

PROTOCOLO 2018
Tratamiento con Etanercept o Abatacept o
Adalimumab o Rituximab en adultos con Artritis
Reumatoide Activa Refractaria al Tratamiento Habitual.

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

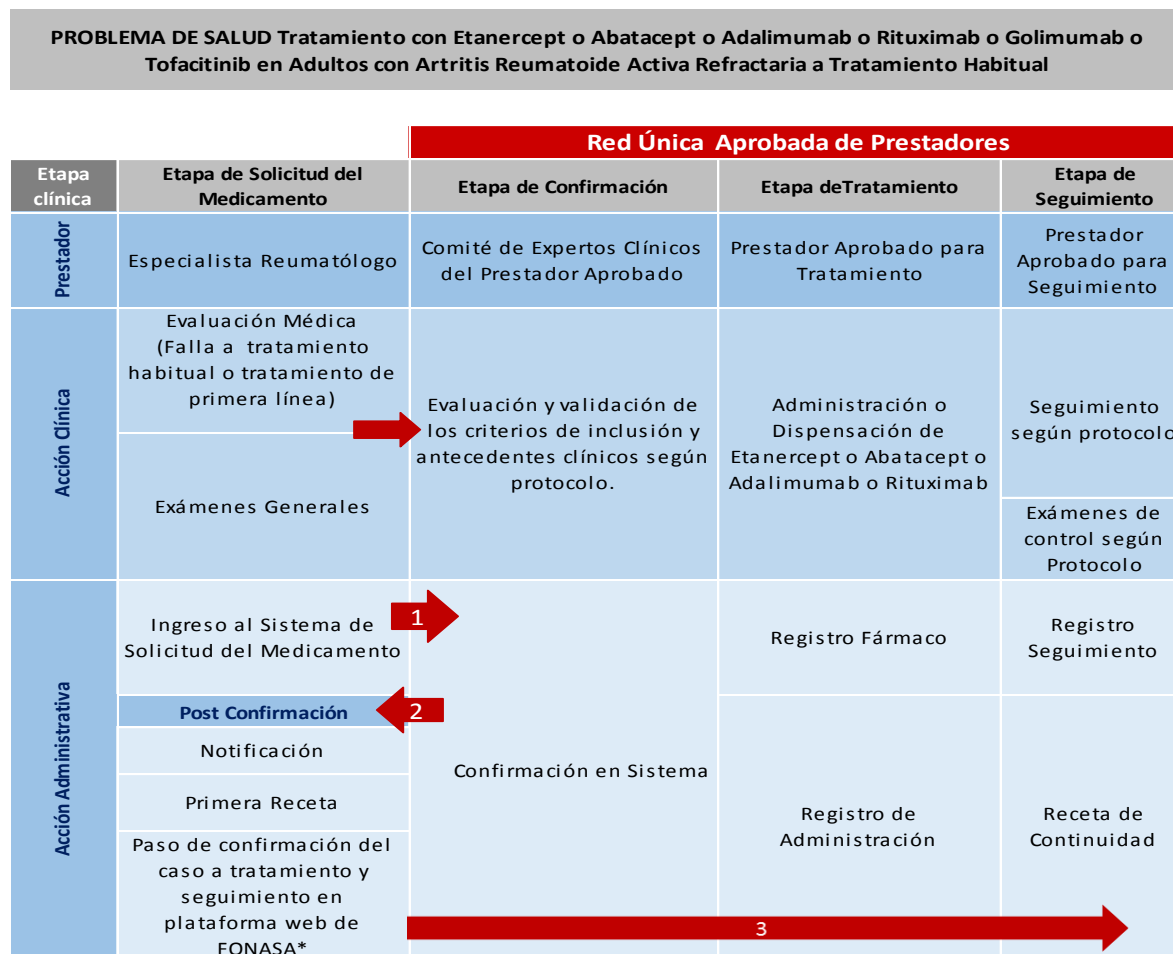
Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

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.

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN.....	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
ÁMBITO DE LA APLICACIÓN.....	8
POBLACIÓN OBJETIVO	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	9
MANEJO CLÍNICO.....	10
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO	17
REQUISITOS DE INFORMACIÓN	17
GRUPO ELABORADOR.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



Garantía Financiera:

- Tratamiento: Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab
 - Para los casos nuevos, el tratamiento se encuentra indicado para pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta al uso adecuado de a lo menos 3 fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), incluyendo metotrexato y/o leflunomida, administrados en dosis máximas por un período de tiempo de al menos 6 o más meses, salvo que haya existido toxicidad o intolerancia documentada a algunos de estos fármacos.
 - Para la continuidad de tratamientos en pacientes ya usuarios de medicamentos biológicos, se considerará la transición a los medicamentos cubiertos por el Fondo en las condiciones que se establecen en el protocolo correspondiente.

Garantía de Oportunidad:

- 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 establecido en el protocolo de esta condición de salud.

Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud para tratamiento con medicamentos biológicos, Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab, en adultos con artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual.

**Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la ley desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por FONASA, una vez que el caso haya sido confirmado por el comité de expertos clínicos.*

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley 20.850 se encuentra establecido en protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo vigentes 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, deben pasar por un Comité de Expertos¹ Clínicos del prestador aprobado² que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en los protocolos respectivos de cada patología.

La red de atención, para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- i. Solicitud del Medicamento**
- ii. Confirmación Diagnóstica**
- iii. Tratamiento**
- iv. Seguimiento**

Solicitud del medicamento

En personas con Artritis Reumatoide Activa Refractaria al tratamiento habitual que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, y deseen voluntariamente acceder a los beneficios de la Ley N° 20.850, será el médico tratante, especialista reumatólogo, 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. El comité podrá aprobar o rechazar las solicitudes, de acuerdo a los antecedentes clínicos presentados y criterios de inclusión establecidos en este protocolo.

El médico que genera la solicitud, será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de los fármacos Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab como terapia para la Artritis Reumatoide Activa Refractaria al tratamiento habitual por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, de

¹ Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

² Prestador Aprobado: 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.

acuerdo a los criterios establecidos en este protocolo. Este Comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

Una vez confirmado, el médico que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de beneficiario de la Ley y asignarán en conjunto el establecimiento dentro de la red de prestadores aprobados para el tratamiento y seguimiento, donde se emitirá la receta para el inicio de la terapia.

Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega o administración de las siguientes alternativas terapéuticas: fármacos Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab. Será entregado por un prestador aprobado, lo más cercano posible al domicilio del paciente.

Seguimiento

Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas, por lo que deberá ser cubierta por los seguros de salud acorde al plan de salud de cada beneficiario. Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de pacientes beneficiarios de la ley que se encuentran en establecimientos no aprobados para las etapas de tratamiento y seguimiento a la Red de Prestadores Aprobados.

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 evitar el daño, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar rápidamente la remisión clínica de la enfermedad y cuando no es posible, lograr la mínima actividad de la enfermedad, según instrumentos validados de evaluación de actividad de Artritis Reumatoide (3).

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.

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 (4-11). En Chile están disponibles para el tratamiento de Artritis Reumatoide Activa refractaria al tratamiento habitual, los medicamentos biológicos de 1^{era} línea: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept y Tocilizumab, además del Inhibidor de quinasa Janus: Tofacitinib; y de 2^{da} línea: Rituximab. Actualmente no hay evidencia que muestre la mayor efectividad de algún agente sobre otro, por lo que la selección de un medicamento biológico o inhibidor de quinasa depende principalmente de los costos, frecuencia, perfil de seguridad de los fármacos y preferencia de las personas.

Este protocolo incluye el uso de tres medicamentos biológicos de uso subcutáneo (Etanercept, Abatacept, y Adalimumab), y un medicamento biológico 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 Aprobado.

OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico y tratamiento farmacológico para la Artritis Reumatoide Activa Refractaria al tratamiento habitual.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el momento en el que se debe tomar la decisión de incorporar las alternativas terapéuticas con los medicamentos como Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab en adultos con Artritis Reumatoide Activa Refractaria a tratamiento habitual.
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el tratamiento y seguimiento de personas con Artritis Reumatoide Activa Refractaria a tratamiento habitual y que requieran terapia con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab.

ÁMBITO DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales multidisciplinarios del equipo de salud que atienden adultos con Artritis Reumatoide Activa refractaria a tratamiento habitual.

POBLACIÓN OBJETIVO

Adultos con artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Una de las líneas de tratamiento de la Artritis Reumatoide Activa en adultos, corresponde a medicamentos biológicos cuando esta patología se hace refractaria al tratamiento habitual. La terapia farmacológica que abordará este protocolo corresponde a las alternativas terapéuticas con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab.

- ***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 inflamatorias.

- ***Abatacept***

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

- ***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.

- ***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.

MANEJO CLÍNICO

Garantía de Protección Financiera

En personas con Artritis Reumatoide Refractaria a tratamiento habitual, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, se garantizará el tratamiento farmacológico con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab.

Garantía de oportunidad

En personas con diagnóstico de Artritis Reumatoide Refractaria a tratamiento habitual como en aquellas ya usuarias de medicamentos biológicos y que cumplan con los criterios establecidos en este protocolo, harán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab en un plazo no mayor a 60 días, una vez validada la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Confirmación Diagnóstica

Para el diagnóstico y clasificación temprana de Artritis Reumatoide se recomienda utilizar los criterios de clasificación de EULAR/ACR definidos en 2010 (6).

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 “Disease Activity Score” o DAS 28 VHS (Tabla 1) (7,8).

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

Como parte de la confirmación diagnóstica de Artritis Reumatoide Activa Refractaria a tratamiento habitual, para este protocolo, se deberán tomar en cuenta las siguientes definiciones:

- **Artritis Reumatoide Activa:** Se define de acuerdo a alguna de estas dos situaciones:
 - a. DAS 28 VHS con 4 variables: > 5,1 en 2 evaluaciones. Se debe contar con dos evaluaciones con un mínimo de 30 días de diferencia y un máximo de 120 días, siendo la última evaluación realizada no mayor a 30 días previos a subir el caso a la plataforma informática correspondiente.

- b. Persona que en dos evaluaciones, con un mínimo de 30 días de diferencia y un máximo de 120 días, siendo la última evaluación realizada no mayor a 30 días previos a subir el caso a la plataforma informática correspondiente. Esta evaluación debe dar como resultado:
- 6 o más articulaciones dolorosas.
 - 3 o más articulaciones hinchadas.
 - VHS > 30 mm/h.
 - Rigidez matutina que dure 45 minutos o más.
- **Artritis Reumatoide Activa Refractaria a Tratamiento Habitual:** Se considera que la persona presenta Artritis Reumatoide Activa 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.

Tratamiento

Para el tratamiento con las alternativas terapéuticas con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab, en personas con Artritis Reumatoide Activa Refractaria a tratamiento habitual, dada la posibilidad de facilitar la aparición de infecciones serias o la reactivación de infecciones latentes, es necesario considerar los siguientes requerimientos previos:

- Investigar la presencia de tuberculosis (TBC) activa o latente, a través de la historia clínica, examen físico, examen bacteriológico de esputo en sintomáticos respiratorios, radiografía de tórax, además del PPD o IGRA (Ensayo de liberación de Interferón Gamma). El resultado del PPD y las indicaciones de quimioprofilaxis en los casos de TBC latente, habiendo descartado TBC activa, se registrará según las “Normas Técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis” del “Programa Nacional de Control y eliminación de la tuberculosis”.
- Vacunación obligatoria anti-neumocócica previa al inicio.
- Vacunación anti-influenza anual según programa nacional de vacunación.
- Determinación serológica de Ac VIH, Antígeno de superficie más Ac. Anticore VHB y Ac.VHC.
- No se recomienda administrar vacunas con virus vivos durante la terapia.
- Radiografía de manos al inicio y a los 12 meses.
- Evaluar riesgo de infección por *Herpes zoster*.

No se ha probado la seguridad fetal con estas terapias y están contraindicadas durante la gestación, por lo que, 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.

- Si la persona resultara embarazada, debe contactarse a la brevedad con su médico del prestador aprobado, y se recomienda suspender el medicamento.
- No se ha establecido la seguridad de los medicamentos durante la lactancia.

Una vez aseguradas las consideraciones anteriores, el tratamiento garantizado para las personas con Artritis Reumatoide Activa Refractaria a tratamiento habitual con medicamentos que incluye:

- Etanercept, o
- Abatacept, o
- Adalimumab, o
- Rituximab

Con el siguiente esquema de tratamiento:

- ***Etanercept***
 - Dosis y vía de administración: 50 mg, cada 7 días, por vía subcutánea (SC).
 - Instrucciones de administración: Se administra una dosis de 50 mg en una sola inyección subcutánea (SC) 50 mg, cada 7 días o en dos inyecciones subcutáneas (SC) de 25 mg, pudiendo administrarse el mismo día o con 3 o 4 días de diferencia.
- ***Abatacept***
 - Dosis y vía de administración: 125 mg, cada 7 días por vía subcutánea (SC).
 - Instrucciones de administración: Se administra una dosis de 125 mg por vía subcutánea (SC), cada 7 días.
- ***Adalimumab***
 - Dosis y vía de administración: 40 mg, cada 14 días por vía subcutánea (SC).
 - Instrucciones de administración: Se administra una dosis de 40 mg en semanas alternas como dosis única vía inyección subcutánea, cada 14 días.
- ***Rituximab***
 - Dosis y vía de administración: 1.000 mg, repetida a las 2 semanas, por infusión endovenosa (EV). Sin embargo, se ha observado una efectividad similar con dosis baja de 500 mg.(10,11). 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 endovenosa (EV), administrada con bomba de infusión. No debe ser administrado en el domicilio. Requiere de premedicación con metilprednisolona 100mg (EV), clorfenamina 10 mg (EV) y paracetamol 1 g vía 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. 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. Se debe monitorear de cerca a las personas con enfermedad cardíaca preexistente o aquellas que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares.

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

Los establecimientos de salud en el caso de fármacos subcutáneos deberán exigir la devolución de las jeringas vacías al momento de despachar una nueva prescripción.

Criterios de Inclusión

Las alternativas terapéuticas con: Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab están indicados en el tratamiento de la Artritis Reumatoide Activa, refractaria a tratamiento habitual, según definición previa, debiendo cumplir los siguientes criterios de inclusión.

- 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.

Criterios de continuidad de tratamiento

Todas aquellas personas que al momento de solicitar el ingreso a las garantías de la Ley 20.850 que ya cuenten como parte de su tratamiento para la Artritis Reumatoide Activa Refractaria a tratamiento habitual, con medicamentos biológicos, deberán cumplir con los siguientes criterios de continuidad de tratamiento:

- Cumplir con los mismos criterios de inclusión ya definidos, respaldados por los antecedentes clínicos previos a la indicación del tratamiento actual.
- Documentar uso de al menos 3 FARMES previo a la solicitud, y estar usando alguno de los medicamentos garantizados en este protocolo.
- Documentar respuesta adecuada al tratamiento en uso, definido esto 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.

Criterios de cambio de fármaco en caso de ausencia de respuesta a tratamiento

- 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 o 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 y que estén considerados en este protocolo (Rituximab o Etanercept o Abatacept o Adalimumab).

Se considerara que no hay **respuesta clínica** a un fármaco cuando luego del uso apropiado del medicamento, por al menos 6 meses con 2 evaluaciones clínicas por reumatólogo, no alcanza una reducción de 0,6 en la diferencia de mediciones de DAS-28, según la tabla N°2; o no se alcanza una **actividad baja o remisión de la enfermedad** (menor a 3,2), según criterios DAS-28, según tabla N°1.

El cambio de medicamento deberá ser validado por el comité de expertos clínicos del prestador aprobado.

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

Criterios de suspensión

- Contraindicaciones a las alternativas terapéuticas garantizadas en este protocolo.

Seguimiento

El seguimiento para la continuación del uso de los medicamentos garantizados para personas con Artritis Reumatoide Activa Refractaria a tratamiento habitual, requiere de evaluaciones clínicas cada 3 meses los primeros 6 meses y luego semestral de eficacia, seguridad, reacciones adversas a medicamentos, capacidad funcional y laboratorio durante todo el tratamiento según esquema de seguimiento. En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversas a medicamentos según el formulario de notificación RAM del Instituto de Salud Pública (ISP) correspondiente, el cual se debe adjuntar al sistema informático del ISP y a la plataforma web del sistema informático dispuesto por FONASA para la ley Ricarte Soto. El médico tratante será el encargado de reportar esta información mediante el sistema establecido para este efecto. Las reacciones adversas **serias** a los medicamentos deberán ser notificadas al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado a más tardar en las siguientes 48 horas hábiles de ocurridos.

Este seguimiento debe ser realizado por el médico del prestador aprobado, bajo estándares de terapia biológica debido a la inmunosupresión que este tratamiento produce. Este esquema de seguimiento incluye:

Tabla 3. Periodicidad del seguimiento y evaluaciones requeridas.

Periodicidad	Evaluaciones Recomendadas
Inicio	Evaluación HAQ (Health Assesment Questionaire) Evaluación DAS 28 VHS al inicio de la terapia Radiografía de ambas manos Hematología Pruebas de función hepática Función renal Evaluación clínica de TBC Infecciones y otras, de acuerdo al criterio del tratante
Cada 3 meses	Evaluación DAS 28 VHS cada 3 meses los primeros 6 meses Hematología Pruebas de función hepática Función renal Evaluación clínica de TBC Infecciones y otras, de acuerdo al criterio del tratante.
Cada 6 meses	Evaluación HAQ Evaluación DAS 28 VHS
Anual	Radiografía de ambas manos

Además se debe efectuar:

- Monitoreo permanente de reacciones adversas a medicamentos y su registro cuando se presenten.
- Evaluación de la situación laboral, cada tres meses o según refiera el paciente.

Esta información deberá ser actualizada en los formularios de la plataforma web diseñadas para estos efectos.

El reumatólogo o médico internista tratante podrá solicitar, al Comité de Expertos Clínicos, el cambio de terapia biológica dentro de los garantizados en este protocolo (Etanercept o Abacetept, Adalimumab, Rituximab) adjuntando la información clínica que justifique el cambio en el formulario de seguimiento del caso clínico en el sistema informático dispuesto por Fonasa.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La validación de la indicación del tratamiento por parte del Comité de Expertos Clínicos del prestador aprobado, se hará en base a la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de “solicitud de medicamentos”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Solicitud de medicamentos.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

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

La autorización de uso de terapias biológicas bajo este protocolo, es exclusiva para la persona autorizada.

Las personas no podrán hacer uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios al sistema de protección financiera de la ley 20.850, se encuentran disponibles en el sistema informático dispuesto por Fonasa, <http://www.fonasa.cl>, cuya información solicitada para cada condición específica de salud, está acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

GRUPO ELABORADOR

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Elaborador

Viviana Maluje B.	Médico Reumatólogo Sociedad Chilena de Reumatología
Annelise Goecke S.	Médico Reumatólogo Sociedad Chilena de Reumatología
Cecilia Muñoz C.-B.	Médico- cirujano. Salubrista Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico. Jefe Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico. Jefa Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico Jefa Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA

Ximena Paredes	Químico Farmacéutico, Ph.D Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
----------------	--

Primera Edición. Noviembre. 2015

Grupo Elaborador

Carolina Mendoza	Cirujano Dentista Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Pamela Burdiles	Matrona Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Oscar Neira	Médico Reumatólogo. Hospital del Salvador. Representante de la Sociedad Chilena de Reumatología
Pedro Miranda	Médico Reumatólogo. Hospital San Juan de Dios Representante Sociedad Chilena de Reumatología
Francisco Ballesteros	Médico Reumatólogo. Hospital San Borja-Arriarán Representante Sociedad Chilena de Reumatología

Grupo Revisor

Dolores Tohá	Médico. Jefa. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Elisa Llach	Médico. Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Sidia Matus	Enfermera Departamento AUGE. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Dino Sepúlveda	Médico. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Oct 1;17(5):729–52.
2. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Aug 1;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*. 2006 Jun;45 Suppl 2:ii7-ii22.
4. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2018 Jan 2]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008341/full>
5. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2014 Jul 1;36(7):1074–86.
6. 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*. 2010 Sep;62(9):2569–81.
7. Home of the Disease activity score and DAS28 [Internet]. 2015 [cited 2015 Jul 24]. Available from: <http://www.das-score.nl/das28/en/>
8. 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*. 2014 Mar;73(3):492–509.
9. CDC. CDC | TB | Pruebas de detección de tuberculosis [Internet]. CDC; [cited 2018 Feb 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/testing/pruebas-de-detecci%C3%B3n-de-tuberculosis.htm>
10. 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*. 2015 Oct;34(10):1801–5.
11. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014 Feb;66(2):228–35.
12. Cohen, S., Cannella, A. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial biologic DMARD therapy - UpToDate [Internet]. Uptodate; 2017 [cited 2018 Jan 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-rheumatoid-arthritis-in-adults-resistant-to-initial-biologic-dmard-therapy?search=tofacitinib&source=search_result&selectedTitle=4~46&usage_type=default&display_rank=4