

**PROTOCOLO 2016**  
**Tratamiento con Medicamentos Biológicos,**  
**Etanercept o Abatacept o Adalimumab o**  
**Rituximab en adultos con Artritis Reumatoide**  
**refractaria al tratamiento habitual**

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Prevención y Control de  
Enfermedades  
Departamento AUGE y de Coordinación  
Evidencial y Metodológica

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección  
Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20.850

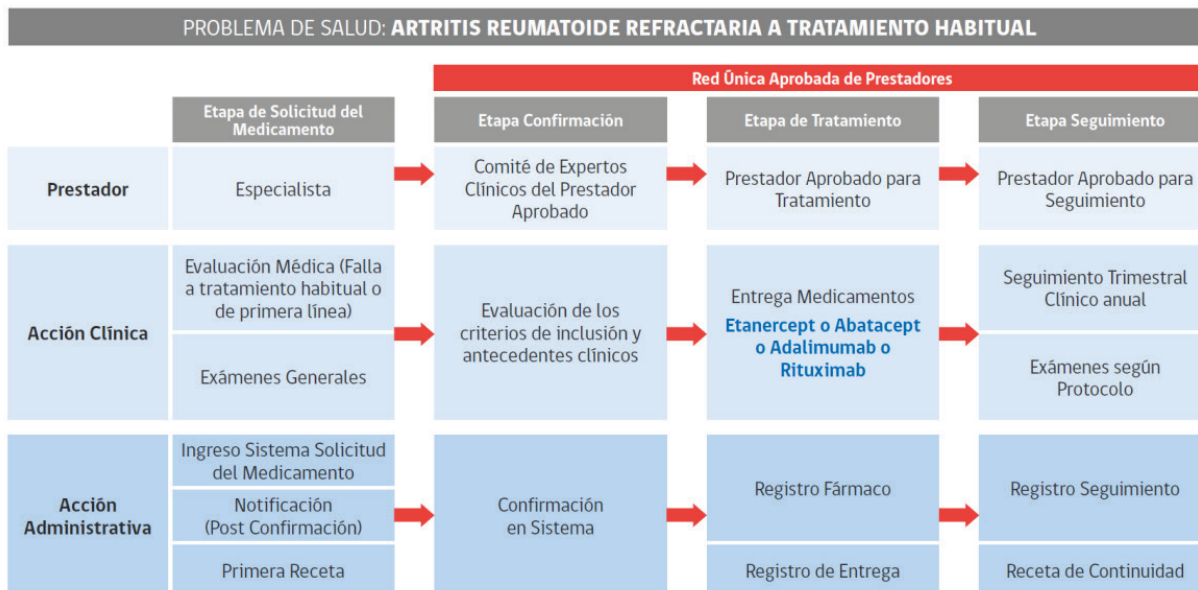
La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los Protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

Para mayor información sobre el manejo clínico de los adultos con artritis reumatoide refractaria al tratamiento habitual, consulte el documento *“Orientación para el manejo clínico. Tratamiento con medicamentos biológicos Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab en adultos con artritis reumatoide refractaria al tratamiento habitual”*, disponible en [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)

## ÍNDICE

Diagrama de Flujo de la Red.....	5
I. PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN .....	6
I. INTRODUCCIÓN .....	9
II. OBJETIVOS .....	10
III. ÁMBITO DE LA APLICACIÓN .....	10
IV. POBLACIÓN OBJETIVO .....	10
V. DEFINICIONES .....	11
VI. MANEJO CLÍNICO .....	12
VII. DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	13
VIII. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS .....	19
IX. SEGUIMIENTO.....	20
X. REQUISITOS DE INFORMACIÓN .....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	25

## Diagrama de Flujo de la Red



## **I. PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN**

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley se encuentra establecido en las Orientaciones Técnicas, Protocolos, flujos de atención y documentos asociados para la implementación de la Ley.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el decreto vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, para lo cual debe pasar por un Comité Técnico de Expertos que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en las orientaciones y protocolos.

La Red de atención se organizará en cuatro etapas:

### **I. Solicitud del Medicamento**

### **II. Confirmación Diagnóstica**

### **III. Tratamiento**

### **IV. Seguimiento**

#### **I. Solicitud del medicamento**

En las personas con Artritis Reumatoide refractaria al tratamiento habitual que cumplan con los criterios de inclusión señalados en este protocolo, y deseen voluntariamente acceder a los beneficios de la Ley N° 20.850, será el Reumatólogo tratante quien deberá realizar la solicitud del medicamento al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado para esta condición de salud específica, mediante el formulario de solicitud correspondiente. Este Comité podrá aprobar o rechazar las solicitudes de acuerdo a los

antecedentes clínicos presentados. El médico tratante (reumatólogo), será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

## **II. Confirmación Diagnóstica**

La etapa de confirmación de Artritis Reumatoide, refractaria al tratamiento habitual (artritis activa, a pesar del uso adecuado de a lo menos 3 FARMES, incluyendo Metotrexato y/o Leflunomida, dados en dosis máximas por un período de tiempo de 6 meses, a menos que haya existido toxicidad o intolerancia documentada a esas dosis), estará a cargo de un Prestador aprobado<sup>1</sup>.

## **III. Tratamiento**

Consiste en la entrega o administración de los fármacos Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio.

Para estas terapias biológicas se debe asegurar la cadena de frío en el despacho, recepción y almacenamiento, manteniendo las drogas entre 2º y 8º Celsius, con control de temperatura verificable. En caso de entrega para administración en domicilio ésta debe hacerse en un cooler cerrado con un gelpack.

Los establecimientos de salud deberán tener un monitoreo del correcto uso de la medicación, y en el caso de fármacos subcutáneos, deberán exigir la devolución de las jeringas vacías al momento de despachar una nueva prescripción.

---

<sup>1</sup> Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

#### **IV. Seguimiento**

**Las prestaciones de esta etapa no se encuentran garantizadas**, sin embargo esta etapa es indispensable para la integralidad del proceso de atención.

Las personas que reciban tratamientos biológicos según este protocolo, deberán tener un seguimiento clínico cada tres meses por el médico tratante de la institución acreditada para el seguimiento. En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de efectos adversos según el formulario correspondiente. El médico tratante será el encargado de reportar esta información mediante el sistema establecido para este efecto.

Toda suspensión, transitoria o definitiva del tratamiento biológico, debe ser comunicada mediante los instrumentos establecidos para este efecto. Asimismo, todo cambio de medicación debe ser solicitado y autorizado por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado para esta condición de salud específica, mediante el sistema establecido para este efecto.



## I. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, y sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones, evolucionando frecuentemente hacia la destrucción y deformidad articular. Se caracteriza por inflamación poli-articular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico extra-articular en cualquier momento de su evolución. Las personas experimentan dolor crónico y discapacidad progresiva. (1,2)

El concepto actual del tratamiento de la artritis reumatoide, implica hacer un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico para evitar el daño articular y disminuir el deterioro en la calidad de vida. Para lograr esto, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar rápidamente la remisión clínica de la enfermedad y cuando esto no es posible, lograr la mínima actividad de la enfermedad, según instrumentos validados de evaluación de actividad de Artritis Reumatoide.(3)

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el Metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs), siempre que no existan razones que lo contraindiquen. (4)

Los FARMEs de utilidad en el tratamiento de la Artritis Reumatoide son el Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida. Sin embargo, no todos ellos evitan la progresión del daño radiológico. (17)

Existe un porcentaje de personas, estimado entre 10 a 20%, que no responden al uso adecuado y en combinación de los FARMEs tradicionales. En estas personas la Artritis Reumatoide continúa produciendo dolor, inflamación, daño articular y deterioro en la calidad de vida, y constituyen el grupo candidato a tratamiento con agentes biológicos.

Los medicamentos biológicos son el resultado del avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la Artritis Reumatoide y la aplicación de biotecnología para el desarrollo de

terapias dirigidas específicamente contra moléculas involucradas en el proceso inflamatorio de la enfermedad. (5-11)

En Chile están disponibles para el tratamiento de Artritis Reumatoide los medicamentos biológicos de 1<sup>era</sup> línea Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept y Tocilizumab, y de 2<sup>da</sup> línea Rituximab. Actualmente no hay evidencia que muestre la mayor efectividad de algún agente biológico sobre otro, por lo que la selección de un medicamento biológico depende principalmente de los costos, frecuencia, perfil de seguridad de los fármacos y preferencia de las personas.

Este protocolo incluye el uso de 3 medicamentos biológicos de primera línea de uso subcutáneo (Etanercept, Abatacept y Adalimumab), y 1 medicamento biológico de segunda línea de infusión intravenosa (Rituximab); este último podrá ser usado como primera línea en casos justificados y previa validación por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador aprobador.

## **II. OBJETIVOS**

Estandarizar el uso de Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab en adultos con Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual.

## **III. ÁMBITO DE LA APLICACIÓN**

Dirigido a profesionales multidisciplinarios del equipo de salud que atienden adultos con artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual.

## **IV. POBLACIÓN OBJETIVO**

Adultos con artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual.

## V. DEFINICIONES

Para el diagnóstico y clasificación temprana de Artritis Reumatoide se recomienda utilizar los criterios de clasificación de EULAR/ACR definidos en 2010 (12). Una vez realizado el diagnóstico de Artritis Reumatoide, se debe realizar una evaluación de la actividad clínica y el daño que la enfermedad ha producido. Una de las escalas más utilizadas para medir la actividad de la enfermedad es la escala DAS 28 VHS (Disease Activity Score) (13,14). Ver Tabla 1.

**Tabla 1. Criterios de actividad según escala DAS 28 VHS**

Valor DAS 28	Actividad de la enfermedad
Mayor a 5,1	Actividad Alta
Entre 3,2 y 5,1	Actividad Moderada
Menor a 3,2	Actividad baja
Menor a 2,6	Remisión

**Artritis Reumatoide activa:** En este protocolo, se define como Artritis Reumatoide activa alguna de estas dos situaciones:

- a) DAS 28 VHS con 4 variables: > 5,1 en 2 evaluaciones (*Herramienta en línea disponible en inglés en: <http://www.das-score.nl>*). Se debe contar con dos evaluaciones con un mínimo de 30 días de diferencia y un máximo de 120 días, siendo la última evaluación máximo 30 días previos a subirlo a la plataforma.
- b) Persona que en 2 evaluaciones con un mínimo de 30 días de diferencia y un máximo de 120 días, y la última evaluación máximo 30 días previos a subirlo a la plataforma.
  - 6 ó más articulaciones dolorosas.
  - 3 ó más articulaciones hinchadas.
  - VHS > 30 mm/h.
  - Rigidez matutina que dure 45 minutos o más.

**Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual:** Se considera que la persona presenta Artritis Reumatoide refractaria al tratamiento habitual, cuando hay artritis activa, a pesar del uso adecuado de a lo menos 3 FARMES, incluyendo Metotrexato o Leflunomida, dados en dosis máximas por un período de tiempo de 6 meses, a menos que haya existido toxicidad o intolerancia documentada a esas dosis.

## VI. MANEJO CLÍNICO

La **garantía explícita de protección financiera**, para el tratamiento con medicamentos biológicos en adultos con Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual, comprende el tratamiento con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab.

La **garantía de oportunidad:** Personas con diagnóstico de artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual y en aquellas personas ya usuarias de medicamentos biológicos, hará uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab en un plazo de 60 días, una vez validada la indicación por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

**Continuidad**, de atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.

### Criterios de Inclusión

Para efectos de este protocolo, los medicamentos biológicos están indicados en adultos:

- 1) Con artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual que cumplan los siguientes requisitos:
  - Artritis reumatoide activa.
  - Sin respuesta clínica luego de 3 FARMES, incluyendo Metotrexato o Leflunomida, dados en dosis máximas por un período de tiempo de 6 meses.

- 2) **Para la continuidad de tratamientos** en personas ya usuarios de medicamentos biológicos antes de solicitar el ingreso a las garantías de la Ley 20.850, deberán:
- Cumplir con los mismos criterios de inclusión ya definidos, respaldados por los antecedentes clínicos previos a la indicación del tratamiento actual.
  - Documentar uso de la menos 3 FARMES previo a la solicitud, y estar usando alguno de los medicamentos garantizados en este protocolo.
  - Documentar respuesta adecuada al tratamiento biológico en uso, definido como alcanzar baja actividad o remisión de enfermedad.
  - En personas con AR de larga data, si el tratante considera que el fármaco ha sido eficaz, puede enviar los datos que fundamentan este juicio (DAS-28 previo y posteriores al inicio de la terapia), para validación de la solicitud por parte del Comité de expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

## VII. DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

### **Medicamentos biológicos de primera línea para el tratamiento de Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual.**

#### *Etanercept*

Proteína dimérica, desarrollada por tecnología de ADN recombinante, por la fusión del dominio de unión del ligando extracelular del receptor-2 del factor de necrosis tumoral y del dominio Fc de la IgG1 humana. Se une al factor de necrosis tumoral e inhibe la unión del factor con sus receptores celulares, reduciendo la producción de citoquinas pro inflamatoria.

**Dosis y vía de administración:** 50 mg / 1 ml, cada 7 días por vía subcutánea (SC).

**Instrucciones de administración:** Una dosis de 50 mg se puede administrar en una sola inyección subcutánea (SC) 50 mg, cada 7 días. Una dosis de 50 mg también se puede administrar en dos inyecciones subcutáneas (SC) de 25 mg, las inyecciones deberán aplicarse el mismo día o con 3 ó 4 días de diferencia.

**Contraindicaciones:** Etanercept no deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad al Etanercept o alguno de los excipientes de la fórmula. Contraindicado en pacientes con sepsis o riesgo de sepsis, no debiera indicarse en pacientes con infecciones activas severas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

**Instrucciones de preparación:** Las jeringas prellenadas de Etanercept están disponibles con dos niveles de dosis:

- 25 mg (0,51 ml de solución de Etanercept de 50 mg/ml).
- 50 mg (0,98 ml de solución de Etanercept de 50 mg/ml).

Cada jeringa precargada contiene una solución de Etanercept de 50 mg/ml con 1% de Sacarosa, 100 mM de Cloruro de Sodio, 25 mM. de Hidrocloruro de L-arginina y 25 mM. de Fosfato de Sodio. La solución de Etanercept es transparente, incolora, estéril y sin conservantes y su fórmula tiene un pH de  $6.3 \pm 0.2$ . También es suministrado por autoinyector automático que suministra la misma dosis por inyección.

### ***Abatacept***

Proteína de fusión desarrollada por tecnología de ADN recombinante que ejerce su efecto inhibiendo el mecanismo de coestimulación, resultando en una inhibición de la actividad en linfocitos T.

**Dosis y vía de administración:** 125 mg / 1 ml, cada 7 días por vía subcutánea (SC).

**Instrucciones de administración:** Se administra una dosis de 125 mg por vía subcutánea, cada 7 días.

La persona debe ser entrenada para autoadministración, conservación en casa y desecho en container para cortopunzantes rígido y sellado, que debe ser retornado para el retiro de la próxima entrega del medicamento. Las primeras 4 dosis deben ser presenciales. Si no es posible el uso en casa, la persona debe concurrir a administración en el centro. La enfermera o el médico tratante deben asegurar el entrenamiento.

**Contraindicaciones:** Abatacept no debe administrarse a personas con hipersensibilidad demostrada a Abatacept o a algunos de sus componentes.

**Instrucciones de preparación:** Estuche con 4 jeringas prellenadas de dosis única. Con guarda-aguja UltraSafe Passive, de 1 ml cada una. Cada jeringa prellenada de dosis única contiene 125 mg de Abatacept; excipientes: Fosfato de Sodio dibásico anhidro (0,838 mg), Fosfato de Sodio monobásico monohidrato (0,286 mg), poloxámero 188 (8,0 mg), Sacarosa (170 mg) y agua para uso inyectable c.s.p. 1ml. A diferencia de la formulación intravenosa, no tiene maltosa. Abatacept 125 mg es una solución estéril, sin preservante, transparente, entre incolora y amarillo pálido, con un pH de 6,8 a 7,4.

### ***Adalimumab***

Anticuerpo humano monoclonal que se une específicamente al alfa-TNF bloqueando su interacción con sus receptores celulares, inhibiendo la producción de citoquinas, reduciendo la inflamación y destrucción de tejidos.

**Dosis y vía de administración:** 40 mg como dosis única vía inyección subcutánea, cada 14 días.

**Instrucciones de administración:** 40 mg de Adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única vía inyección subcutánea, cada 14 días.

**Contraindicaciones:** Adalimumab no deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad al Adalimumab o alguno de los excipientes de la fórmula.

**Instrucciones de preparación:** Cada jeringa prellenada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de Adalimumab. Los componentes inactivos por cada 0,8 ml son 4,93 mg de Cloruro de Sodio; 0,69 mg de Fosfato Sódico monobásico dihidratado; 1,22 mg de Fosfato Sódico dibásico dihidratado; 0,24 mg de Citrato de Sodio; 1,04 mg de Ácido Cítrico monohidrato; 9,6 mg de Manitol; 0,8 mg de Polisorbato 80; Hidróxido de Sodio para ajuste de pH y agua para inyecciones. El envase considera una jeringa estéril para inyección vacía y dos toallitas impregnadas en alcohol, todo ello contenido en un blister. También es suministrado por autoinyector automático que suministra la misma dosis por inyección. Adalimumab 40 mg es una solución inyectable transparente que no contiene conservantes. Tiene un pH alrededor de 5,2.

El fracaso a un medicamento biológico de primera línea no excluye la posibilidad de respuesta a un agente biológico alternativo. En caso de no haber respuesta clínica a uno de los medicamentos biológicos (Etanercept, Abatacept o Adalimumab), este protocolo considera el cambio de fármaco a cualquiera de los medicamentos contemplados en él que aún no hayan sido recibidos por el paciente (Rituximab, Etanercept, Abatacept o Adalimumab).

Se considerará que no hay respuesta clínica a un fármaco cuando luego del uso apropiado del medicamento, por al menos 6 meses, no se alcanza una actividad baja o remisión de la enfermedad, según criterios DAS-28.



**Tabla 2. Respuesta clínica según reducción del valor de escala DAS 28**

Reducción de DAS 28 desde valor inicial	Respuesta clínica
Igual o mayor a 1,2	Respuesta clínica significativa
0,6 a 1,2	Respuesta clínica moderada
Menor a 0,6	Sin respuesta

### **Medicamento biológico de segunda línea para el tratamiento de Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual.**

#### ***Rituximab***

Anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20, el cual se expresa predominantemente en células B maduras, induciendo una muerte selectiva por apoptosis de linfocitos B.

**Dosis y vía de administración:** La dosis habitual es de 1.000 mg por infusión endovenosa, repetida a las 2 semanas. Sin embargo, se ha observado una efectividad similar con dosis baja de 500 mg.(15,16). Según criterio clínico, puede considerarse el empleo de una dosis de 500 mg por infusión endovenosa repetida a las 2 semanas, o en caso de retratamiento, el empleo de una sola dosis de 1.000 mg. El eventual requerimiento de una nueva infusión deberá guiarse según la respuesta clínica, entre 6 y 12 meses, y en un ningún caso antes de las 24 semanas.

**Instrucciones de administración:** Infusión intravenosa, con bomba de infusión. No debe ser administrado en el domicilio. Requiere de premedicación con Metilprednisolona 100 mg IV, Clorfenamina 10 mg IV y Paracetamol 1 g oral, 1 hora antes de la infusión. La primera dosis debe ser con una velocidad de 50 ml/h y las siguientes horas se incrementa la velocidad. La duración de la primera infusión no debe durar menos de 4 horas.

Requiere idealmente de hospitalización en la primera infusión o administración en una sala de infusión con experiencia en su empleo (Ej: unidad de quimioterapia ambulatoria). Se debe contar con supervisión médica, acceso a soporte vital y drogas vasoactivas. El manejo de los eventos secundarios a la infusión debe ser realizado por un médico.

**Contraindicaciones:** Rituximab no debe administrarse a personas con infección activa o inmunodeficiencia grave, hepatitis B activa o hipersensibilidad grave a Rituximab o a alguno de los excipientes.

Se debe monitorear de cerca a las personas con enfermedad cardíaca preexistente o a aquellas que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares. Los síntomas más frecuentes son cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia.

**Instrucciones de preparación:** es un líquido incoloro, límpido, estéril, sin conservantes y apirógeno, presentado en viales monodosis. Cada Vial contiene Rituximab 100 mg/10 ml ó 500 mg/50 ml. Excipientes: citrato sódico, polisorbato 80, cloruro sódico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para inyectables.

### **Requerimientos previos al inicio del tratamiento con medicamentos biológicos**

El tratamiento con medicamentos biológicos puede facilitar la aparición de infecciones serias o la reactivación de infecciones latentes, por lo que se requiere:

- Investigar la presencia de TBC activa o latente previo al uso de estos agentes, con la historia clínica, examen físico, radiografía de tórax y PPD. En los casos con TBC latente (PPD positivo > 5 mm con Radiografía de tórax negativa) se requiere la quimioprofilaxis con Isoniazida u otro antibiótico apropiado por 9 meses.
- Se requiere vacunación anti-neumocócica previa al inicio y anti-influenza anual durante la terapia con biológicos.

- Se requiere la determinación serológica de AcVIH, Ag de superficie más Ac.Anticore VHB y Ac.VHC previo al inicio de la terapia biológica.
- No se recomienda administrar vacunas con virus vivos durante la terapia.
- Se debe solicitar una radiografía de manos al inicio y a los 12 meses.

No se ha probado la seguridad fetal con terapias biológicas y están contraindicadas durante la gestación. Por lo tanto, se recomienda:

- Realizar test de embarazo antes de comenzar la terapia, si corresponde.
- Recomendar evitar embarazos durante la terapia y hasta después de 6 meses de suspendido el tratamiento.
- Usar al menos dos formas de control de embarazo en pareja (por ejemplo: anticonceptivos y métodos de barrera).
- Si la persona resultara embarazada, debe contactarse a la brevedad con su médico tratante y se recomienda suspender el medicamento biológico.
- No se ha establecido la seguridad de los medicamentos biológicos durante la lactancia.

## **VIII. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS**

La solicitud del tratamiento por parte del prestador será autorizada por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, el que realizará una evaluación técnica de los antecedentes clínicos de la persona. Para esta evaluación, dicho Comité requerirá la siguiente documentación:

- Formulario de "Solicitud de medicamentos biológicos para adultos con artritis refractaria a tratamiento habitual".
- Formulario de Confirmación Diagnóstica.

- Fotocopia de Cédula de Identidad.
- Exámenes Complementarios.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el reumatólogo que hace la solicitud y podrán ser objeto de auditoría por parte de la Superintendencia de Salud.

Las personas que postulen al uso de medicamentos biológicos deben ser informadas por su médico tratante de los posibles beneficios y efectos adversos de esta terapia. Asimismo, deben ser informados de la contraindicación de embarazo y lactancia durante su empleo.

La autorización de uso de terapias biológicas bajo este protocolo es exclusiva para la persona autorizada. Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

El Reumatólogo tratante podrá solicitar el cambio de terapia biológica entre los fármacos disponibles en el protocolo, adjuntando la información clínica que justifique el cambio según formulario adjunto.

## **IX. SEGUIMIENTO**

El seguimiento para continuación de uso de medicamentos biológicos para personas con Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual requiere evaluaciones clínicas de eficacia, seguridad, efectos adversos, capacidad funcional y laboratorio cada 3 meses, mientras dure el tratamiento. El seguimiento debe realizarse según los estándares del tratamiento con biológicos que convierte a la persona en inmunodeprimida.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico tratante e informado al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

El seguimiento incluye:

- Radiografía de ambas manos al inicio y luego de 1 año de tratamiento.
- DAS 28 VHS al inicio de la terapia y cada 3 meses.
- HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) al inicio de la terapia y cada 6 meses (Herramienta en línea disponible en inglés en <http://www.4s-dawn.com/HAQ/HAQ-DI.html>).
- Evaluación Global de Actividad (EVA) de la enfermedad por el médico tratante al inicio de la terapia y cada 3 meses.
- Monitoreo y registro de efectos adversos.
- Situación laboral.
- Evaluación de seguridad: hematología, pruebas de función hepática, función renal, evaluación clínica de TBC, infecciones y otras, de acuerdo al criterio del tratante.
- Adhesividad al tratamiento: número de dosis perdidas trimestralmente y la causa de ello.

El incumplimiento de estos controles y del reporte correspondiente al Comité de Expertos Clínicos del Prestado Aprobado será causal de suspensión de la terapia biológica.

El médico tratante de la institución acreditada para seguimiento deberá reportar todos los efectos adversos ocurridos con la terapia biológica según formulario definido. Los efectos adversos serios deberán ser notificados al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado a más tardar en las siguientes 48 horas hábiles de ocurridos.

## **X. REQUISITOS DE INFORMACIÓN**

En el siguiente apartado se señalan los requisitos de información para los formularios que deberán ser digitados de manera electrónica en el sistema informático dispuesto por FONASA para el seguimiento del proceso asistencial de la Ley 20.850, al cual podrá acceder a través de la página web de Fonasa <http://www.fonasa.cl>.

### **Requisitos de información para la etapa de Solicitud**

#### **Datos del paciente:**

- Antecedentes personales
- Antecedentes médicos

#### **Datos del prestador aprobado:**

- Datos de identificación del prestador

#### **Datos del médico tratante:**

- Antecedentes personales
- Antecedentes profesionales

#### **Evaluación clínica:**

- Fecha o año del diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR)
- Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 cumplidos
- Fecha de inicio de controles por AR en el establecimiento solicitante.
- Serología de AR: F. Reumatoide
- Fármacos previamente empleados en tratamiento de AR (Fármaco, dosis, tiempo de uso y causal de suspensión)
- Fármacos en uso actual para el tratamiento de AR (FARMES: Fármaco, dosis, tiempo en dosis) Excluir aquellos no considerados FARMES como Prednisona, naproxeno
- Actividad clínica: DAS 28 VHS (Últimas 2 evaluaciones separadas por al menos 1 mes y no más de 120 días). La última evaluación no debe exceder 30 días de antigüedad a la fecha de envío de la solicitud dl medicamento.

- Actividad clínica: N° Articulaciones dolorosas; N° Articulaciones inflamadas; VHS; Rigidez matinal, minutos.
- Riesgo de TBC latente (Antecedentes de TBC, Contacto TBC, Fecha y Resultado Rx de tórax, PPD o IGRA)
- Serología de infecciones virales (Fecha y resultado Ac VIH, Ag Superficie VHB, Ac Anticore total VHB, Ac VHC)
- Vacunaciones previas: Antigripal, antineumocócica, Otras.
- Peso / Talla / IMC
- Rx manos al inicio y al año de tratamiento.
- Comorbilidades
- Otros exámenes: Función hepática, función renal, hemograma, otros

### **Requisitos de información para la etapa de Confirmación**

#### **Datos del paciente:**

- Antecedentes personales
- Antecedentes médicos

#### **Datos del prestador aprobado:**

- Datos de identificación del prestador

#### **Datos del médico tratante:**

- Antecedentes personales
- Antecedentes profesionales

#### **Datos de la evaluación clínica:**

- Otros exámenes (sólo si son solicitados por el comité)

## **Requisitos de información para la etapa de Seguimiento**

### **Datos del paciente:**

- Antecedentes personales
- Antecedentes médicos

### **Datos del prestador aprobado:**

- Datos de identificación del prestador

### **Datos del médico tratante:**

- Antecedentes personales
- Antecedentes profesionales

### **Datos de la evaluación clínica. (Seguimiento cada 3 meses)**

- DAS28-VHS
- HAQ sólo cada 6 meses
- EVA Actividad de la AR evaluada por médico
- Reporte Eventos Adversos
- Rx Mano una vez al año
- Situación laboral
- Seguridad del tratamiento: hematología, pruebas de función hepática, renal, evaluación clínica de TBC, infecciones y otros datos según criterio del tratante
- Adhesividad al tratamiento: número de dosis perdidas y su causa.

### **Suspensión o cambio de medicamento**

- Fármaco al que postula
- Fármaco al que solicita cambio y por qué causa



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* octubre de 2003;17(5):729-52.
2. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* agosto de 2008;22(4):621-41.
3. Cardiel MH, Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR), Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* junio de 2006;45 Suppl 2:ii7-22.
4. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD000957.
5. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003785.
6. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD004525.
7. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005113.
8. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2004;63(9):1062-8.
9. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 17 de junio de 2004;350(25):2572-81.

10. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 20 de junio de 2006;144(12):865-76.
11. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 1 de julio de 2014;36(7):1074-86.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* septiembre de 2010;62(9):2569-81.
13. Home of the Disease activity score and DAS28 [Internet]. 2015 [citado 24 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.das-score.nl/das28/en/>
14. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2014;73(3):492-509.
15. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* octubre de 2015;34(10):1801-5.
16. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* febrero de 2014;66(2):228-35.
17. Association BM, Britain RPS of G. British National Formulary 59 March 2010. 59th Revised edition edition. London: Pharmaceutical Press; 2010. 1024 p.