

NOTA TÉCNICA 655/2019  
POSICIONAMENTO DO GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL DO BRASIL SOBRE ETANERCEPTO E USO DE BIOLÓGICOS

**Diretoria 2019/2020**

**Rogério Saad-Hossne**  
Presidente

**Eduardo Garcia Vilela**  
Vice-Presidente

**Ligia Yukie Sasaki**  
Secretária Geral

**Genoile Oliveira  
Santana**  
Secretária Adjunta

**José Miguel Luz Parente**  
Tesoureiro

**Antônio Carlos S.  
Moraes**  
Tesoureiro Adjunto

O Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB) vem expor seu apoio incondicional ao posicionamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia publicada em 03/10/2019 acerca da Nota Técnica 655/2019 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS divulgada pelo Ministério da Saúde (MS) em 12/09/2019 que trata sobre a disponibilização do medicamento etanercept 50 mg/ml injetável no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Tal nota técnica promove a “troca não-médica” de um medicamento biológico por outro em nível de farmácia de dispensação. Esta troca ou “substituição” ocorre sem uma razão clínica (por exemplo, perda de resposta, intolerância ou efeito adverso) de um biológico originador (medicamento referência) por um medicamento biossimilar, de maneira automática, sem o conhecimento e/ou anuência do médico prescritor ou mesmo do paciente.

Considerando que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS para o tratamento da doença de Crohn inclui medicamentos biológicos (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol) e que algumas destas moléculas já possuem vários biossimilares em fase de desenvolvimento ou até mesmo prestes a serem comercializados em nosso país. Nós, especialistas no tratamento de doenças inflamatórias intestinais representados pelo GEDIIB, demonstramos preocupação quanto à decisão do MS em realizar troca não médica de medicamentos biológicos, visto que a mesma conduta pode futuramente afetar a dispensação de medicamentos biológicos no âmbito das DII.

A experiência com biossimilares no Brasil ainda é limitada, tendo em vista que CT-P13, o primeiro biossimilar aprovado para o tratamento de doenças imunomediadas como a Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU), começou a ser comercializado apenas recentemente (2013 na Europa e em 2015 no Brasil).<sup>1,2</sup> Os ensaios clínicos randomizados comparando biológicos referência e biossimilares na DII em uma população virgem de biológicos são escassos na literatura. Ainda mais escassos são os estudos que avaliaram a troca de um biológico referência por um biossimilar. A maioria dos dados disponíveis sobre a troca de referência por um biossimilar na DII são baseados em estudos observacionais de centros europeus que descreveram uma experiência de vida real.<sup>3,4,5</sup>

No Brasil, o CT-P13 (conhecido pelo nome comercial de REMSIMA®), que é produzido a partir do infliximabe referência (REMICADE®, Janssen) foi aprovado em 2015 e é comercializado em nosso país deste então. O biossimilar do adalimumabe referência (HUMIRA®, Abbvie) foi aprovado pela ANVISA com o nome comercial de AMGEVITA®. Recentemente, outro biossimilar do infliximabe (nome comercial RENFLEXIS®) também foi aprovado. Todavia, essas últimas

moléculas, apesar de aprovadas pela ANVISA, ainda não se encontram disponíveis para comercialização em nosso país.<sup>2,6,7</sup>

Recentemente, tem sido reportado na literatura taxas significativas de interrupção ou descontinuação do tratamento após uma troca não médica. Um estudo conduzido pela IQVIA analisou aproximadamente 60% das prescrições de infliximabe e etanercept com reembolso de seguros de saúde na Alemanha (dados colhidos até junho 2018) indicados para o tratamento de doenças imunomediadas. Em um espaço de 1 ano, as taxas de abandono do tratamento após a substituição pelo biossimilar e posterior reinício da terapia com o biológico original (*switching back*), foi de quase 35%. É motivo de debate a causa dessa descontinuação. Alguns autores acreditam que taxas de descontinuação acima do esperado podem ser atribuíveis a um “efeito nocebo”, ou seja, a percepção negativa pelo paciente quanto à piora clínica da doença após a troca, mesmo que todas as provas inflamatórias estejam normais. Embora, até então, comumente não quantificado ou pouco relatado, o efeito nocebo pode estar associada à troca não-médica. Poucos estudos avaliaram o impacto do efeito nocebo após a troca entre biológico referência e biossimilar. O estudo de Boone e colaboradores em 2018 observou uma taxa geral de 12% de efeito nocebo após a troca. Não se constatou diferença significativa entre pacientes com DII e pacientes reumatológicos.<sup>9</sup> Existe evidência científica que antes da troca não médica ser implementada tanto o médico quanto o paciente deveriam receber informações consistentes quanto à eficácia e segurança do medicamento.

A informação é fundamental para se implementar um programa de substituição de medicamentos por causas não médicas. Nesse cenário, a equipe de enfermagem é indispensável. A Organização de enfermeiros da sociedade europeia de DII (N-ECCO) tem debatido que a escolha de uma terapia biológica ou biossimilar poderia ser facilitada pelos enfermeiros especializados em DII (IBD nurses). Por meio de reuniões com pacientes e familiares tais profissionais poderiam ajudar a compreensão dos pacientes sobre biossimilares e com isso reduzir o impacto negativo que a falta de informação pode trazer nesse contexto.<sup>10,11</sup> O *managed switching programme* desenvolvido no Departamento de Gastreenterologia do Southampton General Hospital em South Hampton, Reino Unido é o exemplo de que a informação e a concordância de todos envolvidos (médicos, enfermeiros, gestores, farmacêuticos, pacientes, familiares) podem contribuir para o sucesso do processo, reduzindo significativamente as chances de descontinuação do tratamento após a troca.<sup>12</sup>

A Diretriz do Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias recomenda que o infliximabe biossimilar pode ser usado em pacientes com doença inflamatória intestinal, tanto na terapia inicial (virgens de biológicos), quanto na troca (pacientes que já faziam uso de infliximabe referência e estavam em remissão clínica).<sup>13</sup> Preconiza-se ainda que os biossimilares, assim como os biológicos inovadores, sejam prescritos pelo nome comercial e que a troca seja uma prática realizada com a prévia autorização e supervisão da equipe assistente, mediante o

#### **Diretoria 2019/2020**

**Rogério Saad-Hossne**  
Presidente

**Eduardo Garcia Vilela**  
Vice-Presidente

**Ligia Yukie Sasaki**  
Secretária Geral

**Genoile Oliveira Santana**  
Secretária Adjunta

**José Miguel Luz Parente**  
Tesoureiro

**Antônio Carlos S. Moraes**  
Tesoureiro Adjunto

consentimento do paciente. Substituição automática de uma medicação referência por seu biossimilar ou vice-versa é uma prática não recomendada.<sup>13</sup> Além disso, A alternância entre o biológico referência e seu biossimilar não deve ser praticada na rotina clínica.<sup>13</sup>

Não restam dúvidas da eficácia e segurança dos biossimilares no tratamento das doenças imunomediadas. Uma vez que os biossimilares tem um custo menor que os biológicos referência, uma política de substituição por essa nova tecnologia poderá reduzir os custos com a saúde além de aumentar o acesso de mais pacientes à terapia com imunobiológicos.<sup>14</sup> Contudo, hoje temos evidência de que uma substituição automática poderá trazer prejuízos significativos ao tratamento. Está muito bem documentado que pacientes submetidos à troca não médica sem nenhum preparo antes da substituição tem um risco maior de descontinuação do tratamento.<sup>8</sup> Ainda se carece de estudos de custo-efetividade quanto à descontinuação do tratamento após a troca. Para que uma política de troca seja implementada se faz necessário um programa estruturado de capacitação profissional sobre as qualidades dos biossimilares.<sup>11,12,13</sup> Tal capacitação é indispensável para posteriormente preparar os pacientes antes da troca.<sup>11,12</sup>

Concluindo, o GEDIIB se posiciona contrariamente a substituição automática de um biológico referência por um biossimilar bem como qualquer tipo de troca não médica realizada sem um preparo adequado do paciente antes da troca.

#### Referências:

1. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: From theory to practice. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Jan;14(1):22-31.
2. Teixeira FV, Kotze PG, Damião AOMC. Anvisa approves the first biosimilar monoclonal antibody based on comparability in Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2016 Apr-Jun; 53(2):60-1.
3. Ye, B. D. *et al.* Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 6736, 1–9 (2019).
4. Smits, L. J. T. *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* 10, 1287–1293 (2016).
5. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun - Jul;41(6):389-405
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 784, de 28 de março de 2019. Medicamentos e Produtos Biológicos. Diário Oficial da União 1 abr 2019; Seção 1

#### Diretoria 2019/2020

**Rogério Saad-Hossne**  
Presidente

**Eduardo Garcia Vilela**  
Vice-Presidente

**Ligia Yukie Sasaki**  
Secretária Geral

**Genoile Oliveira Santana**  
Secretária Adjunta

**José Miguel Luz Parente**  
Tesoureiro

**Antônio Carlos S. Moraes**  
Tesoureiro Adjunto

7. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=23182&situacaoRegistro=V> Acessado em 7/10/2019
8. Reuber K, Kostev K. Prevalence of switching from two anti-TNF biosimilars back to biologic reference products in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019 Jun;57(6):323-328
9. Boone, N. W. et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 74, 655–661 (2018)
10. Baars JE, Markus T, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Patients' preferences regarding shared decision-making in the treatment of inflammatory bowel disease: Results from a patient-empowerment study. *Digestion* 2010;81:113–9
11. Armuzzi A, Avedano L, Greveson K, Kang T. Nurses are Critical in Aiding Patients Transitioning to Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Education and Communication Strategies. *J Crohns Colitis.* 2019 Feb 1;13(2):259-266
12. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, Whiteoak S, Ker S, Perry K, Underhill C, Efrem E, Ahmed I, Cummings F. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):690-696
13. Teixeira FV, Damião AOMC, Vilela EG, Vieira A, Parente JML, Chebli HMF, Ambrogini Júnior O, Saad-Hossne R, Miszputen SJ. Guidelines for the use of biosimilar in the treatment of inflammatory bowel disease - Diretrizes do uso de biossimilar no tratamento da doença inflamatória intestinal. *International journal of inflammatory bowel disease.* 2017;3(1):7–13
14. Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL. Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2018 Jun; 18(6):633-640.

**Diretoria 2019/2020**

**Rogério Saad-Hossne**  
Presidente

**Eduardo Garcia Vilela**  
Vice-Presidente

**Ligia Yukie Sasaki**  
Secretária Geral

**Genoile Oliveira Santana**  
Secretária Adjunta

**José Miguel Luz Parente**  
Tesoureiro

**Antônio Carlos S. Moraes**  
Tesoureiro Adjunto



Rogério Saad Hossne  
Presidente  
Grupo de Estudos da Doença Inflamatória  
Intestinal do Brasil - GEDIIB

Endosso da Comissão de Medicamento e Biossimilares  
Coordenadores

Natália Sousa Freitas Queiroz  
Fabio Vieira Teixeira