
Clarissa de Queiroz Pimentel

**Avaliação longitudinal de anticorpos anti-infliximabe e concentração sérica de
infiximabe em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica**

SÃO PAULO

2024

Clarissa de Queiroz Pimentel

**Avaliação longitudinal de anticorpos anti-infliximabe e concentração sérica de
infiximabe em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina de
Medeiros Ribeiro

SÃO PAULO

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pimentel, Clarissa de Queiroz

Avaliação longitudinal de anticorpos anti-infliximabe e
concentração sérica de infliximabe em pacientes com
espondiloartrite axial radiográfica / Clarissa de Queiroz
Pimentel; Ana Cristina de Medeiros Ribeiro, orientador. -- São
Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, 2024.

1.Conjugados anticorpo-droga 2.Infliximabe 3.Espondilite
anquilosante 4.Anticorpos monoclonais 5.Inibidores do fator
de necrose tumoral 6.Tratamento biológico. I.Ribeiro, Ana
Cristina de Medeiros, orient. II.Título

USP/FM/DBD-213/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

DEDICATÓRIA

À minha família amada, pelo amor, incentivo e por fornecerem os alicerces para que eu chegasse até aqui.

Aos meus pais, Getúlio e Solange, que me apoiaram incondicionalmente e, apesar de sofrerem com a distância, sempre me deram suporte para que eu realizasse todos os meus sonhos. Nunca terei palavras suficientes para agradecer a vocês!

À minha irmã Camila, pelo cuidado, preocupação e por se fazer sempre presente, mesmo de longe.

Ao meu amor, marido e companheiro de vida, Diego, por acreditar em mim, pela compreensão nos momentos de ausência e pelo suporte durante toda a jornada para que eu alcançasse mais este objetivo

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Pai amado, agradeço pela oportunidade e por ter me amparado, capacitado e fortalecido durante todo o processo.

À minha orientadora, Professora Dra. Ana Cristina de Medeiros Ribeiro, agradeço pela paciência, incentivo, por ter traduzido tantos dados de forma exemplar, transmitindo conhecimento com muita competência e humildade. Sua genialidade sempre ficará na minha memória.

À minha coorientadora, Dra. Carla Chain Gonçalves Saad, agradeço pela oportunidade de conduzir este projeto, pela disponibilidade, dedicação e por sempre ter acreditado nos frutos deste trabalho.

À Professora Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, agradeço por todo suporte e orientações valiosas. Com certeza, é uma inspiração observar o comprometimento e sabedoria com os quais conduz suas atividades acadêmicas.

À equipe do Laboratório de Investigação Médica (LIM 17) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela disponibilidade, agilidade e auxílio em todo o processo de análise das amostras do estudo.

Aos pacientes que, mesmo diante das suas dificuldades, aceitaram contribuir com este estudo.

À equipe de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo representada pelos queridos mestres e colegas, por todo conhecimento compartilhado e oportunidades de crescimento e desenvolvimento que me proporcionaram ao longo desta jornada, desde a residência médica.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Nomes das estruturas anatômicas: Terminologia Anatômica Internacional da Federative Committee on Anatomical Terminology aprovada em 1998 e traduzida pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia. 1ed. São Paulo: Editora Manole, 2001.

Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5ed, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo decreto no 6583/2008.

SUMÁRIO

	Lista de Abreviaturas e Siglas	
	Lista de Tabelas	
	Lista de Figuras	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	1
	·	
1.1	Espondiloartrite axial radiográfica.....	1
1.2	Infliximabe.....	2
1.3	Imunogenicidade.....	3
	·	
2	JUSTIFICATIVA.....	9
3	OBJETIVOS.....	11
3.1	Objetivo Primário.....	11
3.2	Objetivos Secundários.....	11
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
4.1	Desenho do estudo e amostragem.....	13
4.2	Critérios de inclusão.....	13
4.3	Critérios de exclusão.....	13
4.4	Métodos.....	14
4.5	Análise da concentração sérica de infliximabe.....	16
4.6	Análise dos anticorpos anti-infliximabe.....	16
4.7	Análise estatística.....	17
5	RESULTADOS.....	19
5.1	População.....	19
5.2	Incidência e cinética de formação dos anticorpos anti-infliximabe.....	22

5.3	Influência do uso de MMCDs no momento zero na formação de anticorpos anti-IFX.....	22
5.4	A frequência de anti-IFX entre usuários e não usuários de MTX em cada momento de avaliação.....	23
5.5	Influência dos anticorpos anti-IFX na concentração sérica de infliximabe e frequência de IFX detectável na semana 22-24 e na semana 48-54.....	23
5.6	Influência dos anticorpos anti-IFX na falha terapêutica e troca por uveíte na semana 22-24 e na semana 48-54	23
5.7	Influência dos anticorpos anti-IFX nas provas de atividade inflamatória na semana 22-24 e na semana 48-54.....	24
5.8	Influência dos anticorpos anti-IFX nas reações infusionais na semana 22-24 e na semana 48-54.....	24
5.9	Anticorpos anti-IFX avaliados na semana 22-24 e na semana 48-54 como preditores de sobrevida geral do IFX.....	27
5.10	Anticorpos anti-IFX dosados na semana 22-24 e na semana 48-54 como preditores de sobrevida livre de reação infusional.....	28
5.11	Anticorpos anti-IFX dosados na semana 22-24 e na semana 48-54 como preditores de sobrevida livre de falha ao IFX.....	30
5.12	Influência dos anticorpos anti-IFX no espaçamento do infliximabe em pacientes com resposta sustentada.....	31
5.13	Influência dos anticorpos anti-IFX no tratamento com um segundo anti-TNF em pacientes não respondedores ao IFX.....	34
6	DISCUSSÃO.....	39
7	CONCLUSÃO.....	44
8	REFERÊNCIAS.....	46
9	ANEXOS.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Anticorpos antidroga
ADL	Adalimumabe
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANCA	Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
Anti-IFX	Anticorpos anti-infliximabe
APS	Artrite psoriásica
AR	Artrite reumatoide
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
CEDMAC	Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EpAax-r	Espondiloartrite axial radiográfica
EpA	Espondiloartrites
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ETN	Etanercepte
FAN	Fator antinuclear
GOL	Golimumabe
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HLA	Human Leukocyte Antigen
HCFMUSP	Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
IFX	Infliximabe
IMC	Índice de massa corporal
ITU	Infecção do trato urinário

MMCDs	Medicamentos modificadores do curso da doença
MTX	Metotrexato
PCR	Proteína C reativa
RIA	Radioimmunoassay
SSZ	Sulfassalazina
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características gerais dos pacientes com EpAax-r no momento zero de acordo com a presença de anticorpos anti-infliximabe.....	21
Tabela 2 –	Dados clínicos dos pacientes com EpAax-r de acordo com a positividade dos anticorpos anti-infliximabe na semana 22-24 e na semana 48-54.....	25
Tabela 3 –	Características gerais dos pacientes com EpAax-r no momento zero do espaçamento do infliximabe de acordo com a presença de anticorpos anti-infliximabe.....	33
Tabela 4 –	Características gerais dos pacientes com EpAax-r no momento zero da troca para um 2º anti-TNF de acordo com a presença de anticorpos anti-infliximabe.....	35
Tabela 5 –	Características gerais dos pacientes com EpAax-r aos 3 e 6 meses da troca para um 2º anti-TNF de acordo com a presença de anticorpos anti-infliximabe.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Quadro de critérios classificatórios do grupo ASAS para espondiloartrites axiais.....	2
Figura 2 –	Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.....	20
Figura 3 –	Frequência de espaçamento e troca para um 2º anti-TNF entre pacientes de acordo com a positividade do anti-IFX.....	20
Figura 4 –	Distribuição longitudinal da incidência de anticorpos anti-infliximabe nos pacientes com anti-IFX positivo.....	22
Figura 5 –	Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 22-24 na sobrevida geral do IFX.....	27
Figura 6 –	Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 48-54 na sobrevida geral do IFX.....	28
Figura 7 –	Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 22-24 na sobrevida livre de reações infusionais.....	29
Figura 8 –	Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 48-54 na sobrevida livre de reações infusionais.....	29
Figura 9 –	Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 22-24 na sobrevida livre de falha ao IFX.....	30
Figura 10 –	Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 48-54 na sobrevida livre de falha ao IFX.....	31
Figura 11 –	Sobrevida do espaçamento do IFX de acordo com a presença de anti-IFX.....	32

RESUMO

Pimentel CQ. *Avaliação longitudinal de anticorpos anti-infliximabe e concentração sérica de infliximabe em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2024.

Introdução. Os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFs) foram um dos grandes avanços no tratamento de pacientes com espondiloartrite axial radiográfica (EpAax-r). Entretanto, alguns destes pacientes não respondem ao tratamento ou desenvolvem reações adversas com necessidade de interromper a medicação. Entre os mecanismos responsáveis por isso está a formação de anticorpos antidroga (ADA).

Objetivos. Avaliar de forma longitudinal a cinética de formação dos anticorpos anti-infliximabe (anti-IFX) e a sua influência na falha terapêutica, reação infusional, na sobrevida da droga, no espaçamento do infliximabe (IFX) e no tratamento subsequente com um segundo anti-TNF.

Métodos. Uma coorte prospectiva de 60 pacientes com EpAax-r em uso de IFX foi avaliada retrospectivamente quanto a dados clínicos/laboratoriais, níveis de IFX e anti-IFX, no início do tratamento, após 6, 12-14, 22-24, 48-54, 96-102 semanas e antes do espaçamento ou troca. **Resultados.** Anti-IFX foram detectados em 27 (45%) pacientes, dos quais 23 (85,1%) se tornaram positivos no primeiro ano de tratamento com IFX. Em comparação com o grupo anti-IFX negativo, os pacientes com anti-IFX demonstraram o seguinte: menos uso de metotrexato (MTX) como tratamento associado ao IFX (5 [18,5%] vs. 14 [42,4%]; $p=0,048$); mais reações infusionais nas semanas 22-24 ($p=0,020$) e 48-54 ($p=0,034$); mais falha terapêutica ao IFX ($p=0,028$) na semana 48-54; menor sobrevida geral do IFX ($p<0,001$); e menor resposta sustentada ao IFX ($p=0,044$). Vale ressaltar que os pacientes do grupo anti-IFX positivo apresentaram uma menor sobrevida do espaçamento (9,9 meses [IC 95% 4,0-15,8] vs. 63,4 meses [IC 95% 27,9-98,8]; $p=0,004$) em comparação com os pacientes do grupo anti-IFX negativo. Por outro lado, considerando os pacientes que falharam ao IFX, o grupo anti-IFX positivo teve uma melhor resposta clínica ao segundo anti-TNF aos 3 (15 [83,3%] vs. 3 [27,3%]; $p=0,005$) e 6 meses da troca (15 [83,3%] vs. 4 [36,4%]; $p=0,017$) do que os pacientes do grupo anti-IFX negativo.

Conclusões. Este estudo forneceu novos dados da associação dos anticorpos anti-IFX com redução da sobrevida do espaçamento, reforçando a importância da sua avaliação para orientar a decisão clínica. Além disso, confirmamos em uma coorte de longo prazo a associação dos mesmos com um pior desempenho do IFX e como preditor de boa resposta clínica ao 2º anti-TNF.

Descritores: Conjugados anticorpo-droga; Infliximabe; Espondilite anquilosante; Anticorpos monoclonais; Inibidores do fator de necrose tumoral; Tratamento biológico.

ABSTRACT

Pimentel CQ. *Longitudinal evaluation of anti-infliximab antibodies and infliximab serum levels in patients with radiographic axial spondyloarthritis* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2024.

Introduction. Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) therapies were one of the biggest advancements in treating patients with radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA). However, some of the patients do not present a clinical response or develop adverse events with the need of interrupting the drug. Among the responsible mechanisms for this, it's the anti-drug antibodies (ADA). **Objectives.** To evaluate longitudinally the kinetics of anti-infliximab antibodies (anti-IFX) and their influence on therapeutic failure, infusion reactions, drug survival, IFX tapering strategy and in a subsequent treatment with a second anti-TNF. **Methods.** A prospective cohort of 60 radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) patients under IFX were evaluated retrospectively regarding clinical/laboratorial data, IFX levels and anti-IFX, at baseline, after 6, 12-14, 22-24, 48-54, 96-102 weeks and before tapering or switching. **Results.** Anti-IFX were detected in 27 (45%) patients, of whom 23 (85.1%) became positive in the first year of IFX treatment. In comparison to negative anti-IFX group, anti-IFX positive patients demonstrated the following: less use of methotrexate (MTX) as a concomitant treatment to IFX (5 [18.5%] vs. 14 [42.4%]; $p=0.048$); more infusion reactions at 22-24 weeks ($p=0.020$) and 48-54 weeks ($p=0.034$); more treatment failures ($p=0.028$) at 48-54 weeks; reduced overall IFX survival ($p<0.001$); and lower sustained responses ($p=0.044$). Of note, positive anti-IFX patients exhibited a shorter tapering survival (9.9 months [95% CI 4.0-15.8] vs 63.4 months [95% CI 27.9-98.8]; $p=0.004$) in comparison with negative anti-IFX patients. Conversely, for patients who failed IFX, positive anti-IFX patients had better clinical response to the second TNFi at 3 (15 [83.3%] vs. 3 [27.3%]; $p=0.005$) and 6 months (15 [83.3%] vs. 4 [36.4%]; $p=0.017$) than the negative anti-IFX patients after switching. **Conclusions.** This study provided novel data that anti-IFX is a parameter for reduced tapering survival, reinforcing its detection to guide clinical decision. Additionally, we confirmed in a long-term cohort the anti-IFX association with worse IFX performance and as predictor of 2nd TNFi good clinical response.

Descriptors: Antibody-drug conjugates; Infliximab; Ankylosing spondylitis; Monoclonal antibodies; Tumor necrosis factor inhibitors; Biological treatment.

1 INTRODUÇÃO

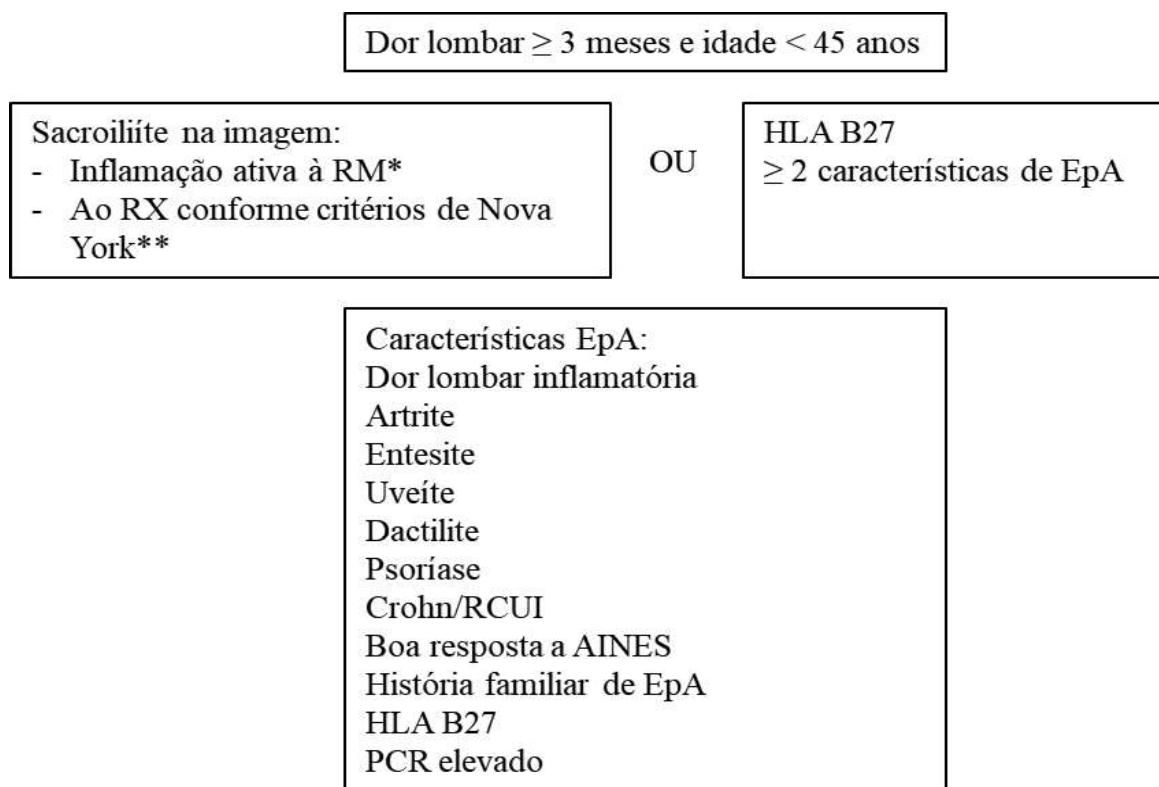
Clarissa de Queiroz Pimentel

1 INTRODUÇÃO

1.1 Espondiloartrite axial radiográfica

A espondiloartrite axial radiográfica (EpAax-r) é uma doença inflamatória crônica, que afeta em torno de 0,1 a 1,1% da população caucasiana adulta mundialmente e que acomete principalmente o esqueleto axial, fazendo parte do grupo das espondiloartrites (EpA). As manifestações clínicas da EpAax-r incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória (em geral é a primeira manifestação) e rigidez matinal, podendo apresentar sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite. Além disso, podem ocorrer manifestações extra-articulares, sendo a mais comum a uveíte anterior aguda recorrente. Os critérios classificatórios mais utilizados são os de Nova York modificados, que combinam critérios clínicos e radiográficos. Os critérios clínicos são: 1) dor lombar de mais de três meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada pelo repouso; 2) limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital; 3) expansibilidade torácica diminuída (corrigida para idade e sexo). Os critérios radiográficos são: 1) sacroiliíte bilateral, grau 2, 3 ou 4; 2) sacroiliíte unilateral, grau 3 ou 4. Sendo necessária a presença de um critério clínico e um critério radiográfico. Desde 2009, os critérios classificatórios do grupo ASAS para as espondiloartrites axiais, abrangendo pacientes do braço clínico e de imagem, incluindo a avaliação da ressonância magnética de sacroilíacas, vem sendo muito utilizado nos estudos clínicos (**Figura 1**). O tratamento medicamentoso pode incluir anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides, medicações modificadoras do curso de doença (MMCDs) sintéticas como a sulfassalazina (SSZ), o metotrexato (MTX) e os imunobiológicos, dentre eles os anti-TNFs, que revolucionaram o tratamento das artropatias inflamatórias, como a artrite reumatoide (AR) e as EpA, melhorando significativamente o desfecho desses pacientes (**van der Linden et al., 1984; van der Heidje et al., 2005; Callhoff et al., 2015; Resende et al., 2020; Ramiro et al., 2023**).

Figura 1 – Quadro de critérios classificatórios do grupo ASAS para espondiloartrites axiais.



* Lesões agudas nas sacroilíacas altamente sugestivas de sacroiliíte

** Sacroiliíte grau 2 bilateral ou 3-4 unilateral

Fonte: Adaptado do artigo do **Rudwaleit et al. (2009)**.

1.2 Infliximabe

O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa quimérico (humano e murino), que se liga com alta afinidade ao TNF alfa livre e transmembrana, impedindo a sua ligação ao receptor (**Prado et al., 2017**). A sua segurança e eficácia já tem sido demonstrada em pacientes com EpAax-r (**van der Heijde et al., 2005**). No entanto, até 40% dos pacientes não respondem ao tratamento ou perdem a resposta ao longo do tempo e outra parcela apresenta eventos adversos com necessidade de troca da droga (**Garcês et al., 2013; de Vries et al., 2007; Vincent et al., 2013**). Um dos mecanismos relacionados a isso é a capacidade de induzir imunogenicidade levando a formação de anticorpos antidroga (ADA) com potencial efeito na farmacocinética e biodisponibilidade, com impacto na sua eficácia clínica (**Bartelds et al., 2011; van**

Schouwenburg et al., 2013). Os ADA já foram relacionados à perda de eficácia e eventos adversos em pacientes com EpAax-r **(de Vries et al., 2007; Arends et al., 2010).**

1.3 Imunogenicidade

A imunogenicidade, que é a capacidade de um produto biofarmacêutico de induzir resposta imune resultando na formação de anticorpos antidroga **(Mehta and Manson., 2020)** depende de vários fatores relacionados ao paciente, à doença e ao tratamento **(Strand et al., 2021; Pizano-Martinez et al., 2023).** Em relação ao paciente, a imunogenicidade tem sido correlacionada a fatores genéticos, como polimorfismos do HLA-DRB11, DQ-03, DQ-05 **(Benucci, et al., 2018; Vaisman-Mentesh et al., 2020)** e com o polimorfismo do gene IL-10 **(Bartelds et al., 2011).** Depende também do tipo de doença autoimune, se AR ou EpA, por exemplo. **(Balsa et al., 2018)** encontraram mais ADA em EpA do que em AR na sua amostra, sem causa definida, sendo este dado ainda controverso na literatura. O status e a duração de doença também são fatores que influenciam na imunogenicidade da droga, tendo sido identificado em estudos anteriores uma relação entre alta atividade da AR, menores níveis séricos da droga e maior formação de ADA, além de mais ADA em pacientes com PCR elevado e maior duração de doença **(Bartelds et al., 2011; Prado et al., 2017; van Schowenberg et al., 2013; Strand et al., 2021).** Em EpAax-r, **(Plasencia et al., 2012)** identificaram mais ADA nos pacientes com maior índice de atividade de doença. Em relação ao tratamento, a dose e o intervalo do IFX também podem influenciar a sua imunogenicidade, sendo que altas doses de IFX foram associadas a menor formação de ADA, por induzir tolerância imune, e um maior intervalo entre as doses foi relacionado a uma maior formação de ADA **(Maini et al., 1998; Menter et al., 2007; Ducourau et al., 2011; van Schowenberg et al., 2013; Prado et al., 2017 e Atiqi et al., 2020).** Em relação ao tempo de uso e via de administração, quanto maior o tempo maior a formação de ADA e a via endovenosa se mostrou menos imunogênica do que as vias subcutânea ou intramuscular **(Jani et al., 2018; van Schowenberg et al., 2013; Strand et al., 2021).** O uso de MMCDs como o MTX reduziu a imunogenicidade dos anti-TNFs em estudos com AR, EpA e artrite psoriásica (APS) **(van Schowenberg et al., 2013; Jani et al., 2014; Prado et al., 2017; Lindström et al., 2021),** enquanto em outros não foi

demonstrado efeito protetor do uso de MTX ou outros MMCDs (**de Vries et al., 2007; Bornstein et al., 2018; Mahmoud et al., 2020**). O teste laboratorial utilizado e o momento da coleta do soro também são fatores que influenciam na avaliação da imunogenicidade da droga, assim como impurezas no processo de formulação e mudanças na glicosilação da droga (**Vaisman-Mentesh et al., 2020; Strand et al., 2021**). Há dados também demonstrando a influência do IMC, sendo um maior IMC um fator independente para a formação de ADA em EpA (OR 1,17 IC 95%, 1,01-1,35 $p=0,029$) (**Mahmoud et al., 2020**) e tabagismo, com correlação significativa entre níveis de ADA e tabagismo em AR ($p = 0,0001$) (**Kharlamova et al., 2020**).

Além da imunogenicidade, com a capacidade de induzir ADA, os anti-TNFs podem induzir autoimunidade, com a formação de fator antinuclear (FAN), anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e anticorpos anti-DNA de dupla hélice, por exemplo (**Calvo-Romero et al., 2003; de Rycke et al., 2005**). Em um estudo que incluiu 121 pacientes com AR, tratados com IFX, adalimumabe (ADL) e etanercepte (ETN), foi demonstrado que a presença de FAN em altos títulos (1/320 e 1/640) antes do tratamento com IFX correlacionou-se ao aparecimento de anticorpos anti-infliximabe 52 semanas após o início do IFX ($p = 0,040$ e $p = 0,017$, respectivamente), sugerindo uma interação entre imunogenicidade e autoimunidade (**Mori et al., 2020**). Porém não foi encontrada associação entre estes autoanticorpos e a formação de ADA em pacientes com EpAax-r (**Arends et al., 2010**).

Em geral os ADA surgem entre 6-12 meses do início da droga (**van Schowenberg et al., 2013; Prado et al., 2017**) embora alguns possam ser detectados precocemente nas primeiras 2-4 semanas (**Atiqi et al., 2020; Vaisman-Mentesh et al., 2020**). A formação dos ADA pode ser via células T, com a resposta Th1 levando a produção de IgG1 e IgG2 e a Th2 induzindo a formação de IgG4, que surge mais tardiamente à exposição ao anti -TNF, em geral > 12 meses (**Bodio et al., 2020**) ou por ativação de células B (**Atiqi et al., 2020; Vaisman-Mentesh et al., 2020**). Quanto aos isotipos são em geral IgG, embora possam ser IgM e mais raramente IgA e IgE. Esses anticorpos podem ser neutralizantes ou funcionais, que impedem a ligação da droga ao TNF e consequentemente inibindo o seu efeito, ou não neutralizantes, que podem alterar a biodisponibilidade e farmacocinética da droga por promover a degradação ou aumento do clearance da droga pela formação de complexos imunes (**Emi Aikawa et al., 2010**;

van Schowenberg et al., 2013; Prado et al., 2017; Vaisman-Mentesh et al., 2020; Atiqi et al., 2020).

A respeito dos ensaios para detecção dos ADA, ainda não há uma padronização na literatura em relação a qual teste utilizar e nem a respeito dos valores de ADA a serem considerados. A principal diferença entre os testes se dá em relação à sensibilidade ou não dos mesmos em relação à concentração sérica da droga. Isso significa que, para testes sensíveis, em condições de avaliação de ADA com concentrações séricas elevadas da droga, pode ocorrer a formação de complexos ADA-droga e resultado de ADA falso negativo. Diante disso, é recomendada a coleta do soro imediatamente antes da infusão subsequente da droga, a fim de evitar a formação destes complexos. Enquanto os testes tolerantes à concentração sérica da droga detectam tanto ADA livre quanto ligado à droga. Os testes tolerantes à concentração sérica da droga são mais acurados para a detecção dos ADA, mas podem detectar anticorpos nem sempre relevantes. Além disso, as principais associações entre ADA e seu impacto clínico foram estabelecidas com testes sensíveis à concentração sérica da droga. Os testes mais utilizados são os baseados em *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e os *radioimmunoassay* (RIA), sendo ambos sensíveis aos níveis séricos da droga. Sobre o RIA, diferentemente do ELISA, ele é capaz de detectar o isotipo IgG4 no entanto é um teste menos disponível e que requer o uso de radioisótopos. A fim de reduzir a interferência dos níveis séricos da droga, é possível fazer uma etapa de dissociação ácida dos complexos ADA-droga. (Emi Aikawa et al., 2010; van Schowenberg et al., 2013; Jani et al., 2014; Prado et al., 2017; Vaisman-Mentesh et al., 2020; Atiqi et al., 2020). A análise funcional dos ADA pode ser realizada através dos testes *cell-based reporter-gene assay* (RGA), mas é controversa, já que há dados prévios demonstrando que independente do teste in vitro, a maioria dos ADA possuem a capacidade de neutralizar a droga. (Vaisman-Mentesh et al., 2020; Atiqi et al., 2020; Bendtzen et al., 2009)

A imunogenicidade dos biológicos tem sido relacionada a perda de eficácia da droga, reações infusionais e descontinuidade do tratamento. Em pacientes com EpAax-r, a formação de ADA contra IFX e ADL foi relacionada à perda de eficácia e descontinuação precoce do anti-TNF (Arends et al., 2010). De Vries et al. (2007) demonstraram que a formação de anticorpos anti-infliximabe se associou a níveis indetectáveis de IFX, resposta reduzida ao tratamento e aumento do risco de reação infusional. Bornstein et al. (2018) avaliaram a influência dos ADA contra anti-TNFs

em pacientes com espondiloartrite axial e encontraram uma associação entre imunogenicidade ao IFX e ADL e maior BASDAI e ASDAS-PCR/VHS e **Patil et al. (2019)** encontraram correlação entre anticorpos anti-infliximabe e maior ASDAS-PCR/VHS. **Balsa et al. (2018)** em estudo com pacientes com AR e EpA demonstraram que a formação de ADA parece ser um dos mecanismos de falha secundária ao IFX e ADL. **Pascual-Salcedo et al. (2011)** avaliaram a imunogenicidade do IFX em AR e identificaram 32,9% de ADA, que foram associados a perda de resposta clínica, reações infusionais e descontinuação do tratamento. Revisão sistemática e metanálise de **Garcês et al. (2013)** avaliaram 17 estudos com 865 pacientes sobre imunogenicidade dos anti-TNFs em doenças inflamatórias imunomediadas, e os ADA reduziram a resposta aos anti-TNFs (IFX e ADL) em 68% (RR=0,68, IC 95% 0,12 a 0,36). Revisão sistemática de **Strand et al. (2017)** avaliou 443 estudos com AR, APS, artrite idiopática juvenil (AIJ), EpAax-r, espondiloartrite axial não radiográfica, psoríase, doença de Crohn e retocolite ulcerativa idiopática, em uso de vários biológicos. Cinquenta por cento dos pacientes recebendo IFX, ADL e biossimilar do IFX (CT-P13) desenvolveram ADA com menor resposta clínica e maior proporção de reações infusionais. **Pecoraro et al. (2017)** em revisão sistemática e metanálise avaliaram 34 estudos 4273 pacientes com doenças inflamatórias autoimunes e identificaram significativa redução de resposta nos pacientes com ADA (RR 0,43, IC 95% 0,3-0,63), especialmente nos pacientes tratados com IFX (RR 0,37, IC 95% 0,2-0,7, p=0,0002).

Estudos que avaliaram a imunogenicidade dos anti-TNFs nos pacientes com EpA já demonstraram associação dos anticorpos antidroga com perda de eficácia, reações infusionais, menor concentração sérica da droga, ASDAS e BASDAI mais elevados e menor sobrevida do tratamento. (**de Vries et al., 2007; Bornstein et al., 2018; Arends et al., 2010; Plasencia et al., 2012; Patil et al., 2019; Mahmoud et al., 2020**). Além disso, a presença de ADA contra o primeiro anti-TNF foi associada a uma melhor resposta a um segundo anti-TNF em AR e EpA, apontando para uma possível perda de eficácia associada ao anticorpo ao invés de uma falha ao mecanismo de ação. (**Jamnitski et al., 2011; Plasencia et al., 2013**)

No entanto, a maioria dos estudos foi de curta duração (até 12 meses de acompanhamento) e avaliaram populações heterogêneas de pacientes com EpA ou analisaram mais de um anti-TNF em conjunto. Além disso, eles não avaliaram a

influência dos anti-IFX no espaçamento do IFX. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a cinética de formação dos anticorpos anti-IFX, em uma coorte exclusiva de EpAax-r utilizando IFX como seu primeiro tratamento biológico, além de avaliar a influência dos anti-IFX em 3 diferentes momentos: resposta/tolerância ao IFX, no espaçamento da droga (nos pacientes com resposta sustentada ao IFX) e em um tratamento subsequente com um segundo anti-TNF (nos pacientes não respondedores ao IFX), avaliados longitudinalmente e em longo prazo.

2 JUSTIFICATIVA

Clarissa de Queiroz Pimentel

2 JUSTIFICATIVA

Neste sentido, é relevante tentar estabelecer a dinâmica de surgimento dos anticorpos anti-infliximabe, possíveis fatores associados à sua formação e a influência dos mesmos na resposta clínica ao tratamento inicial, reação infusional, no espaçamento do IFX e na resposta a um 2º anti-TNF no caso de troca e com isso ajudar na tomada de decisão e ajustes terapêuticos.

3 OBJETIVOS

Clarissa de Queiroz Pimentel

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

Avaliar de forma longitudinal a dinâmica de produção dos anticorpos anti-infliximabe.

3.2 Objetivos Secundários

- Avaliar a influência das MMCDs sintéticas na formação dos anticorpos anti-infliximabe;
- Avaliar a influência dos anticorpos anti-infliximabe:
 - na concentração sérica de infliximabe;
 - na falha terapêutica;
 - nas reações infusionais;
 - na sobrevida da droga;
 - no espaçamento do infliximabe;
 - no tratamento subsequente com um segundo anti-TNF.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Clarissa de Queiroz Pimentel

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e amostragem

Trata-se de um estudo longitudinal, observacional, unicêntrico, de uma coorte prospectiva de pacientes com EpAax-r avaliada retrospectivamente. Os pacientes referenciados para o início de IFX como seu primeiro imunobiológico foram incluídos consecutivamente no período entre agosto de 2007 a dezembro de 2019. Os mesmos foram acompanhados e receberam tratamento no Centro de terapia assistida do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo- Brasil.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAAE 39705014.6.0000.0068) **(Anexo 1)**.

4.2 Critérios de inclusão

Foram elegíveis ao estudo os pacientes com Espondilite Anquilosante (agora EpAax-r) **(van der Heijde et al., 2024)** conforme os critérios de Nova York modificados **(van der Linden et al., 1984)**, maiores de 18 anos, em uso de IFX (apenas REMICADE®, Janssen Biologics BV, Leiden – Holanda e Cilag AG, Schaffhausen – Suíça) como primeiro biológico, na dose de 3-5mg/kg por, pelo menos, seis meses, em seguimento regular no Centro de Dispensação de Medicações de Alto Custo (CEDMAC).

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com tempo de uso do infliximabe inferior a 6 meses, seguimento irregular (perda de duas ou mais infusões consecutivas de IFX), indisponibilidade de soro nos intervalos de avaliação, pacientes iniciando ou mudando para qualquer biossimilar de IFX, psoríase ou doença inflamatória intestinal como manifestações extra-articulares.

4.4 Métodos

Dados clínicos, laboratoriais e amostras de soro foram obtidos no momento zero (imediatamente antes do início do biológico), com 6, 12-14, 22-24, 48-54, 96-102 semanas, de acordo com o intervalo de aplicação do infliximabe (se a cada 8 ou 6 semanas) e antes da troca, descontinuação da droga ou final do estudo (dezembro 2019). Todos os pacientes foram acompanhados e receberam as infusões sob supervisão, com triagem prévia de infecções, avaliação pré-infusão pela equipe de enfermagem e médica, além de acompanhamento médico ambulatorial. Os dados demográficos, clínicos, bem como as provas inflamatórias foram coletados prospectivamente e registrados em prontuário eletrônico estabelecido em julho de 2007.

a) Dados demográficos: sexo, idade no início no biológico;

b) Dados clínicos: tempo de doença até o início do biológico, comorbidades (HAS, DM, tabagismo atual, obesidade), índice de massa corporal (IMC), dose e intervalo do IFX, tratamentos concomitantes (MMCDs, glicocorticoide, AINEs), avaliação de atividade de doença pelo ASDAS-PCR (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) (**van der Heijde et al., 2009**), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) (**Garrett et al., 1994**) e funcional pelo BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (**Calin et al., 1994**);

c) Dados laboratoriais: PCR, VR ≤ 5 mg/L (nefelometria) e VHS, VR homem até 15mm/hora e mulher até 20mm/hora (método de Westergren);

d) Amostras de soro: foram obtidas ao longo do seguimento e estocadas a -80°C até a dosagem dos anticorpos anti-infliximabe e da concentração sérica de infliximabe;

e) Espaçamento: pacientes que alcançaram uma resposta sustentada (BASDAI < 2 e ASDAS $< 1,3$ sem atividade extra-articular nos últimos 6 meses) e foram para uma primeira tentativa de espaçamento do IFX foram avaliados de acordo com dados clínicos, demográficos, avaliação de atividade de doença pelo ASDAS-PCR, BASDAI e laboratoriais (PCR e VHS) no momento zero (momento da decisão do espaçamento) e até a falha ou suspensão da droga. Primeiro, o intervalo entre doses foi aumentado (de 6 para 8 semanas ou de 8 para 10 semanas), conforme protocolo adotado no serviço. Então, se os pacientes mantivessem controle da doença nos 6 meses seguintes, eram realizados aumentos adicionais no intervalo do IFX, até o intervalo máximo de 12

semanas entre as doses. Durante o espaçamento a cada 2-3 meses, os pacientes continuaram a ser avaliados com dados clínicos (ASDAS-PCR, BASDAI) e laboratoriais (PCR e VHS). Consideramos falha do espaçamento, os pacientes que, a qualquer momento, retornaram para o intervalo anterior ao espaçamento ou tiveram a necessidade de aumento da dose de IFX ao longo do seguimento. Avaliamos também a dosagem da concentração sérica de infliximabe e anti-infliximabe no momento zero.

f) Troca para um segundo anti-TNF: os pacientes que tiveram falha (primária ou secundária) ou reação adversa e foram para um segundo anti-TNF foram avaliados de acordo com motivo da troca, dados clínicos, demográficos, avaliação de atividade de doença pelo ASDAS-PCR e laboratorial (PCR e VHS) no momento zero da troca (no dia de início do 2º anti-TNF) e aos 3 e 6 meses do início do segundo biológico. A avaliação de resposta ao segundo anti-TNF foi feita pelo Δ ASDAS (diferença entre o ASDAS final e o inicial) e no caso de troca pela indicação de uveíte refratária, a resposta foi avaliada pelo critério clínico de melhora da uveíte;

g) Reação infusional: As infusões foram supervisionadas e o seguinte protocolo de infusão foi adotado: para a primeira infusão, todos os pacientes receberam hidrocortisona como pré-medicação com a infusão de IFX por 2 horas. Se os pacientes não apresentassem reação, a segunda infusão de IFX seria realizada ainda em 2 horas, sem pré-medicação, e as infusões seguintes seriam feitas em 1 hora. Se os pacientes apresentassem reações leves ou moderadas durante a infusão em qualquer momento, o protocolo mudava para uma infusão de IFX de 2 horas precedida por anti-histamínicos intravenosos. As reações infusionais foram definidas como eventos durante a infusão da droga, com necessidade de suspensão (temporária ou definitiva) da infusão e/ou administração de medicação parenteral. Foram classificadas como leve, leve/moderada, moderada ou grave de acordo com descrição adaptada dos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer dos EUA (Moss et al., 2014).

h) Resposta clínica: melhora clínica não significativa foi definida pelo Δ ASDAS $< 1,1$ e melhora clínica significativa pelo Δ ASDAS $\geq 1,1$ (Machado et al., 2011 e 2018).

Devido ao desenho observacional do estudo, os diagnósticos de falha e critérios para retirada da medicação por falha ou evento adverso, além da decisão de espaçar foram baseados no julgamento do médico assistente no momento da avaliação.

4.5 Análise da concentração sérica de infliximabe

As amostras de soro foram coletadas antes da primeira infusão de IFX e imediatamente antes das infusões subsequentes nos intervalos de 6, 12-14, 22-24, 48-54 e 96-102 semanas a depender do intervalo das infusões de cada paciente (se a cada 8 ou 6 semanas). No caso do espaçamento, foi realizada a dosagem da concentração sérica de IFX e anti-infliximabe no momento zero (no momento da decisão de espaçar). Após a coleta do sangue (< 30 minutos), o material foi centrifugado a 3000 rpm por 10 min, e os soros aliquotados e armazenados a - 80°C para posterior análise da concentração sérica da droga. A quantificação do agente biológico (infliximabe –IFX) na forma livre na amostra de soro dos pacientes foi feita pela técnica de ELISA tipo captura, seguindo o protocolo do fabricante dos kits (Promonitor® IFX Progenika Biopharma S.A, Spain). Os kits são fornecidos com placas de microtitulação pré-sensibilizadas e todos os reagentes prontos para o uso. A concentração sérica de infliximabe considerada detectável foi estabelecida como > 0,035 µg/mL.

4.6 Análise dos anticorpos anti-infliximabe

As amostras de soro foram coletadas antes da primeira aplicação de infliximabe e imediatamente antes das infusões subsequentes nos intervalos de 6, 12-14, 22-24, 48-54 e 96-102 semanas a depender do intervalo das infusões de cada paciente (se a cada 8 ou 6 semanas). No caso do espaçamento, foi realizada a dosagem dos anticorpos anti-infliximabe no momento zero (no momento da decisão de espaçar). Após a coleta do sangue (< 30 minutos), o material foi centrifugado a 3000 rpm por 10 min, e os soros aliquotados e armazenados a - 80°C para posterior análise dos anticorpos anti-infliximabe. A imunogenicidade do infliximabe foi avaliada pela quantificação de anticorpos específicos, usando a técnica de *bridging* ELISA, seguindo o protocolo do fabricante dos kits (Promonitor ® anti-IFX Progenika Biopharma S.A, Spain), que é baseada na bivalência das subclasses IgG1, IgG2 e IgG3 de se ligarem às moléculas do agente biológico imobilizado na placa. Os kits são fornecidos com placas de microtitulação pré-sensibilizadas e todos os reagentes prontos para o uso. Níveis positivos de anticorpos anti-infliximabe foram estabelecidos como > 5AU/mL (absorbance units/milliliter).

4.7 Análise estatística

Analizamos retrospectivamente dados de uma coorte observacional prospectiva de vida real, com todos os pacientes acompanhados no CEDMAC, com EpAax-r que iniciaram o IFX como seu primeiro tratamento biológico por pelo menos 6 meses. Não foi realizado cálculo amostral e incluímos uma amostra de conveniência. Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil - IQR) e número (frequência). Os dados contínuos foram comparados com o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado (de acordo com a distribuição normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov). Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado, conforme apropriado. Análises de correlação foram realizadas usando o teste de correlação de Spearman. Para análises de sobrevida, o teste de log-rank e a regressão de Cox foram utilizados. As análises estatísticas foram realizadas utilizando IBM-SPSS para Windows 20.0. A significância estatística foi definida como um valor de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Clarissa de Queiroz Pimentel

5. RESULTADOS

5.1 População

Um total de 70 pacientes com EpAax-r foram incluídos no estudo. Dez (14,3%) pacientes foram excluídos porque interromperam o uso de IFX antes de 6 meses (4 pacientes devido perda de seguimento, 1 devido aumento de enzimas hepáticas, 1 devido neutropenia, 1 devido tuberculose pulmonar, 1 devido infecção do trato urinário de repetição, 1 por suspeita de neoplasia e 1 por uveíte anterior recorrente) (**Figura 2**). Todos os pacientes falharam previamente à dose máxima de pelo menos dois AINEs associados ou não a MMCDs sintéticas antes do início do biológico e a maioria deles ($n = 55$; 91,7%) iniciou com uma dose de IFX de 3 mg/kg. Dos 60 pacientes, 27 apresentaram anticorpos anti-IFX positivo em algum momento da análise e 33 foram anti-IFX negativo. Desta amostra, 24 (40%) pacientes espaçaram o tratamento com IFX: 7/27 (25,9%) do grupo anti-IFX positivo e 17/33 (51,5%) do grupo anti-IFX negativo ($p = 0,044$). Em contraste, 29 pacientes (48,3%) trocaram, seja por falha ou evento adverso, para um 2º anti-TNF (ADL, ETN ou golimumabe (GOL): 18/27 (66,7%) do grupo anti-IFX positivo e 11/33 (33,3%) do grupo anti-IFX negativo ($p = 0,010$) (**Figura 3**). Os motivos das trocas foram os seguintes: 4 (13,8%) pacientes devido a reações infusoriais, 1 (3,4%) devido a infecção do trato urinário recorrente, 1 (3,4%) devido a suspeita de psoríase induzida por IFX e 23 (79,3%) devido a falha terapêutica. Em relação aos 7 pacientes restantes que nem trocaram nem espaçaram o IFX, temos: 1 interrompeu o IFX devido à gravidez, 2 pacientes faleceram (1 devido a traumatismo craniano e 1 devido a infarto agudo do miocárdio), 1 continuou o IFX na dose e intervalo usuais, 1 interrompeu o IFX para investigação de nódulo mamário e 2 perderam o seguimento. As características clínicas e demográficas dos 60 pacientes estão descritas na **Tabela 1**.

Figura 2 – Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

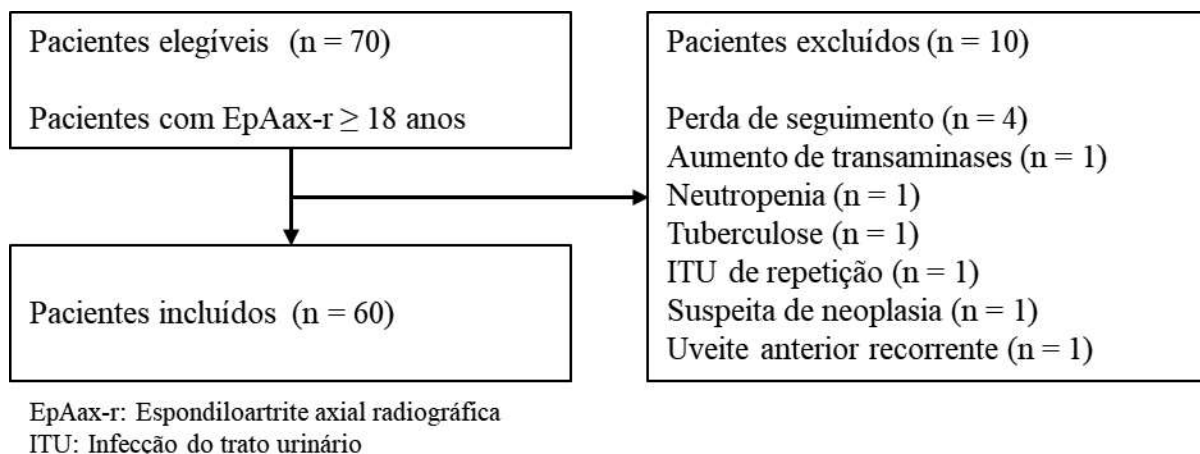


Figura 3 – Frequência de espaçamento e troca para um 2º anti-TNF entre pacientes de acordo com a positividade do anti-IFX.

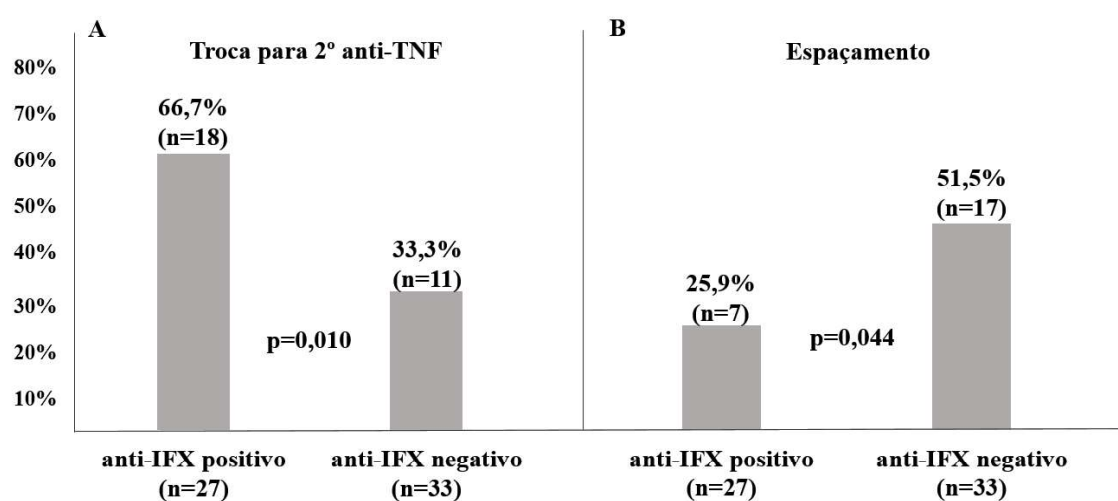


Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com EpAax-r no momento zero de acordo com a presença de anticorpos anti-infliximabe

Variáveis	Total (n = 60)	Anti-IFX positivo* (n = 27)	Anti-IFX negativo (n = 33)	p
Idade (anos)	35,5 (27,0-45,0)	33,0 (24,5-42,8)	39,0 (28,0-47,5)	0,070
Masculino (%)	42 (70)	19 (70,4)	23 (69,7)	0,955
Duração da doença (anos)	5,7 (2,8-10,0)	3,8 (2,1-8,5)	6,3 (4,0-10,6)	0,176
Envolvimento periférico** (%)	33 (55)	13 (48,1)	20 (60,6)	0,335
Comorbidades				
HAS (%)	11 (18,3)	3 (11,1)	8 (24,2)	0,315
DM (%)	2 (3,3)	2 (7,4)	0 (0)	0,198
Tabagismo (%)	9 (15)	3 (11,1)	6 (18,1)	0,495
Obesidade (%)	12 (20)	5 (18,5)	7 (21,2)	0,795
IMC (Kg/m ²)	25,6 (22,6-28,5)	26,0 (23,6-28,3)	25,1 (21,8-29,7)	0,821
Atividade de doença				
ASDAS-PCR	3,6 (3,1-4,4)	3,5 (2,9-4,4)	3,7 (3,4-4,4)	0,357
BASDAI	5,4 (3,9-7,7)	5,4 (3,7-6,7)	6,9 (4,3-8,1)	0,229
BASFI	6,0 (4,0-7,6)	5,6 (4,2-7,0)	6,4 (4,0-7,8)	0,809
VHS (mm/hora; VR: < 15mm/h)***	17,0 (10,0-30,0)	20,0 (12,5-23,7)	17,0 (7,7-36,5)	0,661
PCR (mg/L; VR: < 5mg/L)	17,5 (6,9-33,8)	15,0 (6,9-34,2)	19,4 (9,0-33,7)	0,661
MMCDs associados				
Qualquer MMCD	52 (86,7)	21 (77,8)	31 (93,9)	0,124
Metotrexato (%)	19 (31,6)	5 (18,5)	14 (42,4)	0,048
Dose (mg/semana)	20,0 (15,0-25,0)	20,0 (14,4-25,0)	20,0 (15,0-25,0)	0,824
Sulfasalazina (%)	30 (50)	13 (48,1)	17 (51,5)	0,795
Dose (mg/dia)	3,0 (2,0 - 3,0)	2,0 (2,0 - 3,0)	3,0 (2,4-3,0)	0,088
Leflunomida (%)	3 (5)	3 (11,1)	0 (0)	0,069
Tratamento				
Prednisona (%)	16 (26,6)	5 (18,5)	11 (33,3)	0,197
Dose (mg/dia)	5,0 (5,0 -10,0)	10,0 (6,9-15,0)	5,0 (5,0 - 8,7)	0,111
AINEs (%)	39 (65)	20 (74,1)	19 (57,6)	0,183

Todos os valores estão expostos como mediana (IQR), exceto as frequências n (%). *EpAax-r* espondiloartrite axial radiográfica; *Anti-IFX*, anticorpos anti-infliximabe; *HAS*, hipertensão arterial sistêmica; *DM*, diabetes mellitus; *ASDAS*, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; *BASDAI*, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; *BASFI*, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; *VHS*, velocidade de hemossedimentação; *PCR*, proteína C-reativa; *VR*, valor de referência; *AINEs*, anti-inflamatórios não esteroidais; *MMCDs*, medicamentos modificadores do curso da doença.

* Anticorpo positivo em qualquer momento

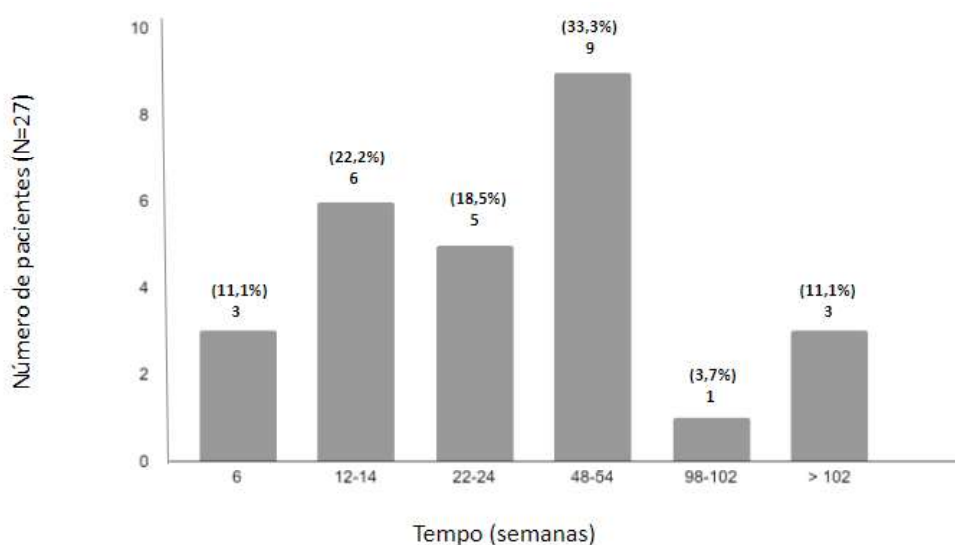
**Envolvimento periférico (atual ou prévio) baseado nas manifestações clínicas

*** Valor de referência: até 15 mm/h para homens e até 20 mm/h para mulheres

5.2 Incidência e cinética de formação dos anticorpos anti-infliximabe

Vinte e sete pacientes (45%) desenvolveram anti-IFX em algum momento durante o acompanhamento. No momento zero nenhum paciente apresentava anti-IFX positivo, com 6 semanas 3 (11,1%) pacientes tinham anti-IFX positivo, com 12-14 semanas 6 (22,2%) pacientes, com 22-24 semanas 5 (18,5%) pacientes, com 48-54 semanas 9 (33,3%) pacientes e com 96-102 semanas 1 (3,7%) paciente. Na última amostra de soro após 96-102 semanas, 3 pacientes (11,1%) testaram positivo. Uma vez positivos, todos os pacientes permaneceram positivos nas análises subsequentes. (Figura 4).

Figura 4 – Distribuição longitudinal da incidência de anticorpos anti-infliximabe nos pacientes com anti-IFX positivo.



5.3 Influência do uso de MMCDs no momento zero na formação de anticorpos anti-IFX

Para esta análise utilizamos a MMCD que ficou associada ao IFX. Houve diferença significativa na formação de anti-IFX entre os grupos com e sem MTX no momento zero (5/27 [18,5%] vs. 14/33 [42,4%]; $p=0,048$), sem diferença em relação à dose utilizada (20,0 [14,4-25,0] vs. 20,0 [15,0-25,0]; $p=0,824$). (Tabela 1).

5.4 A frequência de anti-IFX entre usuários e não usuários de MTX em cada momento de avaliação

Para avaliar o uso concomitante de MTX em cada ponto de avaliação de anti-IFX, agrupamos dados de todas as medições e identificamos que entre os pacientes em uso de MTX (n=65), apenas 5 pacientes tinham anti-IFX, em contraste com 43 entre os pacientes sem MTX (n=191) (7,7% vs 22,5% respectivamente, $p=0,008$).

5.5 Influência dos anticorpos anti-IFX na concentração sérica de infliximabe e frequência de IFX detectável na semana 22-24 e na semana 48-54

Pacientes do grupo anti-IFX positivo na semana 22-24 tiveram uma menor concentração sérica de IFX quando comparados ao grupo anti-IFX negativo (0,01 [0,005-0,01] $\mu\text{g/mL}$ vs. 3,2 [0,9-6,0] $\mu\text{g/mL}$; $p<0,001$). Da mesma forma, os pacientes anti-IFX positivo na semana 48-54 tiveram uma menor concentração sérica de IFX quando comparados ao grupo anti-IFX negativo (0,01 [0,01-0,01] $\mu\text{g/mL}$ vs 4,0 [1,0-5,4] $\mu\text{g/mL}$); $p<0,001$). A frequência de IFX detectável foi menor no grupo anti-IFX positivo na semana 22-24 comparado ao grupo anti-IFX negativo (0/14 [0,0%] vs. 44/46 [95,7%]; $p<0,001$). Da mesma forma, os pacientes do grupo anti-IFX positivo na semana 48-54 tiveram menor frequência de IFX detectável comparado ao grupo anti-IFX negativo (0/15 [0,0%] vs. 26/29 [89,7%]; $p<0,001$) (**Tabela 2**). Para avaliar a relação entre os títulos de anti-IFX, os níveis séricos de IFX e os parâmetros clínicos, utilizamos dados da semana 22-24 (6 meses). Encontramos uma forte correlação negativa entre os títulos de anti-IFX e os níveis séricos de IFX ($\rho = -0,731$, $p < 0,001$). Em relação às provas de atividade inflamatória, os títulos de anti-IFX estavam positivamente correlacionados com os níveis de VHS ($\rho = +0,317$, $p = 0,014$) e PCR ($\rho = +0,369$, $p = 0,004$), mas não com os parâmetros clínicos ($p > 0,05$).

5.6 Influência dos anticorpos anti-IFX na falha terapêutica e troca por uveíte na semana 22-24 e na semana 48-54

Não houve diferença na troca por falha terapêutica entre os pacientes anti-IFX positivo e negativo na semana 22-24 (6/14 [42,9%] vs, 15/46 [32,6%]; $p=0,482$). Os

pacientes anti-IFX positivo na semana 48-54 apresentaram mais troca por falha terapêutica do que o grupo anti-IFX negativo (7/15 [46,7%] vs. 4/29 [13,8%]; $p=0,028$). Em relação à troca pelo critério de uveíte, não houve diferença entre os grupos anti-IFX positivo e negativo na semana 22-24 (2 [14,3%] vs. 3 [6,5%]; $p=0,582$) e nem na semana 48-54 (2 [13,3%] vs. 3 [10,3%]; $p>0,999$) (**Tabela 2**).

5.7 Influência dos anticorpos anti-IFX nas provas de atividade inflamatória na semana 22-24 e na semana 48-54

A comparação entre pacientes anti-IFX positivo e anti-IFX negativo na semana 22-24, evidenciou valores maiores de PCR (6,8 [4,6-15,8] mg/L vs. 1,3 [0,5-5,7] mg/L; $p=0,005$) e VHS (13,0 [6,0-26,0] mm/h vs 5,0 [2,0 - 10,0] mm/h; $p=0,003$). Da mesma forma, a comparação entre pacientes anti-IFX positivo e anti-IFX negativo na semana 48-54, evidenciou valores maiores de PCR (6,7 [2,3-14,4] mg/L vs. 1,0 [0,3-4,4] mg/L; $p=0,007$) e VHS (10,0 [4,2-16,2] mm/h vs 2,0 [2,0-8,2] mm/h; $p=0,015$) (**Tabela 2**).

5.8 Influência dos anticorpos anti-IFX nas reações infusionais na semana 22-24 e na semana 48-54

Houve mais reação infusional no grupo anti-IFX positivo do que no grupo anti-IFX negativo na semana 22-24 (3 [21,4%] vs. 1 [2,2%]; $p=0,020$) e na semana 48-54 (3 [20,0%] vs. 0 [0,0%]; $p=0,034$). As reações infusionais ocorreram, ao total, em 4/60 pacientes (6,6%), sendo todas classificadas como leve/moderada com necessidade de interrupção temporária da infusão em 1 caso e nos 3 demais, além da interrupção temporária foi necessária a administração de medicação (anti-histamínico e glicocorticoide endovenoso) e todos os pacientes terminaram a infusão do IFX sem outras intercorrências. Todos os 4 pacientes que tiveram reação trocaram de biológico devido a reação infusional (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Dados clínicos dos pacientes com EpAax-r de acordo com a positividade dos anticorpos anti-IFX na semana 22-24 e na semana 48-54

Variáveis	Semana 22-24			Semana 48-54		
	Anti-IFX positivo (n = 14)	Anti-IFX negativo (n = 46)	p	Anti-IFX positivo (n = 15)	Anti-IFX negativo (n = 29)	p
Atividade de doença						
ASDAS-PCR	1,9 (1,7-3,5)	1,9 (1,5-2,5)	0,373	2,5 (1,3-2,7)	1,6 (1,2-2,3)	0,158
BASDAI	2,7 (1,5-5,5)	2,4 (0,9-5,4)	0,594	2,0 (1,0-3,0)	2,2 (0,6-3,2)	0,941
BASFI	2,1 (1,0-6,2)	3,6 (1,1-6,4)	0,930	2,3 (0,3-5,9)	2,0 (0,4-5,0)	0,665
VHS (mm/hora; VR: < 15mm/h)*	13,0 (6,0-26,0)	5,0 (2,0 - 10,0)	0,003	10,0 (4,2-16,2)	2,0 (2,0-8,2)	0,015
PCR (mg/L; VR: < 5mg/L)	6,8 (4,6-15,8)	1,3 (0,5-5,7)	0,005	6,7 (2,3-14,4)	1,0 (0,3-4,4)	0,007
Falha terapêutica, n (%)**	6 (42,9)	15 (32,6)	0,482	7 (46,7)	4 (13,8)	0,028
Troca por uveíte, n (%)	2 (14,3)	3 (6,5)	0,582	2 (13,3)	3 (10,3)	>0,999
Reação infusional (%)	3 (21,4)	1 (2,2)	0,020	3 (20)	0 (0)	0,034
MMCDs						
Qualquer MMCD	10 (71,4)	36 (78,3)	0,720	11 (73,3)	21 (72,4)	>0,999
Metotrexato (%)	1 (7,1)	13 (28,3)	0,154	2 (13,3)	7 (24,1)	0,695
Continua						

Continuação

Variáveis	Semana 22-24				Semana 48-54			
	Anti-IFX		Anti-IFX		Anti-IFX		Anti-IFX	
	positivo (n = 14)	negativo (n = 46)	p		positivo (n = 15)	negativo (n = 29)	p	
Sulfasalazina (%)	8 (57,1)	21 (45,7)	0,451		8 (53,3)	14 (48,2)	0,751	
Leflunomida (%)	1 (7,1)	2 (4,3)	0,556		1 (6,6)	0 (0)	0,341	
Tratamento								
Prednisona (%)	1 (7,1)	5 (10,9)	>0,999		1 (6,6)	3 (10,3)	>0,999	
AINEs associado ao IFX (%)	10 (71,4)	32 (69,6)	>0,999		13 (86,6)	21 (72,4)	0,453	
Dose IFX (mg/kg)	3,0 (3,0 - 5,0)	3,0 (3,0 - 5,0)	0,993		3,0 (3,0 - 5,0)	3,0 (3,0 - 5,0)	0,765	
Intervalo IFX (semanas)	8,0 (8,0-8,0)	8,0 (8,0-8,0)	0,993		8,0 (6,5-8,0)	8,0 (7,5-8,0)	0,691	
Concentração sérica IFX (µg/mL)	0,01 (0,005-0,01)	3,2 (0,9-6,0)	< 0,001		0,01 (0,01-0,01)	4,0 (1,0-5,4)	< 0,001	
Frequência de IFX positivo (%)	0 (0)	44 (95,7)	< 0,001		0 (0)	26 (89,7)	< 0,001	
Concluída								

Todos os valores estão expostos como mediana (IQR), exceto as frequências n (%), *EpAx-r* espondiloartrite axial radiográfica; *Anti-IFX*, anticorpos anti-infliximabe; *HAS*, hipertensão arterial sistêmica; *DM*, diabetes mellitus; *ASDAS*, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; *BASDAI*, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; *BASFI*, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; *VHS*, velocidade de hemossedimentação; *PCR*, proteína C-reativa; *VR*, valor de referência; *AINEs*, anti-inflamatórios não esteroidais; *MMCDs*, medicamentos modificadores do curso da doença

* Valor de referência: até 15 mm/h para homens e até 20 mm/h para mulheres

** Falha ao IFX definida pelo ASDAS-PCR $\geq 2,1$ e opinião do reumatologista assistente (cego para o resultado de anti-IFX)

5.9 Anticorpos anti-IFX avaliados na semana 22-24 e na semana 48-54 como preditores de sobrevida geral do IFX

Os pacientes que chegaram a 6 meses (22-24 semanas) com anticorpo anti-IFX positivo apresentaram um menor tempo de sobrevida geral do infliximabe do que o grupo de pacientes anti-IFX negativo (41,9 meses [IC 95% 10,4-73,5] vs 106,9 meses [IC 95% 82,4-131,5]; $p = 0,034$). Pela regressão de Cox, os pacientes com anti-IFX positivo que chegaram a 6 meses apresentaram um maior risco de descontinuar o IFX ($HR = 2,5$, $p = 0,040$) em relação ao grupo anti-IFX negativo (**Figura 5**). Da mesma forma, entre os pacientes que chegaram a 12 meses (48-54 semanas), a presença de anticorpos anti-IFX nesse momento foi associada a um menor tempo de sobrevida geral do infliximabe do que o grupo de pacientes anti-IFX negativo (54,9 meses [IC 95% 26,3-83,4] vs 148,9 meses [IC 95% 123,5-174,4]; $p < 0,001$), assim como pela regressão de Cox, os pacientes com anti-IFX positivo que chegaram a 12 meses apresentaram um maior risco de descontinuar o IFX ($HR = 10,1$, $p < 0,001$) em relação ao grupo anti-IFX negativo (**Figura 6**).

Figura 5 – Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 22-24 na sobrevida geral do IFX.

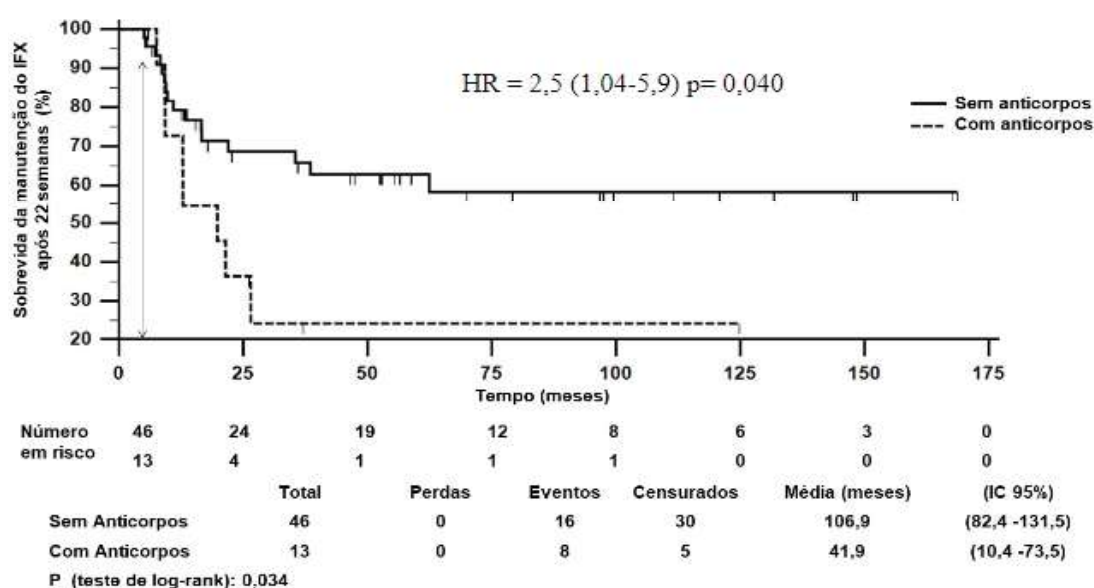
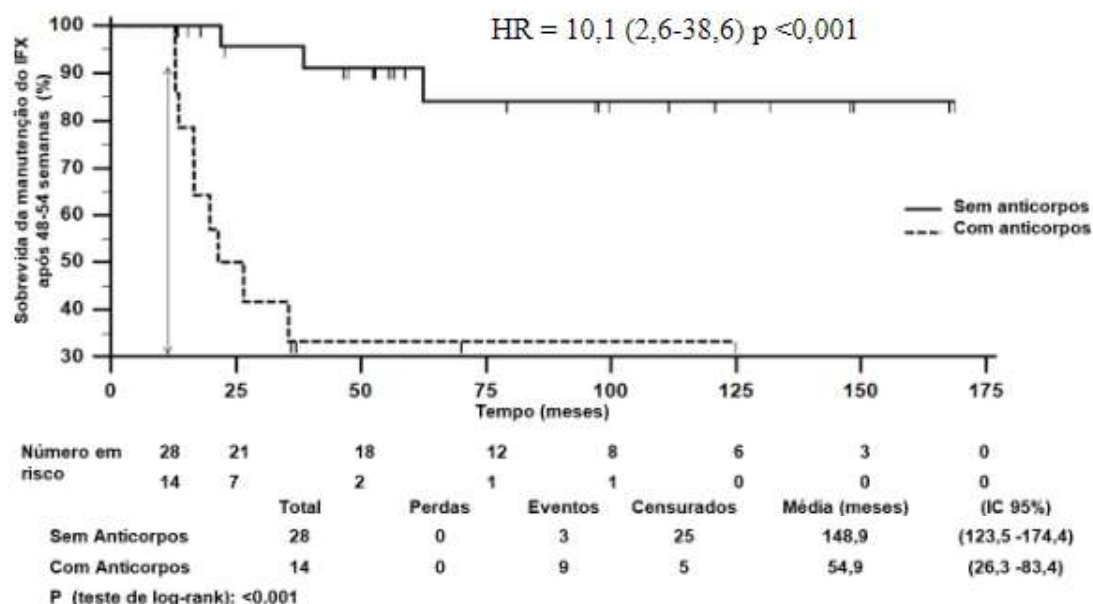


Figura 6 – Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 48-54 na sobrevida geral do IFX



5.10 Anticorpos anti-IFX dosados na semana 22-24 e na semana 48-54 como preditores de sobrevida livre de reação infusional

Os pacientes que chegaram a 6 meses (22-24 semanas) com anticorpo anti-IFX positivo apresentaram um menor tempo de sobrevida livre de reação infusional do que o grupo de pacientes anti-IFX negativo (77,9 meses [IC 95% 9,0-146,8] vs 163,7 meses [IC 95% -inf - +inf]; $p=0,010$). Pela regressão de Cox, os pacientes com anti-IFX positivo que chegaram a 6 meses apresentaram um maior risco de reação infusional ao IFX ($HR = 12,1$, $p = 0,043$) do que o grupo anti-IFX negativo (**Figura 7**). Da mesma forma, entre os pacientes que chegaram a 12 meses (48-54 semanas), a presença de anticorpos anti-IFX nesse momento foi associada a um menor tempo de sobrevida livre de reação infusional do que o grupo de pacientes anti-IFX negativo (90,5 meses [IC 95% 50,7-130,4] vs - [IC 95% -]; $p=0,04$) (**Figura 8**).

Figura 7 – Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 22-24 na sobrevida livre de reações infusoriais.

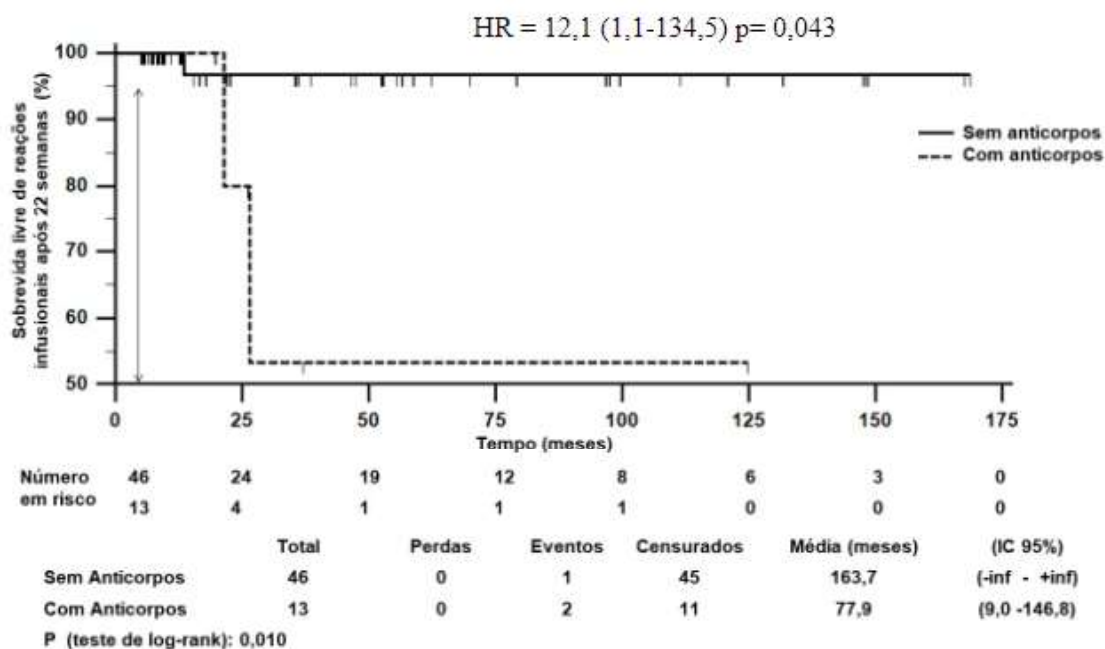
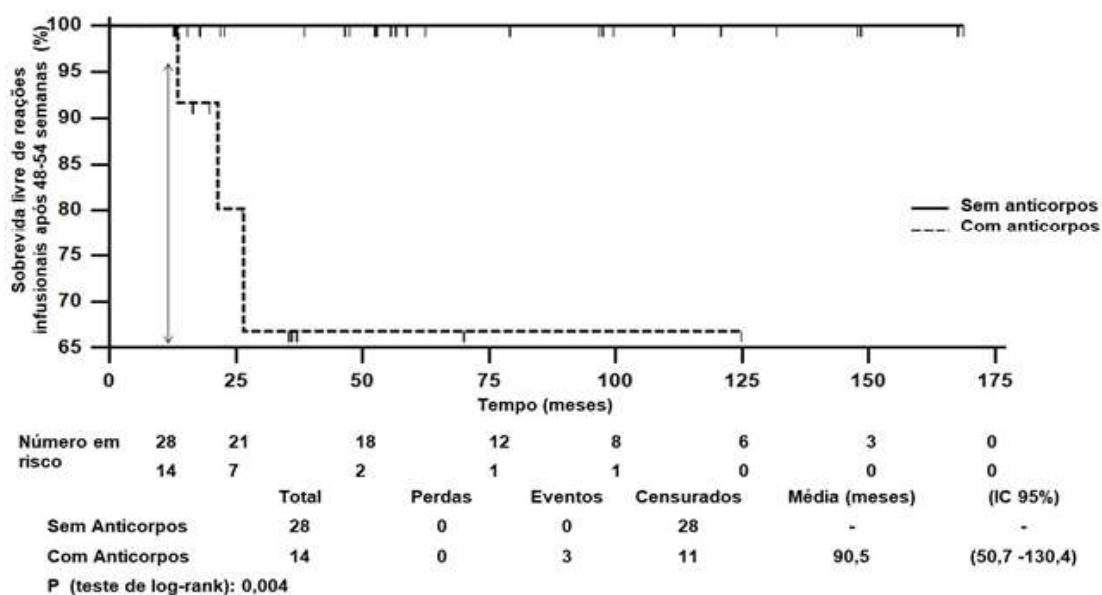


Figura 8 – Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 48-54 na sobrevida livre de reações infusoriais.



5.11 Anticorpos anti-IFX dosados na semana 22-24 e na semana 48-54 como preditores de sobrevida livre de falha ao IFX

Os pacientes que chegaram a 6 meses (22-24 semanas) com anticorpo anti-IFX positivo não apresentaram diferença no tempo de sobrevida livre de falha ao IFX do que o grupo de pacientes anti-IFX negativo (63,2 meses [IC 95% 26,8-99,7] vs 110,1 meses [IC 95% 85,5-134,7]; $p=0,180$) e também não apresentaram diferença pela regressão de Cox (HR = 1,9, $p=0,187$) (**Figura 9**). Já os pacientes que chegaram a 12 meses (48-54 semanas), a presença de anticorpos anti-IFX nesse momento foi associada a um menor tempo de sobrevida livre de falha ao IFX do que o grupo de pacientes anti-IFX negativo (72,6 meses [IC 95% 38,8-106,4] vs 148,9 [IC 95% 123,5-174,4]; $p=0,003$), assim como pela regressão de Cox, os pacientes com anti-IFX positivo que chegaram a 12 meses apresentaram um maior risco de falha terapêutica ao IFX (HR = 6,9, $p=0,008$) em relação ao grupo anti-IFX negativo (**Figura 10**).

Figura 9 – Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 22-24 na sobrevida livre de falha ao IFX.

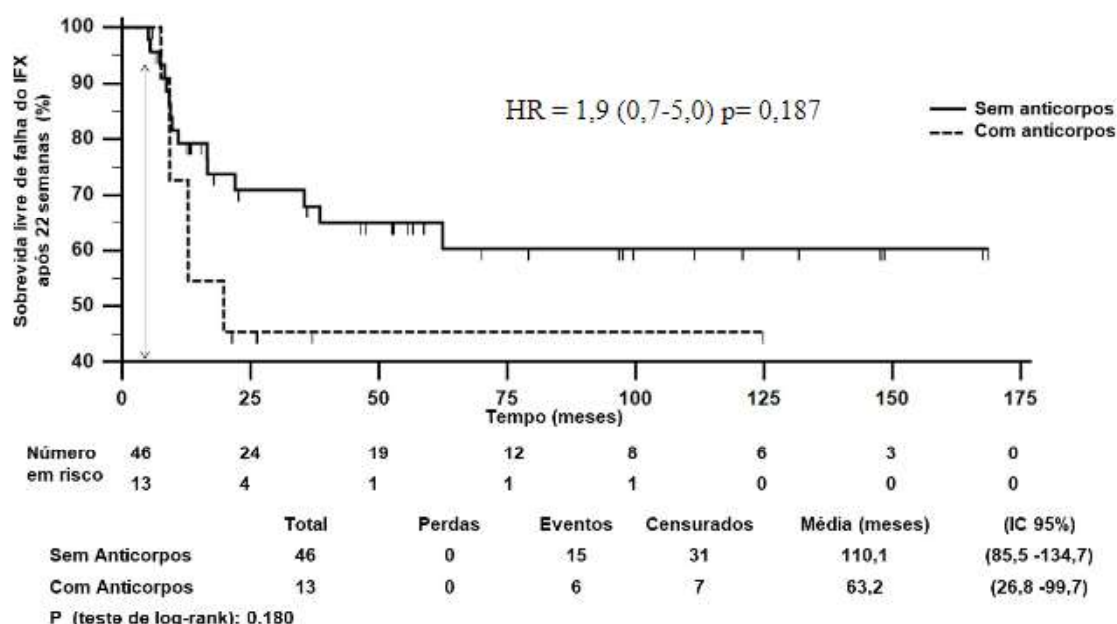
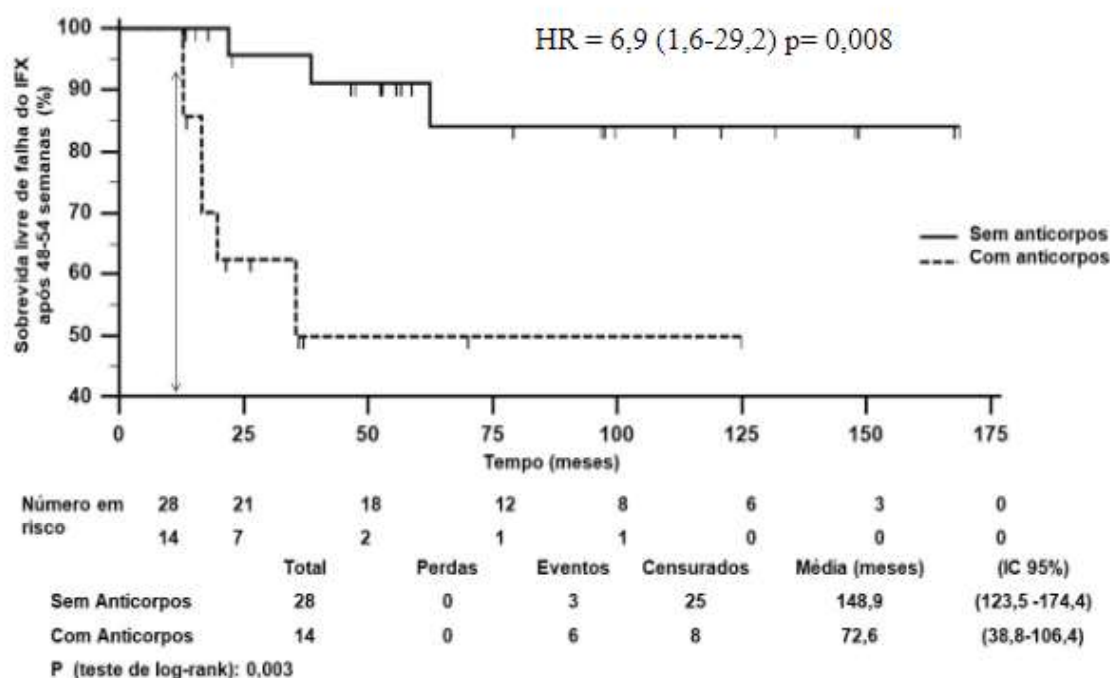


Figura 10 – Influência dos anticorpos anti-IFX avaliados na semana 48-54 na sobrevida livre de falha ao IFX.



5.12 Influência dos anticorpos anti-IFX no espaçamento do infliximabe em pacientes com resposta sustentada

Vinte e quatro pacientes (40%) tiveram o infliximabe espaçado, sendo 7 no grupo anti-IFX positivo e 17 no grupo anti-IFX negativo. No momento zero do espaçamento do biológico houve diferença entre os grupos anti-IFX positivo e negativo apenas em relação a concentração sérica de infliximabe (1,0 [0,01-8,5] $\mu\text{g/mL}$ vs. 22,0 [7,0-39,3] $\mu\text{g/mL}$; $p=0,006$) e frequência de IFX detectável (3 [42,9%] vs. 15 [88,2%]; $p=0,038$) (**Tabela 3**). Os pacientes anti-IFX positivo apresentaram menor tempo de sobrevida do espaçamento do infliximabe do que o grupo de pacientes anti-IFX negativo (9,9 meses [IC 95% 4,0-15,8] vs 63,4 meses [IC 95% 27,9-98,8]; $p= 0,004$), assim como pela regressão de Cox, os pacientes com anti-IFX positivo que espaçaram o IFX apresentaram um maior risco de falhar ao espaçamento do que os pacientes do grupo anti-IFX negativo ($\text{HR} = 4,2$, $p = 0,009$) (**Figura 11**).

Figura 11 – Sobrevida do espaçamento do IFX de acordo com a presença de anti-IFX

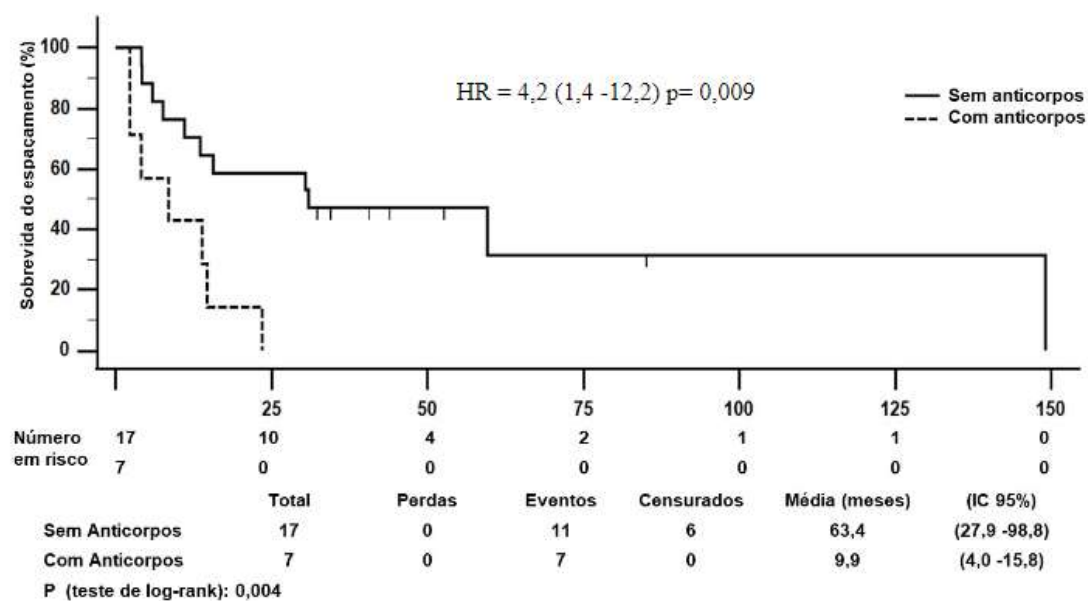


Tabela 3 – Características gerais dos pacientes com EpAax-r no momento zero do espaçamento do infliximabe de acordo com a presença de anticorpos anti-infliximabe.

Variáveis	Anti-IFX Positivo (n = 7)	Anti-IFX Negativo (n = 17)	p
Idade (anos)	29,4 (26,4-35,9)	37,3(28,8-47,4)	0,253
Masculino (%)	15 (88,2)	5 (71,4)	0,552
Duração da doença (anos)	7,9 (5,4-13,0)	8,9 (5,2-17,6)	0,849
Acometimento periférico* (%)	2 (28,6)	8 (47)	0,653
Comorbidades			
HAS (%)	3 (17,6)	0 (0)	0,529
DM (%)	1 (14,3)	0 (0)	0,291
Tabagismo (%)	0 (0)	2 (11,8)	>0,999
Obesidade (%)	1 (14,3)	1 (5,9)	0,507
IMC (Kg/m ²)	26,6 (21,6-28,6)	24,7 (21,4-27,9)	0,473
Atividade de doença			
ASDAS-PCR	1,0 (0,2-0,4)	1,1 (0,1-0,4)	0,522
BASDAI	0,5 (0,1-0,3)	1,1 (0,2-0,9)	0,083
VHS (mm/hora; VR: < 15mm/h)**	5,0 (2,0-9,8)	3,0 (2,0-7,0)	0,849
PCR (mg/L; VR: < 5mg/L)	2,2 (1,2-2,5)	2,9 (1,0-4,5)	0,204
Falha até 6 meses	3 (42,8%)	2 (11,8%)	0,127
Tratamento pré-espaçamento			
Tempo de uso de IFX (meses)	41,4 (27,3-51,0)	28,9 (19,7-40,6)	0,182
Dose pré-espaçamento (mg/kg)	3 (3 - 5)	3 (3 - 5)	0,353
Intervalo pré-espaçamento (semanas)	8 (8-8)	8 (8-8)	0,923
Concentração sérica IFX (µg/mL)	1,0 (0,01-8,5)	22,0 (7,0-39,3)	0,006

Continua

Continuação

Variáveis	Anti-IFX Positivo (n = 7)	Anti-IFX Negativo (n = 17)	p
Frequência			
de IFX positivo (%) (> 0.035µg/mL)	3 (42,9)	15 (88,2)	0,038
MMCDs associados			
Qualquer MMCD	4 (57,1)	10 (58,8)	>0,999
Metotrexato (%)	0 (0)	2 (11,8)	>0,999
Sulfasalazina (%)	4 (57,1)	8 (47)	>0,999
Dose (mg/dia)	1,8 (1,3-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	0,283
Prednisona (%)	0 (0)	0 (0)	>0,999
AINEs associado ao IFX (%)	3 (42,8)	10 (58,8)	0,659

Concluída

Todos os valores estão expostos como mediana (IQR), exceto as frequências n (%). *EpAax-r* espondiloartrite axial radiográfica; *Anti-IFX*, anticorpos anti-infliximabe; *HAS*, hipertensão arterial sistêmica; *DM*, diabetes mellitus; *ASDAS*, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; *BASDAI*, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; *VHS*, velocidade de hemossedimentação; *PCR*, proteína C-reativa; *VR*, valor de referência; *AINEs*, anti-inflamatórios não esteroidais; *MMCDs*, medicamentos modificadores do curso da doença

*Envolvimento periférico (atual ou prévio) baseado nas manifestações clínicas

** Valor de referência: até 15 mm/h para homens e até 20 mm/h para mulheres

5.13 Influência dos anticorpos anti-IFX no tratamento com um segundo anti-TNF em pacientes não respondedores ao IFX

Vinte e nove pacientes (48,3%) trocaram para um segundo anti-TNF (adalimumabe, etanercepte ou golimumabe) e 18 (62%) deles apresentaram anticorpos anti-IFX. Quanto aos motivos de troca: 4 (13,8%) pacientes trocaram por reação infusional, 1 (3,4%) por ITU de repetição, 1 (3,4%) por suspeita de psoríase secundária ao IFX e 23 (79,3%) por falha terapêutica. No momento zero da troca do biológico houve diferença entre os grupos anti-IFX positivo e negativo apenas em relação ao PCR (31,9 [15,7-64,4] mg/L vs. 7,7 [5,0-16,8] mg/L; p=0,013) (**Tabela 4**). Pacientes anti-IFX positivo tiveram uma maior frequência de resposta clínica ao segundo

anti-TNF (pelo Δ ASDAS-PCR ou avaliação clínica no caso de troca pelo critério de uveíte recorrente) do que os pacientes anti-IFX negativo após 3 meses de troca (15 [83,3%] vs. 3 [27,3%]; $p=0,005$) e após 6 meses da troca (15 [83,3%] vs. 4 [36,4%]; $p=0,017$). Aos 6 meses da troca, o grupo anti-IFX positivo apresentou uma melhor resposta clínica ao segundo anti-TNF, aferida pelo Δ ASDAS-PCR, do que o grupo anti-IFX negativo (1,9 [1,7-0,4] vs. 0,6 [1,0-0,3]; $p=0,034$) (**Tabela 5**).

Tabela 4 – Características gerais dos pacientes com EpAax-r no momento zero da troca para um 2º anti-TNF de acordo com a presença de anticorpos anti-infliximabe.

Variáveis	Anti-IFX Positivo (n = 18)	Anti-IFX Negativo (n = 11)	p
Idade (anos)	35,4 (27,6-45,7)	48,0 (31,6-51,9)	0,131
Masculino (%)	14 (77,9)	5 (45,5)	0,114
Duração da doença (anos)	6,3 (4,0-9,1)	6,2 (4,8-15,9)	0,653
Envolvimento periférico (%)*	9 (50)	7 (63,6)	0,474
Comorbidades			
HAS (%)	3 (16,7)	4 (36,4)	0,375
DM (%)	1 (5,6)	0 (0)	>0,999
Tabagismo (%)	2 (33,3)	1 (9,1)	0,202
Obesidade (%)	2 (11,1)	2 (18,2)	0,622
IMC (Kg/m²)	26,0 (23,6-28,3)	25,1 (21,8-29,7)	0,365
Atividade de doença			
ASDAS-PCR	4,2 (2,6-4,8)	3,0 (2,7-3,8)	0,295
VHS (mm/hora; VR: < 15mm/h)**	21,5 (12,0-42,0)	10,0 (7,3-14,8)	0,096
PCR (mg/L; VR: < 5mg/L)	31,9 (15,7-64,4)	7,7 (5,0-16,8)	0,013
MMCDs			
Qualquer MMCD	10 (55,6)	8 (72,7)	0,449
Metotrexato (%)	2 (11,1)	3 (27,3)	0,339
Dose (mg/semana)	17,5 (15,0-20,0)	20,0 (16,3-21,9)	0,658
Sulfasalazina (%)	7 (38,9)	5 (45,5)	0,728
Dose (mg/dia)	3,0 (2,0 - 3,0)	3,0 (2,0 - 3,0)	>0,999

Leflunomida (%)***	1 (5,6)	0 (0)	>0,999
			Continua
			Continuação
Variáveis	Anti-IFX Positivo (n = 18)	Anti-IFX Negativo (n = 11)	p
Tratamento			
Prednisona (%)	1 (5,6)	3 (27,3)	0,139
AINEs (%)	14 (77,8)	5 (45,5)	0,114
Adalimumabe (%)	15 (83,3)	10 (90,9)	
Etanercepte (%)	1 (5,6)	1 (9,1)	0,499
Golimumabe (%)	2 (11,1)	0 (0)	
			Concluída
Todos os valores estão expostos como mediana (IQR), exceto as frequências n (%). <i>EpAax-r</i> espondiloartrite axial radiográfica; <i>Anti-IFX</i>, anticorpos anti-infliximabe; <i>HAS</i>, hipertensão arterial sistêmica; <i>DM</i>, diabetes mellitus; <i>ASDAS</i>, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; <i>VHS</i>, velocidade de hemossedimentação; <i>PCR</i>, proteína C-reativa; <i>VR</i>, valor de referência; <i>AINEs</i>, anti-inflamatórios não esteroidais; <i>MMCDs</i>, medicamentos modificadores do curso da doença *Envolvimento periférico (atual ou prévio) baseado nas manifestações clínicas ** Valor de referência: até 15 mm/h para homens e até 20 mm/h para mulheres *** Dose de 20mg/dia para todos os pacientes			

Tabela 5– Características gerais dos pacientes com EpAax-r aos 3 e 6 meses da troca para um 2º anti-TNF de acordo com a presença de anticorpos anti-infliximabe.

Variáveis	Anti-IFX Positivo (n = 18)	Anti-IFX Negativo (n = 11)	p
3 meses			
Respondeu ao 2º anti-TNF (%)	15 (83,3)	3 (27,3)	0,005
ΔASDAS-PCR	1,8 (-0,1-2,7)	0,7 (0,2-1,0)	0,216
ASDAS-PCR	2,0 (0,3-1,3)	2,6 (0,2-0,8)	0,210
PCR (mg/L; VR < 5mg/L)	4,6 (1,0-9,8)	5,0 (4,3-10,3)	0,574
VHS (mm/h; VR: < 15mm/h)*	5,0 (2,0-10,0)	5,0 (2,8-15,8)	0,653
6 meses			
Respondeu ao 2º-anti-TNF (%)	15 (83,3)	4 (36,4)	0,017
ΔASDAS-PCR	1,9 (1,7-0,4)	0,6 (1,0-0,3)	0,034
ASDAS-PCR	1,7 (0,3-1,1)	2,6 (0,3-1,0)	0,050
PCR (mg/L)	2,5 (0,5-13,2)	6,5 (3,0-16,6)	0,157
VHS (mm/h)	5,0 (2,0-13,0)	6,0 (4,3-12,0)	0,559
Todos os valores estão expostos como mediana (IQR), exceto as frequências n (%). <i>EpAax-r</i> espondiloartrite axial radiográfica; <i>Anti-IFX</i>, anticorpos anti-infliximabe; <i>HAS</i>, hipertensão arterial sistêmica; <i>DM</i>, diabetes mellitus; <i>ASDAS</i>, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; <i>VHS</i>, velocidade de hemossedimentação; <i>PCR</i>, proteína C-reativa; <i>VR</i>, valor de referência; <i>AINEs</i>, anti-inflamatórios não esteroidais; <i>MMCDs</i>, medicamentos modificadores do curso da doença ** Valor de referência: até 15 mm/h para homens e até 20 mm/h para mulheres			

6 DISCUSSÃO

Clarissa de Queiroz Pimentel

6 DISCUSSÃO

O presente estudo fez um seguimento em longo prazo com aferições sistemáticas de anti-IFX, permitindo uma avaliação única não limitada à resposta primária ao IFX, mas também com resultados estendidos, incluindo a estratégia de espaçamento e a resposta a um segundo anti-TNF em pacientes com EpAax-r. Demonstramos, pela primeira vez, que a frequência e o sucesso do espaçamento foram influenciados pelos anticorpos anti-IFX. Além disso, confirmamos dados anteriores sobre a associação de anti-IFX com reações infusionais, falha terapêutica, menor sobrevida do IFX e melhor resposta a um segundo medicamento anti-TNF (**de Vries et al., 2007; Emi Aikawa et al., 2010; Bornstein et al., 2018; Arends et al., 2010; Plasencia et al., 2012; Mahmoud et al., 2020; Patil et al., 2019**), além dos dados sobre a associação do MTX com menor frequência de anti-IFX.

Em relação à frequência e dinâmica de formação dos anti-IFX, a positividade dos mesmos foi de 27 (45%) pacientes durante todo o período de acompanhamento. Mais da metade deles positivou anti-IFX nos primeiros 6 meses e 85% apareceram dentro do primeiro ano de tratamento com IFX. Esses achados estão de acordo com dados prévios que relataram frequências entre 20% e 68,7% e a formação de ADA principalmente nos primeiros 6-12 meses do tratamento (**Vincent et al., 2013; Garcês et al., 2013; Strand et al., 2021; Plasencia et al., 2012; Mahmoud et al., 2020; Patil et al., 2019; Ducourau et al., 2011; Balsa et al., 2018**). No entanto, como analisamos anti-IFX na semana 22-24 e depois apenas na semana 48-54, não podemos especificar o momento exato da primeira aparição desses anticorpos, como foi demonstrado anteriormente em outro estudo de acompanhamento em longo prazo que encontrou 44 semanas como tempo médio para o surgimento de ADA (**Plasencia et al., 2012**). Embora a maioria dos estudos apontem que os ADA surjam principalmente nos primeiros seis meses de tratamento, possivelmente, pacientes que estejam em uso de MMCDs necessitem de exposições repetidas à droga para desenvolverem estes anticorpos (**Garcês et al., 2013; Plasencia et al., 2012**).

Nesse sentido, a formação de anti-IFX depende de vários fatores, relacionados ao paciente e ao tratamento (**Vincent et al., 2013; Prado et al., 2017; van Schouwenburg et al., 2013; Strand et al., 2021; Atiqi et al., 2020; Vaisman-Mentesh et al., 2020; Jani et al., 2018**). Estudos que relataram menores frequências de ADA

incluíram: anti-TNFs não quiméricos e menos imunogênicos, como ADL e ETN (Bornstein et al., 2018; Arends et al., 2010; Balsa et al., 2018), pacientes com menor duração de tratamento com IFX (Ducourau et al., 2011) ou uso de doses mais altas de IFX (5 mg/Kg) (de Vries et al., 2007; Plasencia et al., 2012). Todos esses fatores foram associados previamente a uma redução no desenvolvimento de ADA (Vincent et al., 2013; Prado et al., 2017; van Schouwenburg et al., 2013; Strand et al., 2021; Atiqi et al., 2020; Vaisman-Mentesh et al., 2020; Jani et al., 2018). No entanto, uma frequência mais alta de ADA foi relatada entre pacientes com EpA usando IFX sob demanda (Patil et al., 2019), o que pode aumentar a produção de ADA. A frequência de anti-IFX que encontramos também é comparável àquelas já descritas em pacientes com AR (8-62%) e APS (15-33%), que comumente usam doses mais baixas de IFX, porém com uso mais frequente de MTX ou outros MMCDs associados (Vincent et al., 2013; Strand et al., 2021).

Nesse contexto, o uso concomitante de MMCDs tem sido associado à prevenção da formação de ADA e a uma maior sobrevida da droga (Garcês et al., 2013; Nissen et al., 2016; Lindström et al., 2021; Jani et al., 2014; Pascual-Salcedo et al., 2011). De fato, a combinação com MTX no início do tratamento com IFX, independentemente da dose, foi negativamente associada à presença de anti-IFX, mesmo nesse grupo exclusivo de pacientes com EpAax-r. Além disso, esses achados foram ainda mais sustentados pela observação de que o uso de MTX no momento da aferição do anti-IFX correlacionou-se consistentemente com uma menor positividade de anti-IFX ao longo de todo o acompanhamento. Em relação à dose de MTX, o número de pacientes foi limitado para mostrar quaisquer diferenças. Na verdade, a maioria dos estudos nos pacientes com EpA não avaliou esse dado. Vale ressaltar que, entre pacientes com AR, mesmo o MTX em baixas doses de 10–12,5 mg/semana foi suficiente para reduzir a formação de ADA e aumentar os níveis do anti-TNF (Maini et al., 1998; Burmester et al., 2015). Outros fatores associados à imunogenicidade dos biológicos são a obesidade e o tabagismo em pacientes com EpA (Mahmoud et al., 2020) e AR (Kharlamova et al., 2020), respectivamente. No entanto, no nosso estudo, não houve diferença entre os grupos em relação a essas variáveis, mas o número limitado de pacientes com essas condições impede uma conclusão definitiva.

O presente estudo também confirmou dados prévios sobre a associação de anti-IFX com menor concentração sérica de IFX, maior frequência de reações

infusionais e mais falha terapêutica (de Vries et al., 2007; Emi Aikawa et al., 2010; Bornstein et al., 2018; Arends et al., 2010; Plasencia et al., 2012; Patil et al., 2019; Pascual-Salcedo et al., 2011). A associação de anti-IFX com menor concentração sérica de IFX e a reações infusionais foi observada tanto precoce (< 6 meses) quanto tardiamente (12 meses). No entanto, o impacto clínico, associado à falha terapêutica, foi significativo apenas aos 12 meses, mas não aos 6 meses, provavelmente refletindo o fato de que uma grande parte das falhas precoces, até 6 meses, é devido à falha primária, independente da imunogenicidade da droga (Prado et al., 2017; Balsa et al., 2018). Além da associação de anti-IFX com reações infusionais e falha ao IFX, a presença de anti-IFX aos 6 e 12 meses demonstrou ser preditor negativo da sobrevida geral do IFX e da sobrevida livre de reações infusionais. Também corroboramos dados prévios demonstrando que pacientes com ADA positivo têm maiores valores de PCR, refletindo a falha terapêutica nesses pacientes (Garcês et al., 2014).

O seguimento em longo prazo nos permitiu avaliar a influência de anti-IFX no contexto de pacientes que apresentaram uma resposta clínica sustentada ao IFX. Nesta população, a estratégia de espaçamento, envolvendo o aumento dos intervalos entre as doses, tem sido utilizada por razões de segurança e farmacoeconômicas (Plasencia et al., 2015; Park et al., 2019; Gratacós et al., 2019). Demonstramos, pela primeira vez, que pacientes sem anti-IFX tiveram uma frequência maior de resposta sustentada ao IFX e foram mais frequentemente selecionados para o espaçamento da droga. Além disso, a presença de anti-IFX no momento do espaçamento se associou a uma menor concentração sérica de IFX e a uma maior frequência de concentração sérica indetectável de IFX, em comparação com o grupo anti-IFX negativo. Clinicamente, isso se traduziu em uma menor sobrevida do espaçamento entre os pacientes com anti-IFX positivo. À luz desses achados, sugerimos que a decisão sobre o espaçamento do IFX precisa ser cuidadosamente avaliada em pacientes com anti-IFX positivo.

Por outro lado, para pacientes que falharam ao IFX, a resposta a um segundo anti-TNF pode ser influenciada pelo mecanismo de falha ao primeiro medicamento. Nesse contexto, a presença de ADA em coortes de AR (Jamnitski et al., 2011) e em uma coorte de EpAax-r (Plasencia et al., 2013), utilizando vários anti-TNFs (IFX, ADL ou ETN), foi preditor de uma melhor resposta clínica ao segundo anti-TNF. O presente estudo confirmou esses achados, nos quais pacientes com anti-IFX positivo apresentaram uma melhor resposta aos 3 e 6 meses da troca para um segundo anti-TNF,

em comparação com pacientes anti-IFX negativo. A falha não relacionada ao anti-IFX pode ser devido à falta de resposta ao mecanismo de ação e uma troca de classe pode ser mais apropriada para esses pacientes.

Sobre a relevância do monitoramento da concentração sérica de medicamentos e de ADA, há estudos sugerindo o benefício dessa estratégia, inclusive para doenças reumatológicas, nos quais este monitoramento pode auxiliar na otimização terapêutica, levando a um melhor controle de atividade da doença e dos resultados clínicos, facilitando as decisões de tratamento e reduzindo as consequências negativas relacionadas à eficácia e segurança das drogas (**Bendtzen et al., 2009; Garcês et al., 2014; Bitoun et al., 2023; Brun et al., 2024**). No entanto, em 2021, Syversen et al., em um estudo envolvendo diversas doenças imunomediadas, não conseguiram demonstrar o benefício da estratégia de monitoramento em comparação ao tratamento tradicional na melhoria das taxas de remissão clínica ao longo de 30 semanas. Portanto, são necessários mais estudos sobre os benefícios clínicos e custo-efetividade desta estratégia.

O presente estudo possui algumas limitações. É um estudo relativamente pequeno, unicêntrico, observacional e retrospectivo, analisando resultados exploratórios de amostra de conveniência sem cálculo amostral ou correção para múltiplos testes, com dados válidos apenas para o REMICADE®. Mas que reflete uma situação de vida real e que mostrou resultados consistentes com a literatura.

Sobre as implicações práticas dos dados apresentados estão o monitoramento de anti-IFX em pontos específicos do tratamento com IFX. Possivelmente, o mais relevante está relacionado à nova descoberta de que a presença de anti-IFX prediz a falha do espaçamento. Portanto, a dosagem do anti-IFX antes da estratégia de espaçamento do IFX em pacientes com resposta sustentada poderia ajudar a prever o sucesso da estratégia e evitar recidivas em pacientes com doença previamente bem controlada. O outro ponto seria após a falha no tratamento com IFX. Possivelmente, pacientes sem anti-IFX poderiam se beneficiar mais de outro mecanismo de ação, enquanto em pacientes com anti-IFX, a troca para um segundo anti-TNF não pode ser descartada como uma opção terapêutica.

7 CONCLUSÃO

Clarissa de Queiroz Pimentel

7 CONCLUSÃO

A formação de anticorpos anti-infliximabe ocorreu principalmente no primeiro ano de uso de infliximabe, com os pacientes permanecendo positivos ao longo do seguimento. O uso concomitante de metotrexato reduziu a formação de anti-IFX. Além disso, os anticorpos anti-IFX foram associados a:

- Menor concentração sérica do infliximabe;
- Pior resposta clínica ao infliximabe, com mais falha terapêutica;
- Maior frequência de reação infusional;
- Menor sobrevida do tratamento;
- Menor sobrevida do espaçamento do infliximabe;
- Melhor resposta clínica ao tratamento com um 2º anti-TNF.

Em conclusão, este estudo forneceu dados inéditos demonstrando em uma população homogênea de EpAax-r o impacto dos anti-IFX no espaçamento do IFX em pacientes com resposta sustentada. Ele também demonstrou que apesar da associação do anti-IFX com pior desempenho do IFX, este marcador foi um preditor de boa resposta clínica ao 2º anti-TNF. Além disso, o uso concomitante de MTX pode ser recomendado para reduzir a formação de anti-IFX em pacientes com EpAax-r.

8 REFERÊNCIAS

Clarissa de Queiroz Pimentel

8 REFERÊNCIAS

Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, Bungener LB, Roozendaal C, van der Veer E, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):661–8.

Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol*. 2020;11:312.

Balsa A, Sanmarti R, Rosas J, Martin V, Cabezas A, Gómez S, et al. Drug immunogenicity in patients with inflammatory arthritis and secondary failure to tumour necrosis factor inhibitor therapies: the REASON study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(4):688–93.

Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of Antidrug Antibodies Against Adalimumab and Association with Disease Activity and Treatment Failure During Long-term Follow-up. *JAMA*. 2011;305(14):1460–8.

Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OØ, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor- α antibodies. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):774–81.

Benucci M, Damiani A, Li Gobbi F, Bandinelli F, Infantino M, Grossi V, et al. Correlation between HLA haplotypes and the development of antidrug antibodies in a cohort of patients with rheumatic diseases. *Biologics*. 2018;12:37–41.

Bitoun S, Hässler S, Ternant D, Szely N, Gleizes A, Richez C, et al. Response to Biologic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis and Antidrug Antibodies. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2323098.

-
- Bodio C, Grossi C, Pregnolato F, Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, et al. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: How immunogenicity impacts use of TNF inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102509.
- Bornstein G, Lidar M, Langevitz P, Fardman A, Ben-Zvi I, Grossman C. The prevalence and clinical effect of immunogenicity of TNF- α blockers in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):228–32.
- Brun MK, Gehin JE, Bjørlykke KH, Warren DJ, Klaasen RA, Sexton J. Clinical consequences of infliximab immunogenicity and the effect of proactive therapeutic drug monitoring: exploratory analyses of the randomised, controlled NOR-DRUM trials. *Lancet Rheumatol*. 2024 Apr;6(4):e226-e236.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281–5.
- Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1241–8.
- Calvo-Romero JM, Romero-Requena J, Arévalo-Lorido JC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4):528.
- de Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van Den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2192–201.
- de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BAC, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1252–4.

Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin D, Lauféron F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R105.

Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3):82–9.

Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947–55.

Garcês S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1138–43.

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286–91.

Gratacós J, Pontes C, Juanola X, Sanz J, Torres F, Avendaño C, et al. REDES-TNF investigators. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):11.

Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):284–8.

Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, Chinoy H. The role of MMCDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases.

Rheumatology (Oxford). 2014;53(2):213–22.

Jani M, Dixon WG, Chinoy H. Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1896–907.

Kharlamova N, Hermanrud C, Dunn N, Ryner M, Hambardzumyan K, Vivar Pomiano N, et al. Drug Tolerant Anti-drug Antibody Assay for Infliximab Treatment in Clinical Practice Identifies Positive Cases Earlier. *Front Immunol*. 2020;11:1365.

Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Glintborg B, Möller B, Ciurea A, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csMMCDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1410–8.

Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47–53.

Machado PM, Landewé R, van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1539–40.

Mahmoud I, Rouached L, Ben Tekaya A, Saidane O, Bouden S, Jradi S, et al. Immunogenicity of antitumor necrosis factor therapy in patients with spondyloarthritis. *Drug Metab Pers Ther* [Internet]. Forthcoming 2020 [cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://doi.org/10.1515/dmdi-2020-0139>.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1552–63.

Mehta P and Manson JJ. What Is the Clinical Relevance of TNF Inhibitor Immunogenicity in the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis? *Front*

Immunol. 2020;11:589.

Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):31.e1–15.

Mori A, Saito T, Takahashi M, Shibata M, Tsuji G, Hatachi S, et al. (2020) Presence of antinuclear antibodies is a risk factor for the appearance of anti-drug antibodies during infliximab or adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS ONE* 15(12): e0243729.

Moss IB, Moss MB, dos Reis DS, Coelho RM. Immediate infusional reactions to intravenous immunobiological agents for the treatment of autoimmune diseases: experience of 2126 procedures in a non-oncologic infusion centre. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(2):102–9.

Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, Tamborrini G, Mueller R, Weiss B, et al. The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2141–50.

Park JW, Kim HA, Shin K, Park YB, Kim TH, Song YW, et al. Effects of tapering tumor necrosis factor inhibitor on the achievement of inactive disease in patients with axial spondyloarthritis: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):163.

Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1445–52.

Patil A, Upadhyaya S, Dawar R, Dadhaniya N, Sood I, Gupta SJ, et al. Anti-drug antibodies and low serum trough infliximab levels correlate with disease activity measures in spondyloarthritis patients on an as-needed infliximab treatment. *Int J*

Rheum Dis. 2019;22(9):1638–43.

Pecoraro V, De Santis E, Melegari A, Trenti T. The impact of immunogenicity of TNF α inhibitors in autoimmune inflammatory disease. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):564–75.

Pizano-Martinez O, Mendieta-Condado E, Vázquez-Del Mercado M, Martínez-García EA, Chavarria-Avila E, Ortuño-Sahagún D. Anti-Drug Antibodies in the Biological Therapy of Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Clin Med.* 2023;12(9):3271.

Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1955–60.

Plasencia C, Pascual-Salcedo D, García-Carazo S, Lojo L, Nuño L, Villalba A, et al. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R79.

Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Krieckaert CL, Turk S, Navarro-Compán V, L. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. *J Rheumatol.* 2015;42(9):1638-46.

Prado MS, Bendtzen K, Andrade LEC. Biological anti-TNF drugs: immunogenicity underlying treatment failure and adverse events. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(9):985–95.

Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19–34.

Resende GG, Meirelles ES, Marques CDL, Chiereghin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et

-
- al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):19.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83.
- Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299–316.
- Strand V, Goncalves J, Isaacs JD. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):81–97.
- Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Sandanger Ø, Sexton J, Olsen IC, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Infliximab Induction on Disease Remission in Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *JAMA*. 2021;325(17):1744–54.
- Vaisman-Mentesh A, Gutierrez-Gonzalez M, DeKosky BJ, Wine Y. The Molecular Mechanisms That Underlie the Immune Biology of Anti-drug Antibody Formation Following Treatment With Monoclonal Antibodies. *Front Immunol*. 2020;11:1951.
- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582–91.
- van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811–8.
- van der Heijde D, Molto A, Ramiro S, Braun J, Dougados M, van Gaalen FA. Goodbye to the term 'ankylosing spondylitis', hello 'axial spondyloarthritis': time to embrace the

ASAS-defined nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2024 Apr 11;83(5):547-549.

van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361–8.

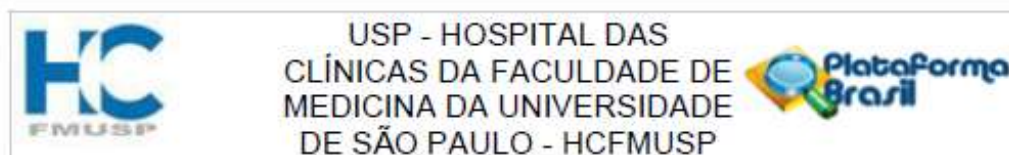
van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):164–72.

Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):165–78.

9 ANEXOS

Clarissa de Queiroz Pimentel

ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA

Pesquisador: ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA

Área Temática:

Versão: 16

CAAE: 39705014.8.0000.0088

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.537.655

Apresentação do Projeto:

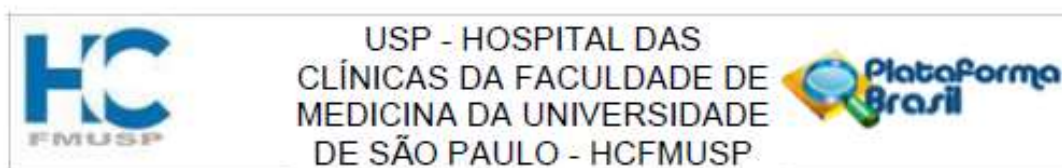
Trata-se da solicitação de uma emenda para a inclusão de um subprojeto "INFLUÊNCIA DOS ANTICORPOS ANTI-INFLIXIMABE NO SWITCHING PARA UM SEGUNDO ANTI-TNF EM PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE" referente ao protocolo de pesquisa "AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA". Os pesquisadores vão avaliar 56 pacientes com EA, onde serão incluídos pacientes com soros seriados estocados a -80°C avaliados no Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC) do HC-FMUSP no período de agosto/2007 a dezembro/2019. O subprojeto apresenta relevância científica e não altera os riscos e o TCLE previamente aprovados para o desenvolvimento do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores vão avaliar produção dos anticorpos anti-infliximabe, a influência dos anticorpos anti-infliximabe e a perda de eficácia ou necessidade de troca do biológico, ainda vão analisar a associação dos anticorpos anti-infliximabe e reações infusionais.

Também será analisado a influência dos DMARDs sintéticos na formação de anticorpos anti-droga

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.537.655

e a possível associação entre a presença de anticorpos anti-infliximabe e os níveis séricos do mesmo em pacientes com EA. Os objetivos estão claros e apresentam grande relevância na especialidade médica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco para os voluntários da pesquisa permanece inalterado, uma vez que não haverá alteração no desenho do estudo, bem como nos procedimentos a que os voluntários serão submetidos em sua rotina de acompanhamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não temos considerações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não houve modificação no TCLE neste subprojeto.

Recomendações:

Sem recomendações ou pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

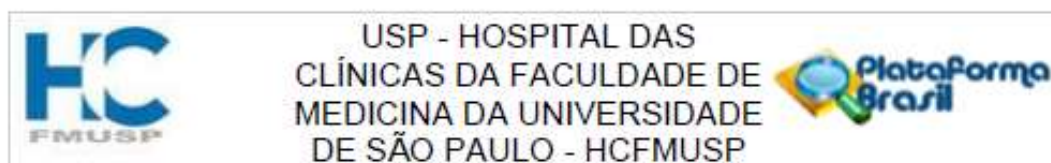
Recomendamos sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1950749_E14.pdf	06/07/2022 11:51:26		Aceito
Outros	Cartarespostapendenciadeparecer.doc	06/07/2022 11:50:44	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO06072022.docx	06/07/2022 11:46:19	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	cartajustificativa06072022.docx	06/07/2022 11:45:35	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	FORMULARIOSUBMISSAODEEMENDASDOUTORADO06072022.docx	06/07/2022 11:45:06	ELOISA SILVA DUTRA DE	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 5.537.655

Outros	FORMULARIOSUBMISSAODEEMENDASDOUTORADO06072022.docx	06/07/2022 11:45:06	OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	cartajustificativa18052022.pdf	18/05/2022 16:06:18	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	FORMULARIOSUBMISSAODEEMENDASDOUTORADO18052022.pdf	18/05/2022 14:58:16	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Leticia.docx	23/03/2022 14:38:29	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CAPPESQ_Carta_justificativa_Leticia.pdf	20/03/2022 18:16:45	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CAPPESQ_Formulario_emenda_Leticia.pdf	20/03/2022 18:16:01	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CAPPESQ_Carta_justificativa_nao_TCLE_Leticia.pdf	20/03/2022 18:15:01	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinada_2a_emenda.pdf	27/01/2017 17:30:13	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Julho de 2022

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 03 de 03