los FAMEb como los anti TNF α . Los iJAK como el Upadacitinib han sido evaluados en pacientes con artritis psoriásica y han demostrado su beneficio en pacientes con artritis psoriásica moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME (convencionales y biológicos), solos o en asociación con metotrexate. Si bien no hay evidencia del tratamiento con Upadacitinib en otras artritis de predominio periférico, estos resultados podrían extrapolarse a este tipo de pacientes.

Los principales efectos adversos observados son: aumento de susceptibilidad a infecciones virales o bacterianas (principalmente tuberculosis) y un discreto aumento del desarrollo de enfermedad neoplásica.

En caso de anti-TNF en particular se han reportado la aparición de un síndrome lupus-símil y desórdenes desmielinizantes.

Para el Upadacitinib, los principales efectos adversos son: acné, infecciones por herpes simple y herpes zoster, aumento de CPK y enzimas hepáticas, citopenias, aumento de parámetros lipídicos, mayor riesgo de ETEV y de perforación intestinal en pacientes con diverticulosis colónica.

Esquemas de tratamiento

EspA a predominio axial, tratamiento farmacológico:

1° línea: AINEs

- A dosis máximas recomendadas o toleradas durante por lo menos 2 semanas. Si no se obtiene beneficio rotar a otro AINE por un mínimo de 2 semanas.

2º línea: Terapia con Biológicos

- **Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral alfa (Anti – TNFa).**

Son eficaces en el control de los síntomas y en el mejoramiento de la calidad de vida. Los fármacos actualmente disponibles en nuestro medio son:

- a. Adalimumab: Ac. Monoclonal humano anti-TNF. Se une al TNF impidiendo su unión a los receptores p55 y p75.
- b. Infliximab: Ac. Monoclonal quimérico (1 porción murina y 1 humana) anti TNF. Se une específicamente al TNF de transmembrana y al soluble bloqueando su acción.
- c. Etanercept: Es una proteína humana dimérica (compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana,) que se une al TNFa y lo inactiva.
- d. Golimumab: Ac Monoclonal humano. Forma complejos estables con las dos formas bioactivas del TNF a humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF a a sus receptores.

- **Inhibidores de la Janus Kinasa (iJAK)**

- a. Upadacitinib: Es un inhibidor selectivo y reversible de las enzimas janus kinasas (JAK), enzimas que transducen señales intracelulares involucradas en una amplia gama de procesos celulares como la inflamación, la hematopoyesis y la función inmune. Inhibe de manera preferente JAK 1 y JAK 1/3, permitiendo así la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

EspA a predominio periférico, tratamiento farmacológico:

1º línea: AINEs

- A dosis máximas recomendadas o toleradas por lo menos de 2 a 4 semanas. Si no se obtiene beneficio con un AINE cambiar por otro y reevaluar.

2º línea: FAMEs

- En EspA periférica el tratamiento que ha demostrado beneficio es la Sulfazalacina. Además, han demostrado beneficio en la artritis psoriásica el Metotrexate o Leflunomida. Los mismos pueden hacerse sucesivos si no hay respuesta con uno (adaptados en cada forma en particular).
- Infiltraciones con corticoides (a nivel articular y/o entésico).

3º línea: Terapia con Biológicos

- **Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (Anti – TNF).**
 - a. Adalimumab
 - b. Infliximab
 - c. Etanercept
 - d. Golimumab

- **Inhibidores de la Janus Kinasa (iJAK)**
 - a. Upadacitinib

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

La cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos para el tratamiento de la EspA comprende el tratamiento con medicamentos biológicos Anti – TNF y FAMEs sintéticos dirigidos, inhibidores de Janus Kinasa (Upadacitinib).

Tratamiento de la EspA

El tratamiento de la espondiloartritis será cubierto cuando se cumplan todos los criterios que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de EspA, de más de 6 meses, según criterios de clasificación que corresponda.
- En las formas predominantemente axiales: enfermedad con actividad bajo tratamiento, evaluada por BASDAI (≥ 4) y ASDAS (≥ 3.5) en 2 evaluaciones separadas (entre 1 y 3 meses próximos a la solicitud) luego de tratamiento con 2 AINEs sucesivos durante 3 meses.
- En la artritis psoriásica, enfermedad con actividad bajo tratamiento evaluada con DAPSA mayor o igual a 28 en 2 evaluaciones separadas (entre 1 y 3 mes próximo a la solicitud) luego de tratamiento con FAMEs al menos durante 12 semanas.
- Adherencia a tratamientos previos documentada en historia clínica.

Criterios de exclusión

- Infección activa de etiología viral, bacteriana específica (BK) o inespecífica.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes con enfermedad crónica mal controlada (hepática, renal, cardíaca, pulmonar u otra) y/o con mala expectativa de vida por su enfermedad reumatológica u otra afección.
- En caso de Anti-TNF presencia o antecedente de neuritis óptica u otras enfermedades desmielinizantes.
- En caso de Upadacitinib: embarazo y lactancia.

Criterios de inclusión para evaluar en forma individualizada

- EspA con ASDAS superior a 2.2 y HAQ mayor o igual a 1 y /o reactivos de fase aguda persistentemente elevados.

- Artritis psoriásica con DAPSA mayor a 15 y HAQ mayor o igual a 1 y/o reactantes de fase aguda persistentemente elevados.
- En las formas periféricas: 3 o más articulaciones dolorosas y tres o más articulaciones tumefactas luego de tratamiento óptimo con FAMEs, mínimo durante 12 semanas.
- Dactilitis y/o Entesitis persistente e invalidante que no respondió a AINE, fisioterapia, infiltración con glucocorticoides, ni a metotrexate a dosis ≥ 20 mg/sem u otro FAME convencional a dosis máxima tolerada.
- Existencia de compromiso extra-articular severo (Ej.: uveítis).

Criterios de exclusión para evaluar en forma individualizada

- Paciente con citopenias severas.
- Enfermedad oncológica previa.
- En caso de Upadacitinib:
 - Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina).
 - Riesgo aumentado de ETEV.

PROTOCOS DE TRATAMIENTO

Criterios para rotación de fármacos

Ante la falta de respuesta o intolerancia a la segunda línea de tratamiento se podrá solicitar el cambio a cualquier anti-TNFa o inhibidores de la Janus Kinasa (Upadacitinib) con cobertura por el FNR.

Objetivo Terapéutico: remisión o mínima actividad de enfermedad

Protocolo inicial

- Adalimumab 40 mg/ cada 2 semanas, s/c.
- Infliximab 5 mg/Kg a las semanas 0; 2 y 6; seguido de mantenimiento cada 8 semanas.
- Etanercept 50 mg semanal, s/c.
- Golimumab 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, s/c.
- Upadacitinib 15 mg v/o una vez al día.

Protocolo de mantenimiento una vez logrado el objetivo terapéutico

En pacientes que lograron el objetivo terapéutico permanecen estables durante más de un año, es posible realizar "tapping" aumentando el intervalo interdosos del fármaco en uso en forma individualizada.

Luego de aumentado el intervalo interdosos o suspensión, si el paciente presenta aumento de actividad y habiendo descartado intercorrelencias y optimizado otros aspectos del tratamiento, podrá volver a retomar el tratamiento con dosis y frecuencia previa.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de EspA, 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 derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente.

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 Médico Reumatólogo e Internista tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, 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

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Resumen de historia clínica que detalle tratamiento recibido (fecha de inicio, dosis y duración del mismo) y justifique.
- RNM con secuencia Stir de sacroilíaca (1 año vigencia).
- Radiografía sacroilíaca, columna y articulaciones afectadas (y/o informes de las mismas) (1 año vigencia).
- Factor Reumatoideo.
- Consulta con Fisiatra con plan de rehabilitación, periodicidad, adherencia y tiempo en seguimiento.
- Consulta con oftalmología.
- Hemograma.
- VES y PCR (4 meses vigencia).
- Funcional y enzimograma hepático.
- Creatininemia.
- Perfil lipídico.
- Cribado Tuberculosis latente (según pautas de CHLA): RxTx y PPD con booster. En caso de PPD y booster negativo se deberá realizar quantiferón o enviar consulta con infectología o CHLA.
- Certificado de vacunas. Debe incluir inicio de esquema de vacunación antineumocócica (N13, N23), inicio de esquema de vacunación VHB, vacuna antigripal y de COVID según recomendaciones del MSP para grupos de riesgo.

Paraclínica sugerida

Se sugiere que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios. No es necesario su envío en forma sistemática. En caso de que el ateneo médico lo crea necesario, se solicitará su envío.

- HLA B27.
- Será responsabilidad del médico tratante el tamizaje de las patologías neoplásicas más prevalentes de acuerdo a recomendaciones vigentes del MSP (destacamos PAP, mamografía y PSA) y el cribado periódico del riesgo de infecciones oportunistas (destacamos VHB y TBC).

- Examen de orina
- ECG.
- Glicemia.
- Serología Hepatitis C y VIH.
- Serología para virus de VVZ.
- Serología completa VHB. Se requieren títulos de Anti-HBs ≥ 10 UI/l. De no alcanzar dichos valores, se deberá completar plan de vacunación con revacunación hasta lograr títulos adecuados (≥ 10 UI/l) o en su defecto completar las 6 dosis. La oportunidad del inicio del tratamiento con biológicos luego de 4ta dosis será responsabilidad del médico tratante y estará condicionada a la situación clínica del paciente.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos. En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario **on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes **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 del paciente deberán realizarse de forma trimestral.

Los criterios de suspensión del tratamiento son los siguientes:

- a. Ineficacia a los diferentes tratamientos realizados.
- b. Intolerancia al tratamiento.

Al suspender el tratamiento, el médico tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis trimestral, haciendo constar fecha de la última dosis y motivo de suspensión.

BIBLIOGRAFIA

1. Castro Villegas M del C, Escudero Contreras A, Miranda García MD, Collantes Estévez E. ¿Cómo optimizar la terapia antiTNFalfa en las espondiloartritis? Reumatol Clínica [Internet]. 2012 Mar;8, Supplement 1:26–31. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X12000307>
2. Espogua Group. Espogua. Clinical guidelines for patients with spondyloarthritis. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2010. 289 p. [1104 references]
3. Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis. Reumatol Clin. 2011; 7(2):113–123.
4. Marengo MF, Schneeberger EE, Collado MV, Antonio J, Cocco M. Incapacidad laboral en pacientes con espondilitis anquilosante: puntos de corte y capacidad de discriminación de los principales cuestionarios de autoevaluación Rev. argent. reumatol; 21(2): 40-44, 2010. graf.
5. Mengarelli C, López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Etanercept, Adalimumab, Infliximab y Golimumab para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 302, Buenos Aires, Argentina. Abril de 2013.
6. National Horizon Scanning Centre Research - National Institute for Health Research and Clinical Excellence. Adalimumab (Humira) for axial spondyloarthritis – second line. May 2011.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis. Technology appraisal TA143. London: NICE; May 2008
8. Ruiz-Villaverde G, Sa D, Mari G, Villaverde-gutie C, Ruiz-villaverde R, Ocan F. Nivel funcional y calidad de vida en espondilitis anquilosante. Estudio piloto tras 16 semanas de tratamiento anti-TNF. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2010; 45(6):331–334.
9. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2009;68:ii1-ii44.
10. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. England; 2014 Jan; 73(1):6–16.
11. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Disponible en: <http://www.ser.es/espogua>. Ultimo acceso Diciembre 2015.

12. T Yu D, Sieper J, Romain P L, Undifferentiated spondyloarthritis, including peripheral and non-radiographic axial spondyloarthritis. UpToDate, Inc. 2013
13. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* United States; 2006 Jul; 54(7):2136–46.
14. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2015 Sep;
15. Van der Heijde, D., Song, I.-H., Pangan, A. L., Deodhar, A., van den Bosch, F., Maksymowych, W. P., Sieper, J. (2019). Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. . *Lancet* 2019; 394: 2108–17 Published Online November 12, 2019 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32534-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32534-6)
16. Van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2022; 0: 1–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222608
17. McInnes, I.B. et al. (2021) 'Trial of upadacitinib and Adalimumab for psoriatic arthritis', *New England Journal of Medicine*, 384(13), pp. 1227–1239..
18. Mease PJ; Lertratanakul A; Anderson JK; Papp K; Van den Bosch F; Tsuji S; Dokoupilova E; Keiserman M; Wang X; Zhong S; McCaskill RM; Zueger P; Pangan AL; Tillett W; *Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: Select-PSA 2, Annals of the rheumatic diseases.*
19. van der Heijde D, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;0:1–3. doi:10.1136/ard-2023-225185