FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL CON ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB Y TOCILIZUMAB

Normativa de Cobertura

Realizada: diciembre 2017
Última actualización: noviembre 2022

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL CON ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB Y TOCILIZUMAB

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 costo, 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.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos consultantes: Prof. Dra. M. Navilliat, Directora de Clínica de Reumatología de UDELAR; Dra. Rosario Jurado, Reumatóloga Pediátrica; Dr. Juan Cameto, Reumatólogo Pediátrico; Dra. Alicia Ramagli, Técnico Asesor del FNR.

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 (2022): "*Tratamiento de la Artritis idiopática Juvenil con Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab y Tocilizumab. Normativa de cobertura*". Recuperado de: https://www.fnr.gub.uy - Normativas

Contenido

INTRODUCCIÓN **4**
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR **5**
Criterios de inclusión 5
Criterios de exclusión 5
Criterios a ser evaluados en forma individualizada 6
Criterios para rotación de fármacos 6
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO **6**
Protocolos de tratamientos y ajustes según respuesta 6
Objetivo Terapéutico 6
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS **8**
Requisitos del trámite de autorización 8
Ingreso de la solicitud 8
Historia Clínica 8
Paraclínica necesaria para la autorización 8
Paraclínica sugerida 9
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS **10**
BIBLIOGRAFIA **11**

INTRODUCCIÓN

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), se define como artritis de etiología desconocida que se inicia antes de los 16 años y dura por lo menos 6 semanas, habiendo excluido otras condiciones conocidas.

La literatura internacional establece, desde el punto de vista epidemiológico, cifras de incidencia y prevalencia que varían de 1.6 a 23/ 100.000 y 3.8 a 400/100.000 respectivamente. En la literatura regional (Chile) establece, cifras de incidencia y prevalencia de 15/100.000 y 100/100.000 respectivamente. Así de esta manera constituye la enfermedad reumatológica infantil más frecuente (6.9/100.000 menores de 16 años, en Chile).

Un 30% aproximadamente ingresan a la edad adulta con enfermedad activa, determinando morbimortalidad con discapacidad física de diferente entidad; esto último sobre todo ante tratamiento sub – óptimo y/o diagnóstico tardío. Es una enfermedad muy dolorosa e incapacitante, que determina disminución de la calidad de vida y de la sobrevida global.

Comprende un grupo heterogéneo en, presentación, evolución y pronóstico; que puede acompañarse de manifestaciones extra – articulares.

- Sistémica.
- Oligoartritis persistente o extendida.
- Poliartritis sero positiva.
- Poliartritis sero negativa.
- Espondiloartropatía seronegativa juvenil (EASNJ)

El tratamiento debe ser integral; desde el punto de vista farmacológico a efectos de ordenamiento se dividirá en:

- Artritis ≤ de 4 articulaciones.
- Artritis ≥ de 5 articulaciones.
- Artritis Sacroilíaca Activa.
- AIJ sistémica.

Se considerará además en cada una, los factores pronósticos y manifestaciones extra – articular.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil exclusivamente para las indicaciones que se detallan a continuación:

Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil con Anti – TNF o Tocilizumab

Cuando se cumplen todos los criterios que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de AIJ de más de 6 meses, con alta actividad, evaluando factores de mal pronóstico y mantenida en 2 evaluaciones separadas de al menos 1 mes.
- Tratamiento óptimo, basado en drogas remisivas.
- Adherencia a tratamientos previos documentada.

Criterios de exclusión

- Infección activa de etiología viral (HVB, HVC, VIH), bacteriana específica (BK) o inespecífica.
- Presencia o antecedente de neuritis óptica u otras enfermedades desmielinizantes.
- Antecedentes de infección severa en los últimos 6 meses (Ej.: sepsis, endocarditis, artritis séptica, etc.).
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes con niveles de Hb inferior a 8.5, glóbulos blancos menor a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menores a 100.000; previo al inicio de protocolo de 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.
- Enfermedad oncológica sin criterios de curación.

Criterios a ser evaluados en forma individualizada

- AIJ establecida con actividad moderada y con elementos pronósticos de gravedad.
- Pacientes con diagnóstico de AIJ en sus diferentes formas, con compromiso extra- articular grave vinculado a la misma, independientemente del grado de afección articular.
- Los pacientes en tratamiento al momento de implementación de la presente normativa son potenciales candidatos a incorporarse a la misma.

Criterios para rotación de fármacos

Ante la falta de respuesta o intolerancia al tratamiento, se podrá solicitar el cambio a cualquier FAME biológico con cobertura por el FNR

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Protocolos de tratamientos y ajustes según respuesta

- Adalimumab: 24mg/m2 cada 2 semanas s/c (dosis máxima 40 mg).
- Infliximab: 3-5 mg/Kg a las semanas 0; 2 y 6; seguido de mantenimiento cada 8 semanas.
- Etanercept: 0.8mg/kg semanal s/c.
- Golimumab: 50 mg una vez al mes s/c. (en mayores de 40 Kg).
- Tocilizumab:
  - El uso en AIJ poliarticular es de 10 mg/Kg en pacientes con peso < de 30 kg y de 8 mg/kg en pacientes con peso ≥ a 30 Kg cada 4 semanas por vía i/v.
  - En AIJ sistémica en pacientes con peso < de 30 kg dosis de 12 mg/kg cada 2 semanas por vía i/v; pacientes con peso ≥ a 30 Kg dosis de 8 mg/kg cada 2 semanas por vía i/v.
  - AIJ estable 162 mg, s/c dosis con frecuencia según peso y forma clínica.

Objetivo Terapéutico

Ideal:

- Remisión, sin clínica sistémica, inactividad articular, VES y PCR normales y sin uveítis por al menos 6 meses y JADAS < 1.

Deseable:

- Alcanzar grado bajo de actividad con JADAS 27:
  - Menor a 2 en oligoartritis
  - Menor a 3.8 en poliartritis.

Criterio de Mejoría:

- Mejoría de al menos un 30 % en tres variables de ACRp en relación al nivel basal. Con estabilidad de 2 restantes, y una sola variable puede empeorar.
- JADAS sintomatología aceptable:
  - oligoartritis 2 a 3
  - poliartritis 3.8-4.3

* formas de EASNJ evaluadas mediante ASDAS (inactiva <1.3) y BASDAI

Mantenimiento logrado objetivo terapéutico

En los pacientes que logren el objetivo terapéutico en semana 24 y se mantengan en el objetivo a las 48 semanas, es posible disminuir la intensidad del tratamiento con biológico (aumentar el intervalo interdosis del biológico o disminuir dosis), con control mensual estricto y monitoreando evolución según clinimetría, repercusión funcional y calidad de vida.

Considerar la opción de:

- Adalimumab aumentar intervalo interdosis, s/c.
- Infliximab aumentar intervalo interdosis o diminuir dosis. Opción del médico tratante.
- Etanercep 0.8mg/kg aumentar intervalo interdosis o diminuir dosis. Opción del médico tratante.
- Golimumab: 50 mg/kg cada 6 semanas s/c.
- Tocilizumab: aumentar intervalo interdosis o diminuir dosis, según peso, edad y forma clínica. Opción del médico tratante.

Monitoreo y de mantenerse dentro del objetivo terapéutico propuesto a los 12 meses; es posible disminuir fármaco, repitiendo pautas de primer ajuste.

‡ Logrado el objetivo terapéutico, en todos los escenarios, siempre el médico tratante podrá manejar la opción de suspender el tratamiento con biológicos.

‡‡ El paciente bajo tratamiento con biológicos luego de iniciado el período de aumento de

intervalo interdosis o suspensión, en cualquier momento si presenta aumento de actividad de su enfermedad, luego de descartadas todas las causas intercurrentes y optimizado todos los aspectos del tratamiento: podrá volver a retomar tratamiento en dosis y frecuencias en las que demostró efectividad mantenida.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de AIJ en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, co-morbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable con posibilidades de rehabilitación.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

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.

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 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

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

- Resumen de Historia Clínica.
- Radiografía de articulaciones afectadas (1 año vigencia) y/o Ecografía Power Doppler de las mismas.
- RNM si espondiloartritis.
- Factor Reumatoideo.
- Vacuna antimeningocócica.
- Evaluación Fisiatra.
- Evaluación Oftalmólogo.
- VES (4 meses vigencia).
- PCR (4 meses vigencia).
- PPD y cuantiferón.

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 el envío de los mismos.

- Ac. ANA (de ser positivos realizar Anti DNA).
- Ac. Anti-CCP.
- Ac. Anti fosfolipidos.
- Glicemia.
- Perfil lipídico.
- Hemograma
- Funcional y enzimograma hepático.
- Dímero D en AIJ sistémica.
- Ferritina en AIJ sistémica.
- Creatininemia.
- Ionograma con calcemia.
- ECG.
- Radiografía de tórax.
- Serologías (VHB, VIH, VHC)
- Certificado de vacunación según recomendaciones MSP.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso 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 LOS 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 **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 periódicos que deberán ser enviados FNR y están incluidos en el formulario de solicitud de dosis trimestrales, con la periodicidad y exámenes que en él se detallan.

Los criterios de suspensión del tratamiento con biológicos son los siguientes:

- Falla de tratamiento.
- Intolerancia o toxicidad 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. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century.Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007; 65(3):205-11. Review.

2. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 1: Diagnóstico, patogenia y manifestaciones clínicas Juvenil idiopathic arthritis. Arch Argent Pediatr 2009; 107(5):441-448

3. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 2: Pronóstico y abordaje terapéutico actual. Arch Argent Pediatr 2009; 107(6):536-541

4. Herlin T. Tocilizumab: The evidence for its place in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Core Evid. 2009; 4:181–9.

5. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL / ARTRITIS REUMATOIDEA JUVENIL. SANTIAGO: Minsal, 2010.

6. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med. 2012; 367(25):2385–95.

7. 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.

8. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta- analysis informing a consensus statement. Ann Rheum Dis. 2013;72(4):583–9.

9. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. Ann Rheum Dis. 2013; 72(4):482–92.

10. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK, American College of

Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum. 2013 Oct;65(10):2499-512.

11. Brunner, H., Ruperto, N., Tzaribachev, N., Horneff, G., Wouters, C., Panaviene, V., Chasnyk, V., Abud-Mendoza, C., Cuttica, R., Reiff, A., Maldonado-Velázquez, M., Rubio-Perez, N., Alexeeva, E., Joos, R., Keltsev, V., Nasonov, E., Kingsbury, D., Bandeira, M., Silverman, E., Weller-Heinemann, F., van Royen-Kerkhof, A., Mendelsohn, A., Kim, L., Lovell, D. and Martini, A. (2014), A148: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized-Withdrawal Trial of Subcutaneous Golimumab in Pediatric Patients With Active Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Week 48 Results. Arthritis & Rheumatology, 66: S191–S192. doi:10.1002/art.38569

12. Tzaribachev N, Tzaribachev C, Mehrwald M, Koos B. A62: GO-KIDS Imaging Substudy: MRI Treatment Response to 30 mg/m 2 Q4W Subcutaneous (SC) Injections of Golimumab (GLM) and Placebo in Children With Polyarticular JIA (pJIA)-Preliminary Results of the Placebo Controlled Portion (Week 48). Arthritis Rheumatol. 2014; 66(March):S91–2.

13. Leu JH, Mendelsohn A, Ford J, Davis HM, Zhou H, Xu Z. A36: Long-term Pharmacokinetics of Body Surface Area-Adjusted Doses of Golimumab Following Repeated Subcutaneous Administrations in Pediatric Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol . 2014; 66 Suppl 1(March):S55-6.

14. Aird A, Aránguiz P, Barría R, Borzutzky A, Puente LDELA. Guía Clínica GES de Artritis Idiopática Juvenil. Rev. chil. reumatol. 2014; 30(3):98–118.

15. Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Curr Opin Rheumatol . 2015; 27(5):505–10.

16. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1110–7.

17. Scottish Medicines Consortium. Statement of Advice: golimumab

(Simponi®) 50 mg solution for injection. (No: 1199/16).09 September 2016. Published 10 October 2016. Disponible en : https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab_Simponi_Non_Su b_FINAL_Sept_2016_for_website.pdf

18. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. Ann Rheum Dis]. 2016; 75(9):1654–60.

19. Kearsley-Fleet L, Davies R, Baildam E, Beresford MW, Foster HE, Southwood TR, et al. Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from two UK paediatric biologic registers. Rheumatol (United Kingdom). 2016;55(9):1556–65.

20. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz H-I, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. Arthritis Res Ther. Arthritis Research & Therapy; 2016; 18(1):272.

21. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajnbok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular- course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2017 May 15. pii: annrheumdis- 2016-210456. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456