

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL TRATAMENTO COM BIOSSIMILARES

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL - TRATAMENTO COM BIOSSIMILARES

Autoria: Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
GEDIIB - Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil
Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBCP)

Participantes: Teixeira FV, Damiao AOMC, Vilela EG, Vieira A, Parente JM, Chebli JMF, Ambrogini Jr O, Saad-Hossne R, Miszputen SJ.

Elaboração Final: 11 de dezembro de 2017.

Descrição de método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Doença inflamatória intestinal**, **I** de indicador **Biossimilares** e **O** de desfecho **benefício ou dano**.

Através da elaboração de pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline - Pubmed. Foram recuperados 56 estudos, sendo que, após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 26 trabalhos foram selecionados para responder à dúvida clínica (**Anexo I**).

Dúvida Clínica:

Os biossimilares são eficazes e seguros, como os medicamentos de referência, na indução e manutenção da remissão em pacientes com Doença de Crohn (DC) ou Retocolite Ulcerativa (RCU)?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

O objetivo desta diretriz é fornecer recomendações, que possam auxiliar na tomada de decisão, frente a pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) em relação ao papel terapêutico (eficácia e segurança) dos biossimilares.

Conflito de interesse:

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

INTRODUÇÃO

Um biossimilar é um medicamento à base de proteína, desenvolvido a partir da tecnologia do DNA recombinante, e que tem uma estrutura molecular e propriedades biológicas muito semelhantes às do biofármaco original, que já tenha sido aprovado. A definição do *Food and Drug Administration* (FDA) deixa claro que um biossimilar é um produto biológico muito semelhante ao medicamento de referência, não obstante pequenas diferenças de componentes inativos, e que em termos de eficácia, segurança e pureza, quando comparado com o biofármaco original, não mostra diferença clinicamente significativa¹.

Os anticorpos monoclonais são moléculas complexas e, embora os biossimilares tenham a mesma sequência de aminoácidos, não são uma cópia exata do fármaco original, dependendo do processo de fabricação (p. ex. linhagem celular, condições de crescimento, processo de purificação e formulação), armazenagem e transporte. Isto pode repercutir em diferenças na glicosilação, fosforilação, sulfatação e outras modificações pós-traducionais, podendo afetar a eficácia e a imunogenicidade do fármaco^{2,3}.

EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS

1. QUAL O PAPEL (EFICÁCIA E SEGURANÇA) DOS BIOSSIMILARES NO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)?

Ainda existe experiência clínica limitada com o biossimilar na DII, tanto naqueles pacientes virgens de anti-TNF quanto naqueles que estavam em uso do infliximabe referência e migraram para o biossimilar CT-P13 (“switch, no-medical switch”). Os estudos, na maioria observacionais, avaliaram a eficácia e segurança do CT-P13 no tratamento das DII^{4,5,7-12,14-23}(B).^{6,13}(C).

Em um estudo retrospectivo multicêntrico observacional, incluíram pacientes com DC e RCU sem uso prévio de terapia com infliximabe e pacientes em uso de terapia com infliximabe que migraram (*switching*) para terapia com o biossimilar CT-P13. Os pacientes foram avaliados em diferentes momentos, em até um ano, utilizando os seguintes índices clínicos: índice de atividade da doença de Crohn (IADC) e o escore parcial de Mayo. O grupo de pacientes sem exposição prévia ao biológico composto de 32 pacientes com DC e 42 com RCU, obtiveram resposta clínica e remissão clínica em 85% e 58% na semana 8, 93% e 62% na semana 30 e em 95% e 60% na semana 54, respectivamente. Além disso, 58,3% dos pacientes com RCU alcançaram a cicatrização da mucosa na semana 8 e houve uma redução significativa da proteína C-reativa (PCR), até a semana 30 em ambos os grupos de pacientes. Após a migração do infliximabe para o biossimilar a eficácia do CT-P13 foi mantida em 92,6% e 66,7% dos pacientes com DC e RCU, respectivamente, por pelo menos 32 semanas. Nenhum evento adverso (EA) foi observado em pacientes com DC, enquanto que 11,8% dos pacientes com RCU, apresentaram EAs leves⁴(B).

Para avaliar a eficácia e segurança do CT-P13, um estudo incluiu pacientes com DC moderada/grave (n= 83), DC fistulizante (n = 12) e RCU moderada/grave (n= 78), que foram seguidos por 30 semanas após o início da terapia com este biossimilar. Um total de 60 pacientes migrou do original após um tempo mediano de 8,7 semanas, e 113 nunca haviam utilizado terapia biológica. Muitos pacientes já estavam em remissão clínica ou tinham atividade inflamatória leve, de acordo com o índice de atividade da doença (IADC < 220 ou escore parcial da Mayo < 6). Na DC, as taxas de resposta clínica nas semanas 14 e 30 foram 87,2% e 79,5%, e de remissão clínica, nos mesmos intervalos de tempo, foram 69,2% e 59%, respectivamente. Para a DC fistulizante, as taxas de resposta clínica e remissão clínica foram de 66,7% e 33,3% na semana 14 e 66,7% e 50% na semana 30, respectivamente. Em pacientes com RCU as taxas de resposta clínica e remissão clínica foram 75,5% e 49,1% na semana 14 e 72,2% e 37% na semana 30, respectivamente. Os EAs leves/moderados, relacionados ao tratamento, ocorreram em 10% dos pacientes, e houve cinco EAs graves (2 reações infusionais, 2 infecções e 1 dor abdominal)⁵(B).

A eficácia, segurança, perfil farmacocinético e imunogenicidade após mudança do infliximabe (pelo menos uma dose antes da troca) para o biossimilar CT-P13, em pacientes adultos com DII, foram avaliados em um estudo prospectivo observacional e em um único centro. O desfecho primário foi a alteração no índice clínico de *Harvey–Bradshaw* (HBI) para a DC e no índice simplificado de atividade da colite (*Simple Clinical Colitis Activity Index: SCCAI*) para a RCU, na semana 16. Foram incluídos 83 pacientes adultos com DII (57 DC, 24 RCU e 2 DII-não classificada [DII-NC]) e 78 completaram o seguimento de 16 semanas⁶(C).

A remissão clínica foi definida como HBI \leq 4 e SCCAI \leq 3; além disso, a avaliação da atividade da doença incluiu os níveis de PCR sérica e calprotectina fecal (CPF). Níveis de infliximabe e CT-P13 entre 3,0-7,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ foram considerados terapêuticos no estudo. A variação mediana da atividade da doença foi 0 na DC, RCU e DII-NC. Os níveis medianos de PCR e CPF não alteraram significativamente durante o período de seguimento. A concentração mínima mediana de CT-P13 aumentou de 3,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para 4,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ na semana 16 ($p = 0,010$). Dois pacientes desenvolveram anticorpo antidroga (AAD) detectável durante o acompanhamento e cinco pacientes interromperam o CT-P13. Não ocorreu nenhum evento adverso grave⁶(C).

Outro estudo prospectivo observacional e multicêntrico acompanhou 39 pacientes pediátricos com DII (32 DC e 7 RCU) que migraram da terapia com infliximabe para o CT-P13. O número médio de infusões do fármaco original antes de migrar para o biossimilar foi de 9,9 e 5,1 para o grupo DC e RCU, respectivamente. No grupo DC, 69% estavam em remissão no momento da mudança de medicamento e 31% tinham doença em atividade leve/moderada. Após duas infusões com CT-P13 os pacientes foram avaliados e verificou-se uma redução significativa do IADC pediátrico. Em um período médio de 8 meses, após a migração para a terapia com CT-P13, 88% dos pacientes com DC estavam em remissão clínica. Na RCU, quatro dos sete pacientes (57%) que continuaram recebendo CT-P13 estavam em remissão no final de 5 meses de seguimento. Os outros três interromperam o tratamento por causa de eventos adversos ou perda de resposta. No final do seguimento, no grupo de pacientes que continuou com a terapia biossimilar, 80% dos pacientes com DC e todos com RCU estavam em remissão. Em ambos os grupos de pacientes não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos leves esporádicos antes e após a mudança do fármaco⁷(B).

Um trabalho prospectivo, observacional e multicêntrico, avaliou a eficácia, segurança e imunogenicidade do CT-P13 no tratamento de indução da DC (n = 126) e da RCU (n = 84). Entre os pacientes com DC e RCU, 22% e 10%, respectivamente, receberam previamente terapia com infliximabe, mas não durante os últimos 12 meses. Após 14 semanas do início do tratamento, 81,4% dos pacientes com DC e 77,6% dos com RCU tiveram resposta clínica e 53,6% dos com DC e 58,6% dos com RCU alcançaram remissão clínica, avaliados pelo IADC, *Fistula Drainage Assessment* e escore parcial de Mayo. A taxa de remissão clínica foi significativamente maior no grupo de pacientes sem terapia prévia com infliximabe quando comparada à do grupo que fora tratado anteriormente. Entre os pacientes respondedores na semana 14, 67,2% dos com DC e 80% dos com RCU mantiveram a resposta clínica ao CT-P13 na semana 30, e 53,4% dos com DC e 68% dos com RCU estavam em remissão clínica. A remissão clínica livre de corticosteroide foi alcançada por 50% dos pacientes com DC e 56% dos com RCU, em até 30 semanas. Ademais, a resposta bioquímica, avaliada por meio dos níveis de PCR e da contagem de plaquetas, mostrou uma diminuição significativa, ocorrida do início do tratamento até a semana 14, em pacientes com DC e RCU. A positividade do AAD, no início do estudo, foi detectada em um número significativamente maior nos pacientes com tratamento anterior com infliximabe, em comparação com os que não utilizaram a medicação. Pacientes com exposição prévia ao infliximabe apresentaram tendência à redução na taxa de resposta e mais reações alérgicas. Reações infusionais e eventos adversos infecciosos graves ocorreram em cerca de 7% dos pacientes com DC e em 6% daqueles com RCU⁸(B).

A eficácia da terapia de indução com CT-P13 em pacientes com DC (n = 18) e RCU (n = 21) foi também avaliada em um estudo prospectivo, observacional e em centro único. Apenas 3 dos 39 pacientes com DII tinham sido tratados previamente com infliximabe. A eficácia do tratamento foi avaliada com os índices IADC e escore parcial da Mayo⁹(B).

Dezesseis pacientes com DC e 15 com RCU completaram a terapia de indução. Na semana 8, a maior parte dos pacientes beneficiou-se com o tratamento (14/16 [87,5%] dos pacientes com DC e 13/15 [86,7%] dos com RCU). A remissão clínica na semana 8 ocorreu em 50% (8/16) e 66,7% (10/15) dos pacientes com DC e RCU, respectivamente. A resposta clínica, por sua vez, foi obtida por 37,5% (6/16) e 20% (3/15) dos portadores de DC e RCU, respectivamente. Houve cicatrização da mucosa em 11 pacientes com RCU. Níveis séricos do fármaco e anticorpo antidroga (AAD) foram avaliados em 21 (13 DC; 8 RCU). Os níveis séricos de CT-P13 foram significativamente menores nos pacientes que desenvolveram AAD comparados com os que não os apresentaram (12,8 µg/mL vs 1,73 µg/mL, $p=0,005$). O nível sérico médio de CT-P13 na DC foi 16,6 µg/mL e 17,4 µg/mL nos pacientes que alcançaram remissão e resposta clínica, respectivamente ($p=0,47$). Por outro lado, o nível sérico foi 2,19 µg/mL em um paciente não respondedor com grave pioderma gangrenoso e que desenvolveu AAD. Na RCU, o nível sérico foi 4,2 µg/mL e 5,1 µg/mL nos pacientes que apresentaram remissão e resposta clínica, respectivamente ($p=0,23$). AAD foi detectado em um paciente não respondedor. Reações adversas incluíram artralgia leve em um paciente com DC, reação anafilática após a segunda infusão de CT-P13 em um paciente com RCU, com níveis elevados de AAD e tratado previamente com infliximabe de referência e necessidade de colectomia em um paciente com RCU⁹(B).

Um total de 78 pacientes com DII moderada/grave (46 DC e 32 RCU) foram consecutivamente recrutados em um trabalho prospectivo, observacional e em centro único, que avaliou a eficácia e segurança do CT-P13. Treze pacientes (28%) do grupo DC foram tratados anteriormente com infliximabe e 33 (72%) não usaram tal fármaco previamente. No grupo RCU, 16% migraram do infliximabe referência para o CT-P13 (ou tinham sido expostos anteriormente ao fármaco original) e 27 pacientes (84%) não tinham usado o infliximabe previamente¹⁰(B).

O desfecho primário foi definido como a remissão na semana 14, avaliada pelo Índice de Harvey-Bradshaw (HBI) ≤ 4 para DC ou o escore parcial da Mayo ≤ 2 para a RCU. Dos 72 pacientes para os quais os índices de atividade foram calculados na semana 14, 72% alcançaram remissão clínica. Houve remissão em 79% e 56% dos pacientes com DC e RCU, respectivamente. A redução dos níveis de marcadores inflamatórios, PCR e CPF, mostrou significância na comparação com os níveis iniciais, em ambos os grupos. A formação de anticorpo antidroga (AAD) e nível mínimo da droga de 0 $\mu\text{g/mL}$ (CT-P13) ocorreu em 8 pacientes (4 DC e 4 RCU), resultando na interrupção do tratamento em 7 pacientes. Todos os 8 pacientes receberam CT-P13 como monoterapia e três tinham sido previamente tratados com anti-TNF. Não houve eventos adversos inesperados relatados durante o estudo¹⁰(B).

A eficácia da terapia de indução com CT-P13 na cicatrização da mucosa, em pacientes com RCU (n= 63), foi avaliada em um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico. As indicações para o tratamento foram: doença aguda ou recidiva grave (38%) e doença crônica ativa ou refratária ao corticosteroide (62%). A retossigmoidoscopia foi realizada na semana 14, logo após o final da terapia de indução. A cicatrização da mucosa foi definida como subescore endoscópico da Mayo 0 ou 1. Na semana 14, o exame endoscópico mostrou cicatrização da mucosa em 60,3%, cicatrização da mucosa "livre de corticosteroides" em 47,6% e cicatrização completa da mucosa (Mayo 0) em 27%. Neste período, a resposta clínica e a remissão clínica "livre de corticosteroides" ocorreram em 82,5% e 47,6% dos pacientes, respectivamente. Os níveis séricos de CT-P13 foram significativamente maiores em pacientes que alcançaram cicatrização da mucosa ou cicatrização da mucosa livre de corticosteroides, do que em pacientes que não atingiram remissão endoscópica¹¹(B).

O AAD foi detectável na semana 14 em 7 pacientes que apresentavam uma concentração sérica da droga indetectável. Nenhum paciente com AAD positivo tinha recebido terapia prévia com infliximabe¹¹(B).

Um trabalho prospectivo, observacional e multicêntrico avaliou a resposta ao tratamento de indução com o CT-P13 em 52 pacientes com DII, sendo 30 com DC e 22 com RCU na semana 14. Nenhum paciente recebeu terapia prévia com infliximabe. A eficácia da terapia foi avaliada com os índices clínicos IADC e escore parcial da Mayo para pacientes com DC e RCU, respectivamente. Em pacientes com DC a remissão clínica foi obtida em 50% dos casos, e resposta parcial nos restantes 50%. Em pacientes com RCU a remissão clínica foi alcançada em 40,9% dos casos, a resposta clínica parcial em 54,5% e nenhuma resposta em 4,5%. Houve melhora significativa nos níveis séricos de PCR, até 14 semanas. Quatro complicações foram identificadas durante a terapia: trombose de membro inferior, herpes labial, pneumonia e reação alérgica¹²(B).

Outro estudo observacional publicado avaliou o uso do CT-P13 em 17 pacientes (DC=8 e RCU=9). Cerca de 50% dos pacientes tratados haviam previamente sido expostos ao infliximabe de referência. A atividade da DC foi avaliada por meio do IADC e na RCU utilizou-se o escore de Mayo. A resposta clínica na semana 8 foi observada em 50% dos pacientes com DC e em 55% daqueles com diagnóstico de RCU¹³(C).

Autores avaliaram a eficácia do CT-P13 em 29 pacientes com RCU. Onze (37,9%) apresentavam exposição prévia a outros anti-TNFs. A remissão clínica (escore de Mayo \leq 2) ocorreu em 78,5% dos pacientes na semana 24 e em 100% com 1 ano de acompanhamento. Não houve diferença significativa nas taxas de remissão entre pacientes virgens de infliximabe e aqueles que migraram do infliximabe de referência para o biossimilar¹⁴(B).

As taxas de resposta clínica foram 92,3% na semana 8 e em 100% na semana 36 e com 1 ano de acompanhamento. A cicatrização da mucosa foi observada em 85,7% dos pacientes na semana 24 e em 100% com 1 ano. Redução do corticosteroide foi alcançada por 92,3% dos pacientes na semana 8 e em 100% ao longo do acompanhamento por 1 ano. PCR e CPF caíram significativamente ao longo do acompanhamento. Eventos adversos relevantes não foram observados¹⁴(B).

Até a data da publicação dessa revisão, somente um estudo de fase III, randomizado e controlado, comparou infliximabe com o biossimilar CT-P13. O estudo mostrou que o CT-P13 não foi inferior ao infliximabe inovador no tratamento de pacientes com DC moderada-grave. O objetivo primário do estudo, publicado em forma de *abstract*, foi o de comparar a eficácia do biossimilar CT-P13 com a do infliximabe inovador na indução e manutenção da remissão clínica de portadores de DC virgens de tratamento com biológicos. Foram incluídos 220 pacientes. A resposta clínica foi avaliada pela redução de 70 pontos do IADC e a remissão clínica por um IADC inferior a 150 pontos. Na semana 6, a taxa de resposta foi semelhante nos 2 grupos (CT-P13, 71,4% vs IFX, 75,2% p=0,56). A remissão clínica também foi comparável entre o grupo tratado com CT-P13 (42,9%) versus o grupo tratado com IFX (44,6%), p=0,83. Outrossim, as taxas de eventos adversos foram semelhantes nos 2 grupos (CT-P13, 30,6% vs. IFX, 35,8%), bem como as taxas de reações infusionais (CT-P13, 2,7% vs. IFX, 1,8%). Os autores concluíram que pacientes com DC moderada-grave, virgens de anti-TNF, tratados com CT-P13, apresentaram taxas de resposta e remissão clínica, bem como de eventos adversos, semelhantes às verificadas nos pacientes tratados com o infliximabe de referência¹⁵(B).

2. QUAL O PAPEL (EFICÁCIA E SEGURANÇA) DA TROCA (SWITCH) DO INFLIXIMABE DE REFERÊNCIA PELO BIOSSIMILAR DO INFLIXIMABE (CT-P13) NO TRATAMENTO DA DII?

Em um estudo observacional, 193 pacientes tratados com CT-P13, desses, 38,3% receberam o tratamento em substituição ao tratamento com IFX inovador. Após a troca, a remissão clínica ficou inalterada na maioria dos pacientes: semana 0 antes da troca, remissão clínica em 72,2% versus 77,8% 56 semanas após a troca. Além disso, não se observou alteração nos níveis de PCR: antes da troca, $4,3 \pm 8,0$ versus $3,3 \pm 3,8$ mg/L após a troca. Somado a isso, também não foram observadas alterações nos níveis de ADA: positivo antes da troca, 9,5% versus 6,0% após a troca, $p=0,54$ ¹⁶(B).

A possibilidade de troca do infliximabe inovador pelo biossimilar (CT-P13) também foi avaliada em um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico, denominado PROSIT-BIO (*Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar*). Este estudo observacional que, até o presente, constitui a maior série publicada de casos tratados com CT-P13, incluiu 547 pacientes (DC=313 e RCU=234). Destes, 311 pacientes não tinham feito uso prévio de anti-TNF (grupo A), 139 haviam sido expostos a um ou mais anti-TNFs (grupo B; 34 IFX, 105 adalimumabe e 03 golimumabe). Neste grupo B, os agentes anti-TNF foram suspensos por qualquer motivo, que não intolerância, 6 a 23 meses antes do início do CT-P13 (perda de resposta [63%] e eventos adversos [23%] foram os principais motivos de interrupção da medicação). O grupo C foi constituído de 97 pacientes que migraram do infliximabe de referência para o CT-P13 após média de 18 ± 14 infusões¹⁷(B).

Em relação à indicação do biossimilar, ela ocorreu por doença cronicamente ativa ou moderada-grave na maior parte dos casos. O tempo médio de acompanhamento foi $4,3 \pm 2,8$ meses (2,0 – 6,6). Após 2.061 infusões, foram reportados 66 eventos adversos considerados sérios (12,1%), 38 (6,9%) deles do tipo reação infusional. O CT-P13 precisou ser suspenso em 29 casos (5,3%) por conta de reações infusionais graves (8 no grupo A, 19 no grupo B e 2 no grupo C) e em outros 16 pacientes (2,9%) em virtude de efeitos adversos graves como lesões cutâneas (7), infecções (4), ataque isquêmico transitório (1), artralgia (1), cefaleia (1), cirurgia para fístula perianal (1) e falta de acesso venoso (1). As reações infusionais foram significativamente mais frequentes em pacientes pré-expostos ao infliximabe de referência do que aos outros anti-TNFs. A eficácia do biossimilar foi avaliada em 434 pacientes que receberam tratamento por pelo menos 8 semanas: 35 pacientes apresentaram falência primária (8,1%). A perda de resposta entre os respondedores da semana 8 (n=399) foi 18,6% (74/399). A probabilidade de responder ao biossimilar nas semanas 8, 16 e 24 foram: grupo A- semana 8, 95,7%; semana 16, 86,4%; semana 24, 73,7%; grupo B – semana 8, 97,2%; semana 16, 82,5%; semana 24, 62,6%; grupo C – semana 8, 94,5%; semana 16, 90,8%; semana 24, 78,9% (p=0,64). Em 44 pacientes (11%, 44/399) o tratamento foi suspenso apesar da otimização em 53 de 74 pacientes com perda de resposta. Ao final do acompanhamento, somente 6% dos pacientes ainda permaneciam com corticosteroide em baixas doses¹⁷(B).

Um estudo espanhol avaliou o uso do CT-P13 no tratamento de 120 pacientes com DII (DC=80 e RCU=40), sendo que mais de 80% deles estavam em tratamento com infliximabe inovador. Três e seis meses após a troca pelo CT-P13, 87,5% e 83,9% dos pacientes com DC que estavam em remissão no momento da troca permaneceram em remissão, respectivamente¹⁸(B).

Nos pacientes com DC virgens de tratamento com anti-TNF, 66,7% e 50% alcançaram remissão clínica, 3 e 6 meses, respectivamente. Nos pacientes com RCU, 3 e 6 meses após a troca, 92% e 91,3% dos pacientes que estavam em remissão no momento da troca, mantiveram a remissão, respectivamente. Nos pacientes com RCU virgens de anti-TNF, as taxas de remissão foram 44,4% e 66,7% com 3 e 6 meses, respectivamente. Eventos adversos ocorreram em 7,5% dos pacientes durante os 6 meses de acompanhamento¹⁸(B).

Esse mesmo grupo publicou recentemente o resultado das taxas de remissão clínica, 12 meses após a troca do IFX inovador pelo CT-P13. Foram incluídos 98 pacientes com DII (DC=67 e RCU=31). Dos pacientes com DC no momento da inclusão (antes da troca), 83,6% estavam em remissão. Ao final de 12 meses de tratamento com CT-P13, 62,7% mantiveram a remissão clínica (com base no HBI). Houve redução significativa no HBI em 12 meses ($p=0,007$), porém, não houve alteração significativa na PCR ($p=0,364$). Entre os portadores de RCU, 80,6% estavam em remissão antes da troca. Decorridos 12 meses, 65,3% mantiveram remissão (com base no escore parcial de Mayo). Não houve mudança significativa no escore parcial de Mayo ($p=0,058$) e nem na PCR ($p=0,329$) em 12 meses. Eventos adversos sérios foram reportados por 11 pacientes (11,2%)¹⁹(B).

Na Noruega, avaliaram a eficácia e presença de efeitos adversos em 143 pacientes com DII (DC=99 e RCU=44) após a troca do IFX inovador pelo biossimilar CT-P13. A remissão clínica foi definida pelo $HBI \leq 4$ para DC e pelo escore de Mayo parcial < 2 . Um total de 87% dos pacientes com DC e 88% daqueles com RCU estavam em remissão antes da troca pelo biossimilar²⁰(B).

As taxas de remissão após 6 meses foram de 81% para a DC e 95% para a RCU. Não se evidenciou aumento nas taxas de efeitos colaterais e de reações infusionais após a troca. Ademais, o nível sérico de PCR e de calprotectina fecal permaneceram inalterados nos pacientes submetidos à troca do inovador pelo biossimilar²⁰(B).

No Reino Unido, 143 pacientes com DII (DC=118, RCU= 23 e DII não classificada=2) foram avaliados após a troca do IFX inovador pelo biossimilar CT-P13. Foi constituído um programa de treinamento para preparar os pacientes antes da realização da troca. Além da avaliação clínica e laboratorial após a troca, uma análise foi realizada com objetivo de avaliar o impacto econômico com a compra do biossimilar. A avaliação clínica foi baseada em um questionário/escore com análise visual analógica: IBD-Control PROM (*Patient-Reported Outcome Measures*). A média de pontos do questionário-escala PROM foi de 11 antes da troca para o CT-P13 e teve um aumento para 14 pontos após a 3ª dose, $p=0,041$. Não houve diferença na escala analógica visual de sintomas: antes, 72,5 vs após a troca (na terceira dose), 72,4; $p=0,65$. Os efeitos adversos e reações infusionais foram semelhantes antes e depois da troca pelo biossimilar. Os autores observaram uma substancial economia com o uso do biossimilar (40.000 a 60.000 libras/mês). O montante economizado foi empregado em melhorias no programa de troca e nos cuidados dos pacientes com DII²¹(B).

Um outro estudo avaliou a eficácia e a segurança de efetuar a troca do IFX inovador pelo biossimilar CT-P13 em pacientes com DII. Foram incluídos 83 pacientes (DC=57, RCU=24 e DII não classificada=2). O objetivo principal do estudo foi avaliar a atividade da doença 16 semanas após a troca pelo biossimilar, por meio do HBI para a DC e pelo Índice Simplificado de Atividade da Colite (SCCAI) para a RCU²²(B).

Antes da troca, a média do HBI nos pacientes com DC foi 3 (faixa de 0 a 23) e a média do SCCAI foi 1,5 (faixa 0 a 11) para aqueles com RCU. Após 16 semanas, não se observou diferença significativa entre os escores: HBI = 3 (faixa de 0-11), $p=0,409$ e SCCAI = 2 (faixa de 0 a 8) com $p=0,169^{22}$ (**B**).

O estudo *NOR-SWITCH* realizado na Noruega, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da troca do infliximabe pelo biossimilar CT-P13, em pacientes com doenças imunomediadas (DC, RCU, artrite reumatoide, psoríase e artrite psoriásica). Foram incluídos 481 pacientes que estavam em remissão clínica em uso de infliximabe por pelo menos 6 meses. Os pacientes foram seguidos por 52 semanas. Desses pacientes incluídos, 241 foram randomizados para o grupo que manteve o uso do infliximabe por 6 meses e os demais (240 pacientes), foram alocados no grupo que recebeu o CT-P13. Após 1 ano de tratamento, a piora da doença foi observada em 26,2% dos pacientes tratados com o infliximabe e 29,2% dos que trocaram para o biossimilar. Os autores concluíram que a troca do infliximabe pelo biossimilar foi *não inferior* à manutenção do infliximabe²³(**B**). Todavia, nesse estudo foram incluídos pacientes com múltiplas doenças imunomediadas e o resultado obtido é a somatória de todas as taxas de piora clínica. Apesar do estudo não ter poder para avaliar cada doença individualmente, no grupo de pacientes com diagnóstico de DC, foi observada piora da doença em 36,5% daqueles tratados com o CT-P13 vs 21,2% daqueles que receberam somente infliximabe²³(**B**). O *NOR-SWITCH* tem algumas fortalezas e fraquezas que merecem ser apontados nessa revisão. Não resta dúvida de que a principal fortaleza é o fato de se tratar de um estudo de não inferioridade, randomizado, duplo-cego e controlado. Por outro lado, suas principais fraquezas são o fato do estudo não ter poder de não-inferioridade para cada indicação estudada, a margem de 15% pode ser inadequada e os critérios de avaliação da piora da DII são somente clínicos, sem nenhum dado endoscópico^{24,25}(**D**).

3. É POSSÍVEL MÚLTIPLAS TROCAS DO MEDICAMENTO REFERÊNCIA PELO BIOSSIMILAR E O RETORNO PARA O FÁRMACO REFERÊNCIA, MANTENDO-SE O MESMO PERFIL DE SEGURANÇA E EFICÁCIA?

Parece que uma única troca do infliximabe pelo biossimilar CT P-13 é segura e eficaz em médio prazo, não havendo dados de seguimento superior a 3 anos. No entanto, uma questão precisa ainda ser respondida. Essas múltiplas trocas são denominadas *alternância*²⁵(D). A preocupação com a alternância deve-se ao fato de que a cada troca efetuada, vários epitopos diferentes podem ser expostos, visto que os biossimilares não são totalmente iguais aos fármacos de referência. Com isso o sistema imunológico pode desencadear uma resposta com a formação de anticorpos neutralizantes ou associados diretamente aos efeitos colaterais da droga. Portanto, a alternância pode estar relacionada à diminuição da eficácia e da segurança do tratamento²⁵(D).

RECOMENDAÇÕES

O biossimilar do infliximabe CT-P13 é eficaz e seguro na indução da resposta e da remissão clínica na DC em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. **(B)**

O biossimilar do infliximabe CT-P13 é eficaz e seguro na indução da resposta e da remissão clínica na RCU em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF e naqueles com exposição prévia. Todavia, não há estudos randomizados que avaliem o CT-P13 na indicação de RCU. **(C)**

Há evidências de que o monitoramento de pacientes na DII, incluindo os níveis da droga e do anticorpo antidroga, não mostrou diferença entre o medicamento biossimilar e o original. **(B)**

Uma única troca (single switch) do IFX para biossimilar parece ser segura e eficaz. **(B)**

A alternância entre o infliximabe e o biossimilar (e vice-versa) ainda não foi devidamente avaliada, portanto, não deve ser recomendada. **(B)**

Trabalhos de longo prazo com uso de biossimilar ainda são necessários para monitorar eventos adversos em vigilância pós-marketing. **(B)**

REFERÊNCIAS

1. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference protein product. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/ UCM291134.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance/Regulatory%20Information/Guidances/UCM291134.pdf). Published 2012. Accessed May 21, 2014.
2. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 405–17.
3. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 310–2.
4. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:1705-12. PMID: 25974251.
5. Park SH, Kim YH, Lee JH, Kwon HJ, Lee SH, Park DI et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 Suppl 1:35-44. PMID: 26395533.
6. Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ, Boshuizen RS, van Esch AA, Drenth JP et al. Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *J Crohn's Colitis*. 2016; 10(11): 1287-93.
7. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohn's Colitis*. 2016; 10:127-32.
8. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis* 2016; 10:133-40.

9. Farkas K, Rutka M, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á et al. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15:1257-62.
10. Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 Suppl 1:45-52.
11. Farkas K, Rutka M, Golovics PA, Végh Z, Lovász BD, Nyári T et al. Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis* 2016; 10(11): 1273-8.
12. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, Hajer J, Drastich P, Wohl P et al. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 22:1-7.
13. Kang YS, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW. Clinical Experience of the Use of CT-P13, a Biosimilar to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *Dig Dis Sci* 2015;60(4):951-6.
14. Tursi A, Allegretta L, Chiri S, Della Valle N, Elisei W, Forti G, Lorenzetti R, Mocci G et al. Effectiveness and safety of Infliximab biosimilar CT-P13 in treating ulcerative colitis: a real-life experience in ibd primary centers. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63 (4): 313-8.
15. Kim YH, Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, Salamon A, Fishman S, Levchenko O, Cheon JH, Scribano ML, Mateescu R-B, Lee KM, Eun CS, Lee SJ, Lee SY. Phase III randomised, double-blind, controlled trial to compare biosimilar infliximab (CT-P13) with innovator infliximab in patients with active Crohn's disease: early efficacy and safety results. *J Crohn's Colitis* 2017; 11 (suppl 1): S62.
16. Kolar M, Duricova D, Bortlik M, Hrubá V, Machkova N, Mitrova K, et al. Infliximab biosimilar (Remsima) in therapy of inflammatory bowel disease patients: experience from one tertiary inflammatory bowel diseases center. *Dig Dis* 2017;35:91-100.
17. Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, et al. The PROSIT-BIO Cohort.: a prospective observational study of patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab biosimilar. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 233-43.

- 18.** Argüelles-Arias F, Veloz MFG, Amarillo RP, Vilches-Arenas A, Laria LC, Pérez BM, Chaaro D, et al. Effectiveness and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with inflammatory bowel disease in real life at 6 months. *Dig Dis Sci* 2017; 62(5):1305-12.
- 19.** Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Chaaro Benallal D, Benítez Roldán A, Merino V, Ramirez G, Calleja-Hernández MA, Caunedo Álvarez A, Romero Gómez M. Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29(11): 1290-5.
- 20.** Buer LC, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, Høivik ML. Switching from Remicade® to Remsima® is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *J Crohn's Colitis* 2017;11(3):297-304
- 21.** Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M et al. Biosimilar Infliximab in inflammatory bowel disease: outcomes of a managed switching programme. *J Crohn's Colitis* 2017; 11(6): 690-6.
- 22.** Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ, Boshuizen RS, van Esch AA, Drenth JP, Hoentjen F. Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *J Crohn's Colitis* 2016; 10(11): 1287-93.
- 23.** Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KE, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK. Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: results from the 52-week randomized NOR-SWITCH trial. *Lancet* 2017; 389 (10086): 2304-16.
- 24.** Danese S, Peyrin-Biroulet L. IBD: To switch or not to switch: that is the biosimilar question. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(9): 508-509.
- 25.** Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilar. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16(12): 1445-53.
- 26.** Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.
- 27.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Pergunta Estruturada

P – Doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite ulcerativa)
--

I – biossimilares

C – medicamento de referência

O – benefício ou dano

2. Estratégia de Busca de Evidência

2.1. PubMed-Medline

#1 - ((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative) OR (Crohn Disease))

#2 - (Antibodies, Monoclonal OR Antibodies, Monoclonal, Humanized OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR anti-TNF OR Infliximab OR CT-P13 OR Adalimumab OR Golimumab OR Vedolizumab OR Integrins)

#3 - (Biosimilar Pharmaceuticals OR Therapeutic Equivalency OR Biosimilar*)

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 56 / (em 29/05/2016)

((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative) OR (Crohn Disease)) AND (Antibodies, Monoclonal OR Antibodies, Monoclonal, Humanized OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR anti-TNF OR Infliximab OR CT-P13 OR Adalimumab OR Golimumab OR Vedolizumab OR Integrins) AND (Biosimilar Pharmaceuticals OR Therapeutic Equivalency OR Biosimilar)*

3. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da eficácia e dano do uso dos biossimilares no tratamento da DII seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed, Central e Lilacs via BVS, EMBASE e CINAHL via EBSCO. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

O número de trabalhos recuperados após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram 25 no total.

4. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

4.1. Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas e trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Não foram recuperados ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais que avaliaram o uso de biossimilares na Doença de Crohn (DC) ou na Retocolite Ulcerativa (RCU), até 10/03/2017. Portanto, foram incluídos apenas estudos observacionais não controlados e observações clínicas não sistematizadas.

4.2. Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

4.3. Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

5. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos em dados absolutos e porcentagens. (tabela 1).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem

Tabela 1 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford²⁶, e da utilização do sistema GRADE²⁷.

7. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES