

TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CON INFLIXIMAB, ADALIMUMAB, GOLIMUMAB Y UPADACITINIB

Normativa de Cobertura

Realizada: febrero 2016
Última actualización: enero 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CON INFLIXIMAB, ADALIMUMAB, GOLIMUMAB 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 878/2015, 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

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 Colitis Ulcerosa con Infiximab, Adalimumab, Golimumab Y Upadacitinib. Normativa de Cobertura". Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Colitis Ulcerosa (CU)	4
Definiciones Operativas	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	7
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión	7
Criterios de exclusión específicos para Upadacitinib	7
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	7
INFLIXIMAB – I/V	7
ADALIMUMAB – S/C	8
GOLIMUMAB- S/C.....	8
UPADACITINIB (UPA) - Oral	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	9
Requisitos del trámite de autorización	9
Ingreso de la solicitud	9
Historia Clínica	9
Paraclínica necesaria para la autorización.....	10
Vacunas	10
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	11
ANEXO	12
BIBLIOGRAFÍA	14

INTRODUCCIÓN

Colitis Ulcerosa (CU)

Es una afección crónica del colon de causa multifactorial, existiendo una desregulación del sistema inmune con sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, con activación excesiva de las células T y disminución de su apoptosis.

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.

Anatómicamente afecta el colon en forma continua y simétrica desde el recto, afectando este en forma exclusiva (proctitis), extendiéndose proximalmente hasta el ángulo esplénico (colitis izquierda) o más allá de este (colitis extensa-pancolitis).

Su diagnóstico se realiza en base a la clínica y a los hallazgos radiológicos, endoscópicos, anatomopatológicos y evolutivos.

Los síntomas dependen de la extensión en el colon y de su severidad, pero característicamente se manifiesta por rectorragia o diarrea con sangre, dolor abdominal, adelgazamiento y anemia. Puede acompañarse también de manifestaciones extraintestinales articulares, oculares, dermatológicas y hepatobiliares (Colangitis Esclerosante Primaria). En los niños también puede afectar su crecimiento y desarrollo.

En cuanto a su historia natural, el 50% de los pacientes se van a mantener en remisión clínica luego del debut, un 40% van a presentar un curso con empujes y remisiones de su actividad y un 10% de los casos van a presentar actividad crónico-continua.

Tiene un riesgo incrementado de adenocarcinoma de colon en relación con la extensión y el tiempo de evolución de la CU.

La CU no es medicamente curable, el objetivo del tratamiento médico es la inducción y el mantenimiento de la remisión, evitando la recaída. La cirugía

está indicada en aquellos pacientes que no responden a éste o ante la presencia de complicaciones (hemorragia masiva, megacolon tóxico, perforación o cáncer).

Según la severidad, 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 más 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 CU según su extensión, utilizamos la **CLASIFICACIÓN DE MONTREAL** (E1 = proctitis, E2 = colitis izquierda y E3 = colitis extensa o pancolitis).

Para evaluar severidad de la CU, el más utilizado es el **INDICE DE TRUELOVE Y WITTS** modificado (leve, moderada y severa).

En niños se utiliza el **PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)**: Leve = 10-34, Moderada = 35-64 y Severa ≥ 65

Endoscópicamente se utiliza el **SCORE DE MAYO** (0 = Normal, 1= Leve, 2 = Moderada y 3 = Grave).

Se considera:

- **Respuesta:** mejoría significativa de la situación clínica y/o endoscópica sin alcanzar la remisión.
- **Remisión:** resolución completa de los síntomas y de las lesiones endoscópicas con cicatrización mucosa.
- **Recaída:** Reaparición de los síntomas luego de lograda la remisión. Temprana: < 3 meses de lograda la remisión. Frecuente ≥ 2 veces/año.
- **Corticorrefractariedad:** persistencia de enfermedad activa a pesar del tratamiento con 1 mg/k/día de prednisona o equivalente en tiempo a considerar según gravedad. En empuje/brote grave, ≥ 6 deposiciones diarreicas y PCR >30 mg/l a 3 días del tratamiento con hidrocortisona a dosis plenas.
- **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.
- **Refractariedad a inmunosupresores:** persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con Azatioprina o Mercaptopurina a dosis terapéuticas (2-2.5 mg/k/d y 1-1.5 mg/k/d respectivamente) por al menos 3 meses.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

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

Criterios de inclusión

- Inducción de la CU moderada a grave 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 CU no controladas con los tratamientos habituales.
- Pouchitis crónica refractaria al tratamiento convencional.

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 – I/V

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

Se podrán considerar dosis más altas de inducción en casos individualizados con mayor carga inflamatoria o que requieran una respuesta más rápida.

ADALIMUMAB – S/C

Adultos

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

Niños ≥ 40 Kg

- **Inducción:** 160 mg a la semana 0 y 80 mg a la semana 2
- **Mantenimiento:** 80 mg cada 2 semanas o 40 cada 1 semana

Niños < 40 kg:

- **Inducción:** 80 mg a la semana 0 y 40 mg en la semana 2
- **Mantenimiento:** 40 mg cada 2 semanas o 20 mg cada 1 semana

GOLIMUMAB- S/C

Adultos

- **Inducción:** 200 mg a la semana 0 y 100 mg a la semana 2.
- **Mantenimiento:** < 80 kg - 50 mg cada 4 semanas.
≥ 80 kg: 100 mg cada 4 semanas.

UPADACITINIB (UPA) - Oral

Adultos

- **Inducción:** 45 mg/ día por 8 o 16 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 éstas 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 derivadas del tratamiento deberán ser resueltas 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 precodificado (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 y anatomía patológica • RxTx, PPD y Booster. En caso de ser negativos IGRA o consulta con Infectólogo (según pautas CHLA) • VIH, VDRL • VHA, VHB, VHC, VHS, Varicela y Chagas • ANA y anti-DNA • PAP, mamografía o PSA según sexo y edad

Para autorización en caso de CU severa se requiere: RSC (con biopsias para CMV), C. Difficile, PPD-Booster, HBsAg, hemograma y PCR. El resto de la paraclínica y vacunas según normativa deberán enviarse con la solicitud de dosis posterior para la continuidad del tratamiento.

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 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, GOLI 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 VCC. Posteriormente serán realizadas cuando corresponda según pautas vigentes.

A los 6 meses de un cambio de tratamiento por falta de respuesta enviar VCC de control.

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

E1 Proctitis (limitada al recto)
E2 Colitis izquierda (no supera el ángulo esplénico)
E3 Colitis extensa o pancolitis (más allá del ángulo esplénico)

INDICE DE TRUELOVE Y WITTS MODIFICADO

	Leve	Moderada	Severa
Deposiciones c/sangre	< 4/día	4-6/ día	≥ 6/día
Frecuencia cardiaca	< 90	≤90	>90
Temperatura (°C)	< 37.5	≤ 37.8	> 37.8
Hemoglobina (g/dl)	> 11.5	≥ 10.5	< 10.5
VES (mm/h)	< 20	≤ 30	> 30
PCR	Normal	≤ 30	> 30

PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

1. Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	
Ausente	0
Escaso (< 50% deposiciones)	10
Escaso en la mayoría de las deposiciones	20
Sangrado importante	30
3. Consistencia	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Sin forma	10
4. N° deposiciones/día	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15

5. Deposiciones nocturnas	
Ausentes	0
Presentes	10
6. Grado de actividad	
Sin limitación	0
Restricción ocasional	5
Restricción severa	10

SCORE DE MAYO

Puntos	Lesiones
0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)
2	Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones)
3	Enfermedad grave (hemorragia espontánea, ulceraciones)

BIBLIOGRAFÍA

1. Hannah Gordon et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. JCC 2023.
2. Way Seah Lee. Medical management of pediatric inflammatory bowel disease in the Asia-pacific region (APPSPGHAN) PIBD Working Group. JGH 2023.
3. Claudia Fuxman et al. Guía GADECCU 2022 para el tratamiento de la Colitis Ulcerosa. Adaptación y actualización de la Guía GETECCU 2020. Gastroenterol Hepatol 2023;46:S1-S56.
4. Joana Torres et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy and Lactation. JCC 2023;17(1):1-27.
5. S Singh. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Ulcerative Colitis. Gastroenterol 2023;164:344-372.
6. T Raine et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. JCC 2022;16(1):2-17.
7. F. Juliao-Baños et al. Actualización de la guía de práctica clínica PANCCO para el tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta. Rev Gastroenterol México 2022;87:342-361.
8. Silvio Danese et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet 2022;399:2113-2128.
9. 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.
10. T Kucharzik et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. JCC 2021;15(6): 879-913.
11. Joseph D. Feuerstein et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterol 2020; 158:1450-1461.
12. Daniel Turner et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis - An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN 2018;67(2):292-310.
13. Guía nacional de vacunación en situaciones especiales. MSP 2018.
14. Infliximab, Adalimumab and Golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. Technology appraisal guidance (NICE) 2015.
15. Colombel JF et al. Four-Year maintenance treatment with Adalimumab

in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2 y 3. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1771-1780.

16. Sandbord WJ et al. Subcutaneous Golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol* 2014;146(1):85-95.
17. Sandbord WJ et al. Subcutaneous Golimumab maintains clinical response in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol* 2014;146:96-109.
18. Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2012;142 (2):257-265.
19. Colombel JF et al. Early mucosal healing with Infliximab is associated with improved long term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2011;141(4):1194-1201.
20. Dan Turner et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(8):1218-23.
21. Rutgeerts P et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23): 2462-2476.
22. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041-8.