

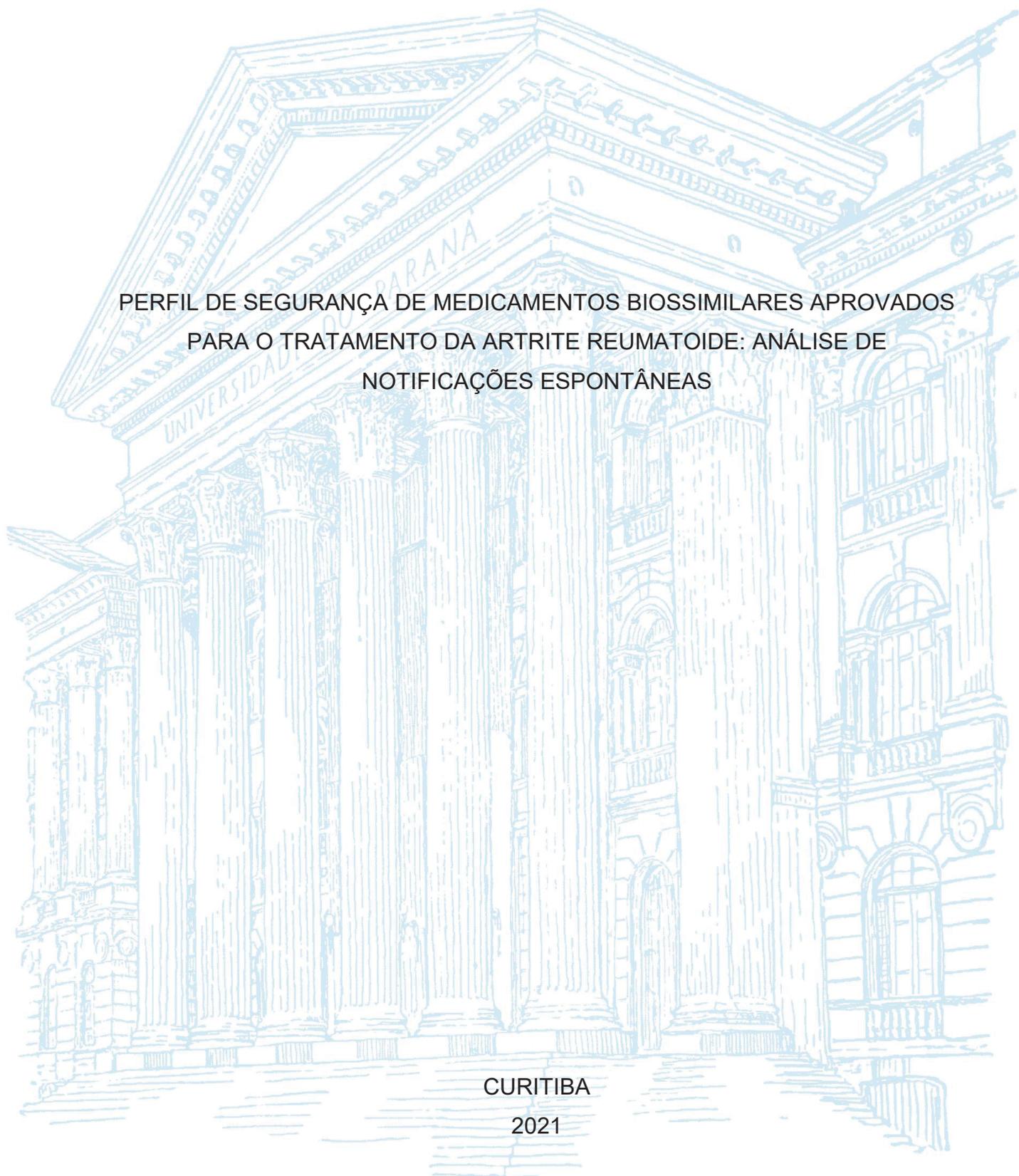
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ROBERTA TREMÉA

PERFIL DE SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS BISSIMILARES APROVADOS  
PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: ANÁLISE DE  
NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS

CURITIBA

2021



ROBERTA TREMÉA

PERFIL DE SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS BISSIMILARES APROVADOS  
PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: ANÁLISE DE  
NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

CURITIBA

2021

Treméa, Roberta

Perfil de segurança de medicamentos biossimilares aprovados para o tratamento de artrite reumatoide [recurso eletrônico]: análise de notificações espontâneas / Roberta Treméa – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

1. Medicamentos biossimilares. 2. Artrite reumatoide. 3. Farmacovigilância.  
I. Souza, Astrid Wiens. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 615.77



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA - 42001013102P6

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ROBERTA TREMÉA** intitulada: **Perfil de segurança de medicamentos biossimilares aprovados para o tratamento da artrite reumatoide: análise de notificações espontâneas**, sob orientação da Profa. Dra. ASTRID WIENS SOUZA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 05 de Março de 2021.

Assinatura Eletrônica  
08/03/2021 15:41:36.0  
ASTRID WIENS SOUZA  
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica  
08/03/2021 18:07:42.0  
ROSA CAMILA LUCCHETTA  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE EST.PAULISTA JÚLIO DE  
MESQUITA FILHO)

Assinatura Eletrônica  
06/04/2021 15:39:13.0  
ANA CAROLINA MELCHORS  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica  
08/03/2021 14:48:14.0  
HELENA HIEMISCH LOBO BORBA  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esta dissertação os meus pais, Antônio e Ires, por todo amor, compreensão e incentivo. Vocês são a luz que guia a minha caminhada.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela força que têm me dado na busca da minha melhor versão.

Aos meus pais, Antônio e Ires, pelo amor incondicional e por acreditarem na minha capacidade, nos meus sonhos e por tudo que fazem por mim. Obrigada também por me tornar uma Gremista fanática! Eu amo vocês!

À minha irmã Renata, cujas conversas e confidências me acalmam e me ajudaram seguir firme neste propósito. Você é mais incrível do que imagina!

Ao André, por todo amor, compreensão e sabedoria. Você foi fundamental para que eu mantivesse serenidade durante os períodos difíceis. Sou grata pela nossa família (nós e o Bino).

À minha amiga Suelen, pelo incentivo, amor e companheirismo de tantos anos. Tua amizade vale ouro!

À minha amiga Manuela, por ter sido minha primeira inspiração para vislumbrar a vida acadêmica.

À Ariane, por toda paciência, acolhimento e ensinamentos que dispendeu nestes dois anos. Sem sua ajuda generosa eu não teria chegado até aqui.

À Professora Dra. Astrid por ter feito de mim uma pesquisadora e aluna melhor. Toda sua paciência e compreensão foram primordiais para que eu conseguisse realizar este sonho, apesar das limitações de tempo e distância. Sou eternamente grata por ter sido sua orientada.

À empresa Dimaster, que permitiu a disponibilidade de horários para que eu alcançasse este objetivo.

Às minhas colegas do PPGASFAR Cássia, Suellen e Thais que foram fundamentais nesta jornada. A amizade de vocês foi um lindo presente desta pós-graduação.

Aos meus amigos e colegas da Dimaster, por compreenderem minha ausência.

A todos meus amigos, de longa data e os que recém chegaram, que torcem pela minha felicidade: eu não seria nada sem vocês!

À UFPR e ao PPGASFAR pelo ensino gratuito e de qualidade.

“A vida é muito curta para ser pequena”. (Benjamin Disraeli)

## RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, crônica e sistêmica que pode causar danos irreversíveis, afetando a qualidade de vida dos pacientes. O seu tratamento envolve, dentre outras terapias, o uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos, que vem sendo amplamente preconizados por diretrizes internacionais. Os MMCD biossimilares vêm se tornando uma alternativa importante no arsenal terapêutico da AR devido ao impacto econômico causado aos sistemas de saúde pelos MMCD biológicos de referência e como uma forma de garantir acesso a um maior número de pacientes. Devido às características estruturais e às diferentes vias de aprovação para sua introdução no mercado, um dos principais desafios é a garantia de segurança em relação ao MMCD biológico de referência. O objetivo deste estudo foi identificar e avaliar as suspeitas de reação adversa a medicamento (RAM) dos MMCD biossimilares aprovados para o tratamento da AR, utilizando a base de dados americana FDA Adverse Event Reporting System – FAERS. As notificações incluídas abrangeram o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2018. Sinais de desproporcionalidade de notificação (SDRs) foram detectados através do cálculo de razão de chance de notificação (ROR). As RAMs foram padronizadas a nível de termo preferido (PT), conforme dicionário MedDRA®. Os SDRs com maior importância clínica de acordo com a lista de eventos médicos designados (DME) e eventos de importância médica (IME) foram priorizados. O estudo identificou 443 notificações que traziam pelo menos um MMCD biossimilar como suspeito (primário ou secundário), com destaque para os biossimilares do etanercepte (49,4%), seguido dos biossimilares do infliximabe (43,1%), rituximabe (4,1%) e adalimumabe (3,4%). Foram analisadas 2.129 suspeitas de RAMs e destas, 139 SDRs foram detectados para os biossimilares Benepali®, Erelzi®, Inflectra®, Remsima® e Truxima®. O Benepali® foi o biossimilar que apresentou maior número de IMEs que não foram destacados para seu biológico de referência, totalizando 22. Em relação às RAMs classificadas de acordo com a lista DME, o termo “Lesão renal aguda”, destacado para o Erelzi®, não foi encontrado na bula do medicamento. Embora o número de notificações identificadas para os biossimilares tenha sido pequeno, os resultados deste estudo permitiram demonstrar o perfil de segurança dos biossimilares a partir da base de dados americana. Os sinais destacados e que não foram encontrados na bula do biossimilar podem servir como subsídios para geração de hipóteses de novas RAMs associadas a esses medicamentos e devem ser priorizados em pesquisas futuras para confirmação desses achados. O número de MMCD biossimilares aprovados vem aumentando à medida que são aprovados pelas autoridades reguladoras, e estes têm se mostrado uma alternativa importante na farmacoterapêutica da AR. No entanto, são necessários mais estudos avaliando o perfil de segurança para identificação de RAMs que possam impactar no tratamento.

Palavras-chave: Medicamentos Biossimilares. Artrite reumatoide. Farmacovigilância. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune, inflammatory, chronic and systemic disease that can cause irreversible damage, affecting the patients quality of life. Its treatment involves, among other therapies, the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), which have been widely recommended by international guidelines. Biosimilar DMARDs have become an important alternative in the therapeutic arsenal of RA due to the economic impact caused to health systems by biological DMARDs and as a way to guarantee access to a larger number of patients. Due to the structural characteristics and the different approval routes for its introduction into the market, one of the main challenges is the guarantee of safety regarding the reference biological DMARD. This study aimed to identify and evaluate the suspicions of adverse drug reactions (ADR) of the biosimilar DMARDs approved for the treatment of RA, using the American database FDA Adverse Event Reporting System - FAERS. The included notifications covered the period from January 2004 to December 2018. Signs of disproportionality of notification (SDRs) were detected through the calculation of the notification chance ratio (ROR). The ADRs were standardized at the preferred term (PT) level, according to the MedDRA® dictionary. SDRs with greater clinical importance according to the list of designated medical events (DME) and important medical events (IME) were prioritized. The study identified 443 notifications that presented at least one biosimilar DMARD as a suspect (primary or secondary), with emphasis on etanercept biosimilars (49.4%), followed by infliximab biosimilars (43.1%), rituximab (4.1%) and adalimumab (3.4%). 2,129 suspected ADRs were analyzed and, of these, 139 SDRs were detected for the biosimilars Benepali®, Erelzi®, Inflectra®, Remsima® and Truxima®. Benepali® was the biosimilar that presented the largest number of IMEs that were not highlighted for their biological reference, totaling 22. Regarding the ADRs classified according to the DME list, the term "Acute kidney injury" highlighted for Erelzi®, was not found in the medicine leaflet. Although the number of notifications identified for the biosimilars was small, the results of this study allowed to demonstrate the safety profile of the biosimilars from the American database. The highlighted signs that were not found in the biosimilar leaflet can serve as subsidies for generating hypotheses of new ADRs associated with these biosimilars and should be prioritized in future research, to confirm these findings. The number of approved biosimilar DMARDs has been increasing as they are approved by regulatory authorities and have proved to be an important alternative in RA pharmacotherapeutics, however, further studies are needed evaluating the safety profile for identifying ADRs that may impact treatment.

Keywords: Biosimilar Pharmaceuticals. Rheumatoid arthritis. Pharmacovigilance.  
Adverse Drug Reaction Reporting Systems.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ARTRITE REUMATOIDE (DEFORMIDADES).....	22
QUADRO 1 - INDÍCES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DA DOENÇA.....	24
FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA ARTRITE REUMATOIDE ..	27
QUADRO 2 - MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES APROVADOS COM INDICAÇÃO PARA AR .....	34
FIGURA 3 - TABELA DE CONTINGÊNCIA E FÓRMULAS PARA CALCULAR O ROR.....	50
FIGURA 4 - SELEÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS DE RAM DE MMCD BIOLÓGICO PARA ARTRITE REUMATOIDE .....	53
QUADRO 3 - BIOSSIMILARES IDENTIFICADOS COM SUSPEITAS DE RAM .....	54
GRÁFICO 1 - DESFECHOS SÉRIOS DOS MMCD BIOSSIMILARES.....	58
GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO ENTRE AS NOTIFICAÇÕES DE RAMS POR ANO DOS MMCD BIOSSIMILARES.....	59
GRÁFICO 3 - FREQUÊNCIA DE RAMS POR GRUPO SISTÊMICO PARA OS MMCD BIOSSIMILARES .....	60

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS NOTIFICAÇÕES DOS PRINCIPAIS MMCD BIOSSIMILARES .....	56
TABELA 2 - FREQUÊNCIA DOS SINAIS DE SEGURANÇA DETECTADOS E AGRUPADOS POR GRUPO SISTÊMICO (SOC).....	61
TABELA 3 - IME NÃO DESTACADO PARA INFLIXIMABE E DESTACADO PARA INFLECTRA®.....	63
TABELA 4 - IME NÃO DESTACADO PARA ETANERCEPTE .....	64
TABELA 5 - IME NÃO DESTACADO PARA RITUXIMABE E DESTACADO PARA TRUXIMA® .....	67

## LISTA DE SIGLAS

ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
AINE	- Anti-inflamatório não esteroidal
AAD	- Anticorpos antidrogas
Anti-CCP	- Anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos
Anti-TNF	- Inibidor do fator de necrose tumoral
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	- Artrite Reumatoide
BLA	- <i>Biologics License Application</i>
BPCI Act	- <i>Biologics Price Competition and Innovation Act</i>
C	- Concomitante
CDAI	- Índice Clínico de Atividade de Doença
CHMP	- Comitê de Produtos Médicos para Uso Humano
CTLA-4	- Linfócito T citotóxico associado a proteína 4
DAS28	- Índice de Atividade de Doença
DII	- Doença Inflamatória Intestinal
DME	- <i>Designated Medical Event</i>
EA	- Espondilite anquilosante
ECR	- Ensaio Clínico Randomizado
EUA	- Estados Unidos da América
EMA	- <i>European Medicines Agency</i>
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i>
FAERS	- <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FR	- Fator Reumatoide
GC	- Glicocorticoide
HLA	- Antígeno Leucocitário Humano
HLGT	- Grupo de nível alto
HLT	- Termo de nível alto
I	- Interação
ICAD	- Índice Composto de Atividade da Doença
ICH	- <i>International Conference on Harmonisation</i>
IgG1	- Imunoglobulina G1

IFP	- Interfalangianas proximais
IL	- Interleucina
IME	- <i>Important Medical Events</i>
INN	- <i>International Nonproprietary Name</i>
JAK	- Janus Kinase
MCF	- Metacarpofalanganias
MedDRA	- Dicionário Médico para Atividades Regulamentares
MHC	- <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMCD	- Medicamento Modificador do Curso da Doença
MMCDs	- Medicamento Modificador do Curso da Doença Sintético
MMCDb	- Medicamento Modificador do Curso da Doença Biológico
MMCDsae	- Medicamento Modificador do Curso da Doença Sintético Alvo Específico
MSAccess	- <i>Microsoft Office Access</i>
MTF	- Metatarsofalanganias
MTX	- Metotrexato
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PBS	- Produto bioterapêutico similar
PCDT	- Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PIB	- Produto Interno Bruto
PRM	- Problema Relacionado a Medicamento
PT	- Termo preferido
RAM	- Reação Adversa a Medicamento
ROR	- Razão de Chances de Notificação
SDAI	- Índice Simplificado de Atividade de Doença
SDR	- Sinal de Desproporcionalidade de Notificação
SOC	- Grupo Sistêmico
SP	- Suspeito Primário
SS	- Suspeito Secundário
TNF	- Fator de necrose tumoral
TNF-R	- Receptor do Fator de Necrose Tumoral
UE	- União Europeia
UMC	- <i>Uppsala Monitoring Centre</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

® - Marca registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
3.1 ARTRITE REUMATOIDE .....	19
3.1.1 Etiologia e epidemiologia da doença .....	19
3.1.2 Manifestações clínicas .....	21
3.1.3 Diagnóstico .....	23
3.1.4 Tratamento .....	24
3.1.4.1 Medicamentos biológicos anti-TNF .....	27
3.1.4.2 Medicamentos biológicos não anti-TNF .....	29
3.2 BIOSSIMILARES .....	30
3.2.1 Exercício de comparabilidade .....	37
3.2.2 Intercambialidade .....	37
3.2.3 Imunogenicidade .....	39
3.2.4 Nomenclatura e identificação dos biossimilares .....	40
3.3 FARMACOVIGILÂNCIA .....	41
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>46</b>
4.1 DESENHO DE ESTUDO E AMOSTRA .....	46
4.2 COLETA E PREPARAÇÃO DOS DADOS .....	46
4.2.1 Critérios de inclusão das notificações no estudo .....	49
4.2.2 Análise de desproporcionalidade das notificações .....	49
4.2.3 Detecção de novos sinais de segurança por comparação com a bula .....	51
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>52</b>
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS SUSPEITAS DE RAMS NOTIFICADAS PARA OS BIOSSIMILARES .....	54
5.2 SINAIS DE SEGURANÇA ASSOCIADOS AOS BIOSSIMILARES .....	59
5.3 DETECÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA CONTENDO EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS (DME) E EVENTOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA (IME) EM COMPARAÇÃO COM A BULA .....	62
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>68</b>

6.1 BIOSSIMILAR DO INFLIXIMABE.....	71
6.2 BIOSSIMILARES DO ETANERCEPTE.....	75
6.2.1 Benepali®.....	76
6.2.2 Erelzi®.....	79
6.3 BIOSSIMILAR DO RITUXIMABE.....	80
<b>7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>83</b>
<b>8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>85</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>86</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) se caracteriza como uma doença autoimune, inflamatória, crônica e sistêmica. Em geral suas manifestações clínicas envolvem comprometimento da membrana sinovial de articulações periféricas e diversos sintomas extra articulares (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016a; SMOLEN *et al.*, 2018). Desde 1990, a nível global, a prevalência geral padronizada por idade foi mais comumente relatada em mulheres, atingindo pico na faixa etária de 70-74 anos (SAFIRI *et al.*, 2019). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2020), é uma condição que, no período de 10 anos do surgimento da doença, pode incapacitar 50% dos pacientes no que diz respeito à produtividade laboral.

O tratamento medicamentoso da AR deve ser iniciado tão logo seja feito seu diagnóstico, devido a suas características de cronicidade. Uma intervenção farmacológica efetiva pode mudar o curso da doença, proporcionando maior qualidade de vida ao paciente. Os medicamentos utilizados para tratar esta condição incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides (GCs), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) - sintéticos e biológicos – e imunossupressores (MAJITHIA; GERACI, 2007; BRASIL, 2020).

A estratégia intensiva conhecida como “*treat to target*” (tratamento por metas) é recomendada em pacientes com AR, independentemente do nível de atividade da doença. Essa conduta consiste na remissão da doença evitando a ocorrência ou progressão de dano articular (SMOLEN *et al.*, 2018; BRASIL, 2020). Nesta abordagem, a estratégia terapêutica para controlar a doença é baseada no uso de MMCD, sendo os MMCD biológicos (MMCDb) recomendados em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com MMCD sintético (MMCDs) (SMOLEN *et al.*, 2020). Apesar da eficácia estabelecida, é uma classe cujo aspecto de segurança tem sido estudado em virtude de suas complexas características estruturais e farmacológicas, além da fisiopatologia do usuário (ARAUJO *et al.*, 2018).

Devido ao impacto socioeconômico dos biológicos inovadores, os medicamentos biossimilares surgem como uma alternativa custo-efetiva, podendo garantir o acesso ao tratamento a um maior número de doentes (KAY *et al.*, 2018).

O percurso regulatório para aprovação de registro destes produtos após expiração das patentes dos produtos biofarmacêuticos originais e estabelecimento da biossimilaridade é distinto, sendo determinado pelas agências reguladoras (PINEDA *et al.*, 2016). Segundo o *Food and Drug Administration* (FDA), o biossimilar se caracteriza pela alta semelhança com o produto biológico originador, apesar das pequenas diferenças de componentes clinicamente ativos, não havendo diferença entre ele e seu biológico de referência no que diz respeito à segurança, pureza e potência (FDA, 2020a).

As informações sobre o processo de fabricação do biológico de referência são proprietárias, fazendo com que os biossimilares sejam produzidos de forma adaptada através de análise estrutural, físico-química e biológica do medicamento originador (AL-SABBAGH *et al.*, 2016; O'CALLAGHAN *et al.*, 2019). Devido à sua natureza estrutural e processo produtivo, da mesma forma que ocorre nos biológicos inovadores, os biossimilares são passíveis de induzir efeito imunogênico, podendo impactar na eficácia clínica do medicamento e também no aumento de reações adversas (PINEDA *et al.*, 2016).

A inserção recente deste tipo de medicamento no mercado requer uma vigilância pós-comercialização ativa para garantir sua segurança continuada, uma vez que, embora sua eficácia tenha sido comprovada, sua utilização em grande escala e com fatores não controlados deve ser monitorada a fim de garantir segurança ao paciente. É nesse contexto que identificar relatos de notificações espontâneas de medicamentos biossimilares utilizados no tratamento da artrite reumatoide pode contribuir com o panorama da farmacovigilância mundial.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar e avaliar notificações de reação adversa na base de dados do *Food and Drug Administration* (FDA) – *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), referente aos medicamentos biossimilares aprovados para o tratamento da artrite reumatoide.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar um panorama das notificações espontâneas relatadas ao FDA dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biossimilares para o tratamento da artrite reumatoide;
- Identificar a gravidade e tipos de reações adversas relacionadas aos medicamentos biossimilares no tratamento da artrite reumatoide;
- Comparar o perfil de segurança dos medicamentos biossimilares com medicamentos biológicos de referência, para o tratamento da artrite reumatoide;
- Colaborar para a avaliação dos danos e sinais de riscos dos medicamentos biossimilares, de forma a estimular profissionais de saúde a identificar reações adversas e melhorar a segurança do paciente.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 ARTRITE REUMATOIDE

##### 3.1.1 Etiologia e epidemiologia da doença

O desenvolvimento da AR pode ser influenciado por fatores genéticos e ambientais, no entanto, sua etiologia permanece desconhecida. É caracterizada por inflamação sinovial, inchaço e danos nas articulações como resultado final de processos inflamatórios e autoimunes. Sua fisiopatologia envolve linfócitos T e B, além dos macrófagos, que se depositam no líquido sinovial, sinalizando diferentes citocinas pró-inflamatórias, levando a um quadro de dor e edema (MCINNES; SCHETT, 2011; CHOY, 2012).

Estudos de associação genômica têm relacionado genes potenciais com a suscetibilidade à AR, especialmente o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), dividido em classe I (HLA-A, B, C), classe II (HLA-DR, DP, DQ) e sub-regiões de classe III (CHOY, 2012; VIATTE; PLANT; RAYCHAUDHURI, 2013; CROIA *et al.*, 2019). Foi estabelecido que o HLA-DR, mais precisamente o locus HLA-DRB1, fornece importante contribuição genética para o risco de desenvolvimento de AR, pois compartilha uma região que codifica uma sequência de aminoácidos semelhante, chamado epítipo comum (TURESSON; MATTESON, 2006; CROIA *et al.*, 2019).

Apesar da associação HLA-DRB1 ser a mais compreendida no desenvolvimento da AR, existe também a associação de gene não-HLA, ligados à autoimunidade a proteínas citrulinadas. No entanto, diversos destes loci podem estar associados a outros distúrbios autoimunes (KURKÓ *et al.*, 2013).

No processo inflamatório autoimune ocorrido na AR há infiltração de leucócitos na membrana sinovial das articulações, causando sinovite, por influxo e/ou ativação local de células mononucleares, e formação de pannus, porção rica em osteoclastos, causando destruição óssea, enquanto as enzimas secretadas levam a erosão da cartilagem (MCINNES; SCHETT, 2011; CHOY, 2012;). Um *feedback* positivo mediado por leucócitos, fibroblastos sinoviais, condrócitos e osteoclastos, juntamente com os produtos moleculares do dano, atuam promovendo a inflamação e conduzindo à fase crônica da AR (MCINNES; SCHETT, 2011).

As principais citocinas envolvidas na AR são o fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha$  e a interleucina 6 (IL). As interleucinas IL-1 e IL-17 também estão envolvidas na patogênese, mas com papel menos expressivo. Os linfócitos B são responsáveis pela produção de autoanticorpos, em especial o fator reumatoide (FR) e anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (NEMTSOVA *et al.*, 2019).

Os fatores de risco ambientais também estão envolvidos na patogênese da AR. Dentre eles destaca-se: sexo feminino, tabagismo, deficiência de vitamina D, obesidade, exposição à sílica, mudanças na microbiota e agentes infecciosos (vírus *Epstein-Barr*, citomegalovírus, espécies de *Proteus* e *Escherichia coli.*). Apesar dos mecanismos relativos às exposições ambientais não estarem totalmente elucidados, sugere-se maior reatividade imunológica capaz de induzir produção de citocinas, ativação de sinoviócitos e macrófagos que secretam quimiocinas e recrutam linfócitos que podem responder aos antígenos locais, levando à progressão da doença (TEHLIRIAN; BATHON, 2008; MCINNES; SCHETT, 2011; SMOLEN *et al.*, 2018)

Integrando fatores genéticos e ambientais na patogênese da AR, a investigação de fatores epigenéticos, pode contribuir na compreensão da suscetibilidade à doença, fornecer subsídios para identificação de novos alvos terapêuticos e também para fins diagnósticos. Estes fatores podem atuar promovendo alterações como metilação do DNA, modificação de histonas e expressão de microRNA, modificando a biologia de fibroblastos sinoviais e leucócitos (GLANT; MIKECZ; RAUCH, 2014; DOODY; BOTTINI; FIRESTEIN, 2017). As modificações epigenéticas sofrem influência e reagem a estímulos externos, podem ser reversíveis e reguladas, por isso têm sido amplamente estudadas (NEMTSOVA *et al.*, 2019).

A prevalência mundial da AR na população adulta é estimada em 0,3% a 1% (WOOLF; PFLEGER, 2003). Segundo dados do estudo Safiri *et al.* (2019), entre 1990 e 2017, globalmente, houve um aumento de 7,4% na taxa de prevalência padronizada por idade de AR. Além disso, a taxa de incidência anual da doença foi de 14,9% no ano de 2017. Sua epidemiologia é dinâmica, variando geograficamente e diferindo entre grupos étnicos. É considerado um importante problema de saúde pública que diminui a qualidade de vida dos pacientes, podendo levar à incapacidade funcional e conseqüentemente, ao aumento da mortalidade (SMOLEN *et al.*, 2018).

Estima-se que nos Estados Unidos da América (EUA), entre os anos de 2013 a 2015, aproximadamente 54,4 milhões de norte-americanos adultos por ano foram diagnosticados com algum tipo de artrite (CDC, 2020). No caso da AR, cerca de 1,3 milhões de americanos adultos maiores de 18 anos são acometidos por esta doença (HELMICK *et al.*, 2008). Estes dados são corroborados em um estudo mais recente que analisou duas bases de dados, indicando que a taxa de prevalência de AR na população adulta dos EUA com seguro comercial variou de 0,41% a 0,54% de 2004 a 2014 (HUNTER *et al.*, 2017). Dados epidemiológicos da doença em países em desenvolvimento são mais escassos. No Brasil, a prevalência de artrite reumatoide em adultos demonstrou uma taxa de 0,2% a 1%, acometendo aproximadamente 1,3 milhão de pessoas (MARQUES-NETO *et al.*, 1993). Em estudo multicêntrico realizado em 2004 na cidade de Montes Claros, em Minas Gerais, a prevalência de pacientes com AR foi de 0,46% (SENNA *et al.*, 2004).

De acordo com dados de Murphy *et al.* (2018), em 2013 os EUA gastaram um total de US\$ 303,5 bilhões com assistência médica relativa à artrite e perdas de rendimento. Uma revisão sistemática com meta-análise demonstrou que, apesar da mortalidade por AR ter diminuído nos últimos 50 anos, a taxa de mortalidade se mantém mais alta que da população em geral (DADOUN *et al.*, 2013).

Esta condição autoimune acomete duas a três vezes mais mulheres (CROSS *et al.*, 2014; SMOLEN *et al.*, 2018) e isto tem sido atribuído aos efeitos estimuladores do estrogênio. No entanto, o papel dos esteroides sexuais na AR ainda permanece controverso (ALPÍZAR-RODRÍGUEZ *et al.*, 2017).

### 3.1.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da AR apresentam tipicamente evolução insidiosa, com dor e inchaço nas articulações, ocorrendo ao longo de semana ou meses. No entanto, alguns pacientes podem apresentar um reumatismo palindrômico, com início rápido. A rigidez matinal é sintoma característico, com duração superior a 30 minutos até várias horas (MAJITHIA; GERACI, 2007; TEHLIRIAN; BATHON, 2008; SMOLEN *et al.*, 2018).

As manifestações articulares geralmente seguem um padrão simétrico (TURESSON; MATTESON, 2006), envolvendo mais comumente as pequenas articulações como as articulações interfalangianas proximais (IFP), as

metacarpofalangianas (MCF) e as articulações metatarsofalangianas (MTF). As articulações maiores, como joelhos e quadris, geralmente se tornam sintomáticas na fase mais tardia da doença (KHURANA; BERNEY, 2005). Em um processo inflamatório contínuo, há destruição cartilaginosa e óssea, levando a deformidades e incapacidades articulares (AMAYA-AMAYA J, 2013).

Dentre as primeiras manifestações que ocorrem nas mãos, destaca-se o edema fusiforme das IFP. Em estágio mais avançado da doença verifica-se desvio ulnar dos dedos, hiperextensão (pescoço de cisne) ou hiperflexão (deformidade *boutonnière*) nas articulações IFP (FIGURA 1) (TEHLIRIAN; BATHON, 2008). Já o acometimento das articulações dos pés afeta principalmente o antepé, sendo um dos primeiros sintomas em 15% dos pacientes (AMAYA-AMAYA, 2013). Outras articulações como a temporomandibular, cervical e laringe, também podem ser ocasionalmente afetadas (TEHLIRIAN; BATHON, 2008).

FIGURA 1 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ARTRITE REUMATOIDE (DEFORMIDADES)



FONTE: KHURANA; BERNEY (2005).

LEGENDA: Pescoço de cisne e deformidade *boutonnière* nos dedos

Sendo a AR uma doença sistêmica, as manifestações extra-articulares também são comumente relatadas e estão associadas à maior mortalidade (KHURANA; BERNEY, 2005). Dentre os sintomas, destaca-se síndrome de Sjögren, ocorrendo em 35% dos pacientes, e também os nódulos reumatoides, que estão presente em 25% dos casos e se desenvolvem principalmente em pontos de pressão como cotovelos, articulações dos dedos, tendão de Aquiles, couro cabeludo

e tuberosidades isquiáticas (TEHLIRIAN; BATHON, 2008). Além dos sintomas citados, podem estar presentes manifestações cutâneas, manifestações oculares, envolvimento pleuropulmonar, manifestações cardíacas, hematológicas, neurológicas e também osteometabólicas (TORRES *et al.*, 2017). Embora não haja um consenso sobre seu uso, os critérios de Malmo podem ser utilizados para distinguir os eventos extra-articulares severos dos não severos, (TURESSON; JACOBSSON; BERGSTRÖM, 1999; TURESSON *et al.*, 2003; DAS; PADHAN, 2017).

### 3.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da AR é baseado em critérios clínicos e exames complementares. Os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987 foram amplamente utilizados na prática clínica, no entanto, devido à sua baixa capacidade para identificar pacientes em estágios iniciais da doença, atualmente são considerados os critérios de classificação do ACR e da *European League Against Rheumatism* (EULAR) estabelecidos em 2010. Esta classificação leva em consideração: acometimento articular, sorologia, provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas. A avaliação é fundamentada em um sistema de pontuação com base em um escore de soma direta. Uma pontuação  $\geq 6$  classifica um paciente com AR (ALETAHA *et al.*, 2010).

Seguido o diagnóstico, parte-se para uma etapa importante que é a classificação da atividade da doença, que pode definir a conduta terapêutica e prognóstica e também o sucesso do tratamento. Este acompanhamento é realizado através de parâmetros denominados índices compostos da atividade de doença (ICADS), que avaliam desde o número de articulações acometidas, avaliação global da doença pelo paciente, avaliação da atividade da doença pelo avaliador e marcador laboratorial de inflamação. Dentre os parâmetros citados, os mais utilizados são: índice simplificado da atividade da doença (SDAI), índice clínico da atividade da doença (CDAI) e índice de atividade da doença (DAS-28) (SMOLEN; ALETAHA, 2014; SMOLEN *et al.*, 2018). No QUADRO 1 é possível verificar as classificações utilizadas para definir a atividade da doença.

QUADRO 1 - INDÍCES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DA DOENÇA

Índice	Estado da atividade da doença	Pontos de corte
<b>SDAI</b>	Remissão	≤ 3,3
	Baixa	> 3,3–11
	Moderada	> 11– > 26
	Alta	> 26
<b>CDAI</b>	Remissão	≤ 2,8
	Baixa	> 2,8–10
	Moderada	> 10–22
	Alta	> 22
<b>DAS-28</b>	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	> 2,6–3,2
	Moderada	> 3,2–5,1
	Alta	> 5,1

FONTE: Modificado de SMOLEN (2018).

LEGENDA: SDAI (índice simplificado de atividade de doença); CDAI (índice clínico de atividade de doença); DAS-28 (índice de atividade de doença).

### 3.1.4 Tratamento

O tratamento da AR pode variar de acordo com o estágio, atividade e gravidade da doença, além dos fatores individuais de cada paciente e resposta ao regime terapêutico proposto (BRATS, 2012). O manejo clínico requer associação entre terapia farmacológica e não farmacológica, objetivando a melhora na qualidade de vida do paciente, com redução ou eliminação da dor e inchaço nas articulações, e remissão da doença (TEHLIRIAN; BATHON, 2008; BRASIL, 2020). Para o tratamento não medicamentoso inclui-se medidas educativas, atividade física, terapia ocupacional, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. Tais condutas, embora com escassas evidências, podem auxiliar na melhora do quadro clínico do paciente (BRASIL, 2020).

A conduta terapêutica tem como principal objetivo a reversão da inflamação, de forma a evitar a progressão de dano e limitar seus efeitos cumulativos. Atingir a meta terapêutica é a melhor alternativa para pacientes com AR em estágio inicial e também naqueles com doença já estabelecida. O monitoramento deve ser frequente e a terapia ajustada caso a meta não seja alcançada. O tratamento deve ser uma decisão partilhada entre o paciente e o profissional de saúde, e outras comorbidades

também devem ser consideradas e adaptações devem ser implementadas caso necessário (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016a; SMOLEN *et al.* 2016b; SMOLEN *et al.*, 2020).

Os medicamentos utilizados no tratamento da AR incluem AINEs, GCs, imunossupressores e os MMCD sintéticos e biológicos. Os AINEs são utilizados para alívio sintomático da dor, rigidez e melhora da função física, mas não modificam o curso da doença. Já os GCs possuem atividade modificadora da doença e sua recomendação de uso no estágio inicial ou na recidiva da AR é de até três meses, pois a longo prazo podem acarretar graves efeitos adversos (TEHLIRIAN; BATHON, 2008; BRASIL, 2020; SMOLEN *et al.*, 2020). Imunossupressores como a azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida são adjuvantes no tratamento, mas devido à imunossupressão sua indicação se restringe à AR muito agressiva ou quando há complicações (BRASIL, 2020).

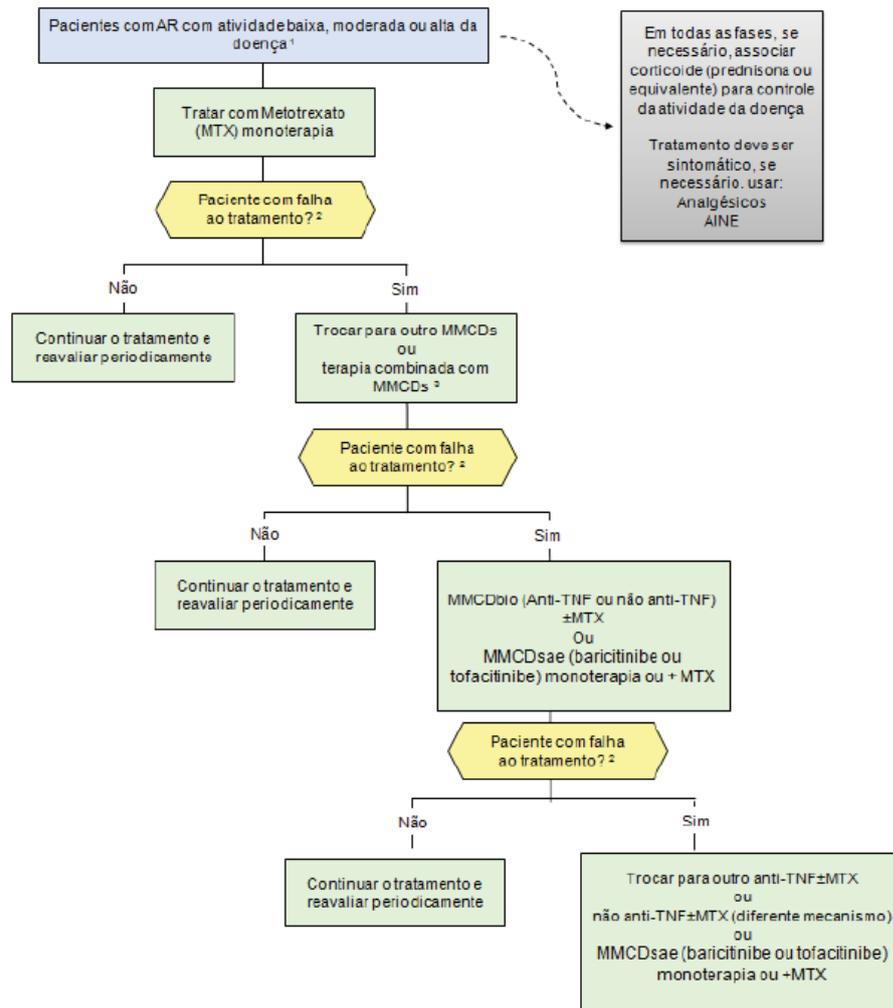
A recomendação da primeira etapa do tratamento da AR é a utilização dos MMCDs. O metotrexato (MTX) em monoterapia deve ser a primeira escolha ou também pode ser utilizado em combinação com outras terapias. No entanto, problemas como toxicidade e eventos adversos podem levar à sua descontinuação. Nestes casos, os medicamentos sulfassalazina e leflunomida podem ser utilizados para substituir o MTX (SMOLEN *et al.*, 2020). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileiro inclui neste contexto a hidroxicloroquina/cloroquina (BRASIL, 2020).

A escolha terapêutica dos MMCDb é preconizada após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCDs (BRASIL, 2020). A compreensão e estudo da patobiologia da doença tem contribuído para o desenvolvimento de tratamentos novos e eficazes (CHOY, 2012). O surgimento dos biológicos no mercado permeia a década de 1980, revolucionando o setor farmacêutico (EUROPEAN COMMISSION, 2013). Sua produção utiliza a tecnologia de DNA recombinante a partir de isolados de sistemas vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos (MULLER *et al.*, 2014). Tais estruturas são de difícil caracterização, o que remete a um certo grau de variabilidade no processo produtivo, inclusive de um mesmo lote do produto (ABRAHAM *et al.*, 2013). Os MMCDb são de natureza proteica (principalmente anticorpos ou moléculas relacionadas a eles) e são classificados conforme o alvo sobre o qual irão atuar (ROSSI *et al.*, 2015).

A segunda estratégia de tratamento inclui o uso de MMCDb ou MMCDs sintéticos que têm como alvo a enzima Janus Kinase (JAK) (SMOLEN *et al.*, 2020). Os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo específicos (MMCDsae) têm seletividade para diferentes isoformas de JAK, sendo usados sozinhos ou em associação. Além disto, têm atividade em múltiplos alvos, exercendo efeitos clínicos tão prontamente quanto os MMCDb (TANAKA, 2020).

Na terceira etapa, com base no PCDT brasileiro, outro MMCDb (anti-TNF ou não anti-TNF) ou MMCDsae (baricitinibe ou tofacitinibe) podem ser escolhidos, desde que o medicamento selecionado não tenha sido usado anteriormente (BRASIL, 2020). A FIGURA 2 descreve o fluxograma do tratamento recomendado pelo protocolo brasileiro.

FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA ARTRITE REUMATOIDE



FONTE: BRASIL (2020).

LEGENDA: AR (artrite reumatoide); AINE (anti-inflamatório não esteroidal); MMCDs (medicamento modificador do curso da doença sintético); MMCDb (medicamento modificador do curso da doença biológico); MMCDsae (medicamento modificador do curso da doença sintético alvo específico); MTX (metotrexato); TNF (fator de necrose tumoral)

#### 3.1.4.1 Medicamentos biológicos anti-TNF

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma proteína solúvel e sua produção ocorre em diferentes tipos de células, incluindo macrófagos, células T, mastócitos, granulócitos, células *Natural Killers* (NK), fibroblastos, neurônios, queratinócitos e células musculares lisas (TRACEY *et al.*, 2008). Tem funções pró-inflamatórias e imunorregulatórias, sendo que sua atividade desregulada induz a proliferação de citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas e metaloproteinases, estimulando a

osteoclastogênese (GIBBONS; HYRICH, 2009; TAYLOR; FELDMANN, 2009). A classe dos MMCDb anti-TNF atuam inibindo esta proteína, que se forma principalmente nos macrófagos e células T, e está presente no líquido sinovial de pacientes com AR (GIBBONS; HYRICH, 2009).

Os medicamentos anti-TNF utilizados para o tratamento da AR são: certolizumabe pegol, golimumabe, etanercepte, adalimumabe e infliximabe. Tanto para início do tratamento quanto nas substituições, não há preferência por um MMCDb frente a outro ou MMCDsae (baricitinibe ou tofacitinibe), uma vez que todos possuem efetividade clínica semelhante, exceto em casos de contraindicação (BRASIL, 2020). Estudos apontam que pacientes tratados com etanercepte, levando-se em consideração os perfis de segurança dos anti-TNF, mostra-se a melhor escolha. Sendo assim, este fator pode ser um determinante importante para a tomada de decisão quanto a melhor terapêutica para o paciente (AALTONEN *et al.*, 2012; MICHAUD *et al.*, 2014).

O etanercepte é uma proteína de fusão solúvel de dois domínios extracelulares do receptor TNF-R2 e a porção Fc de IgG, que age neutralizando as atividades biológicas do TNF (TRACEY *et al.*, 2008; GIBBONS; HYRICH, 2009), uma vez que compete com os receptores celulares do TNF endógeno (GEILER; MCDERMOTT, 2011). Seu uso mostrou-se eficaz clinicamente, no entanto, sua associação ao MTX apresentou melhores resultados do que em monoterapia (GENOVESE *et al.*, 2002; KLARESKOG *et al.*, 2004; EMERY *et al.*, 2008).

Infliximabe foi o primeiro biológico a mostrar eficácia contra a AR (ELLIOTT *et al.*, 1994). Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico que consiste em uma região Fc de IgG1 humana combinada com uma região variável de aminoácidos derivados de camundongo (murina), que é específica para TNF- $\alpha$  humano (LIM *et al.*, 2018). Seu mecanismo de ação baseia-se na tentativa de fazer a ligação ao TNF, evitando a interação TNF-TNFR e impedindo que desencadeie o complexo receptor de TNF celular, que leva ao processo inflamatório (GEILER; MCDERMOTT, 2011).

O adalimumabe e o golimumabe são anticorpos IgG1 monoclonais anti-TNF totalmente humanos (TRACEY *et al.*, 2008). O adalimumabe atua impossibilitando a ligação da proteína TNF- $\alpha$  aos seus receptores (RADNER; ALETAHA, 2015). O golimumabe é estruturalmente semelhante ao adalimumabe, mas suas sequências de aminoácidos são iguais às cadeias leve e pesada do infliximabe. Ele se liga ao

TNF solúvel e transmembrana, o que evita a ligação aos receptores do TNF e inibe sua atividade (GEILER; MCDERMOTT, 2011; VIVAR; VAN VOLLENHOVEN, 2014).

Certolizumabe pegol é um fragmento anticorpo Fab do anticorpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  humanizado peguilado (TRACEY *et al.*, 2008). Sua estrutura difere de outros anti-TNF- $\alpha$ , uma vez que não possui a porção Fc, desta forma não há formação de complexos imunes que levam à morte celular. Pelo processo de peguilação (adição do polietilenoglicol), há prolongamento de sua meia-vida (NESBITT *et al.*, 2007).

Em alguns pacientes, a resposta imune desencadeada após uso de um anti-TNF pode causar a formação de anticorpos antidrogas (AAD), o que pode prejudicar a resposta clínica, influenciar na imunogenicidade, sendo recomendado o uso de biológicos não anti-TNF (RADNER; ALETAHA, 2015).

#### 3.1.4.2 Medicamentos biológicos não anti-TNF

A opção de uso de um MMCDb não anti-TNF como primeira escolha no tratamento somente é recomendada quando há contraindicação do anti-TNF. Recente estudo de coorte sueco, através de resultados obtidos de um banco de dados, sugere que na prática clínica daquele país, o tratamento com os MMCDb não anti-TNF tem uma eficácia igual, ou até superior, em comparação com o anti-TNF (FRISELL *et al.*, 2019).

O rituximabe é um anticorpo quimérico monoclonal anti-CD20 seletivo às células B. Sua ação resulta no esgotamento das células B circulantes, através de citotoxicidade dependente de anticorpos e mediada por células (GIBBONS; HYRICH, 2009; ROSSI *et al.*, 2015). Seu uso deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os MMCDb anti-TNF, e também ao abatacepte e tocilizumabe, bem como aos MMCDsae (SINGH *et al.*, 2015a; BRASIL, 2020). Embora seja aprovado após a falha dos inibidores de TNF, há evidências de sua eficácia em pacientes que não fizeram uso de MMCDb e na AR inicial. Além disto, é uma alternativa após uma resposta inefetiva a MMCDs convencional, em especial quando há contraindicações específicas para outros agentes biológicos, como linfoma anterior ou distúrbios desmielinizantes, dada sua eficácia nessas doenças (SMOLEN *et al.*, 2017; SMOLEN *et al.*, 2020).

Abatacepte é uma proteína de fusão solúvel que apresenta o domínio extracelular do linfócito T citotóxico associado ao antígeno 4 (CTLA-4) associado ao fragmento FC da imunoglobulina G1 (IgG1) (CTLA-4-Ig) humana recombinante solúvel, que atua modulando a ativação de células T pela ligação aos antígenos CD80/CD86 (GIBBONS; HYRICH, 2009). É prescrito principalmente para pacientes com AR não controlada por doses normais de MMCD existentes. Além disto, justifica-se seu uso no início da AR devido ao fato de ter maior impacto sobre células T virgens (ROSSI *et al.*, 2015). No estudo ATTEST, mesmo com perfil de segurança e eficácia semelhante ao infliximabe, no uso durante um ano apresentou segurança e tolerabilidade relativamente mais aceitáveis (SCHIFF *et al.*, 2008).

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que atua impedindo a sinalização de IL-6 por meio do bloqueio competitivo da ligação de IL-6. Sua ação de supressão pró-inflamatória da IL-6 ocorre pela inibição da dimerização da proteína transmembrana gp130 (KIM *et al.*, 2015).

Sarilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga a IL-6R $\alpha$  solúvel e à membrana com alta afinidade. Devido à sua ligação à IL-6R $\alpha$  e à sua atividade funcional, é semelhante ao tocilizumabe, divergindo em estrutura e afinidade, além da diminuição de risco de eventos adversos (HUIZINGA *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2015). Foi o último medicamento biológico a ser incorporado nas recomendações EULAR para o tratamento da AR (SMOLEN *et al.*, 2020).

Anakinra é um antagonista do receptor de interleucina-1 humana. De maneira geral, os benefícios são menores que os anti-TNF, podendo apresentar maior frequência de eventos adversos, além do quesito custo-efetividade, por isso sua recomendação é limitada (TEHLIRIAN; BATHON, 2008; GIBBONS; HYRICH, 2009).

### 3.2 BIOSSIMILARES

De acordo com o conceito da OMS, biossimilar é um biofármaco similar em termos de qualidade, segurança e eficácia a um medicamento biológico já registrado (WHO, 2009). A *European Medicines Agency* (EMA) define biossimilar como “um medicamento biológico que contém uma versão da substância ativa de um medicamento biológico original já autorizado (medicamento de referência)” (EMA, 2014a). Já a agência americana define como um produto altamente semelhante a

um biológico autorizado, sem nenhuma diferença clinicamente significativa do produto de referência (FDA, 2020a). No Brasil, os produtos denominados biossimilares são aqueles registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, preconizada pela Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010 (ANVISA, 2017). O grande benefício da entrada destes medicamentos no mercado é a redução de custo, diminuição de gastos públicos e acesso a um maior número de usuários (MULLER *et al.*, 2014).

A União Europeia (UE) foi a pioneira na regulamentação dos biossimilares, sendo que o primeiro medicamento aprovado foi Omnitrope® (somatropina), hormônio do crescimento, em 2006 (EMA, 2017a). A partir disto, no mercado europeu, o número de biossimilares cresceu rapidamente. Para o tratamento da AR, os biossimilares do anticorpo monoclonal do infliximabe, Inflectra® e Remsima®, foram aprovados no ano de 2013 (EMA, 2020a). Desta forma, a agência europeia, ao longo dos anos, vem emitindo diretrizes científicas para auxiliar desenvolvedores tendo conseqüentemente maior experiência quanto ao uso e segurança destes produtos (EMA, 2017a).

Já nos EUA, a aprovação dos biossimilares pelo FDA ocorreu mais tarde, com a entrada no mercado do Zarxio® (Filgrastim-sndz), em março de 2015, às vias regulatórias da *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCI Act) de 2009. Em seguida, foi concedido registro para o Inflectra® (Infliximab-dyyb), primeiro biossimilar com indicação para AR, em abril de 2016 (FDA, 2020b). No Brasil o primeiro biossimilar a obter autorização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da AR foi o Remsima® (infliximabe) (BRASIL, 2015).

O termo genérico utilizado para medicamentos intercambiáveis com o medicamento referência não pode ser extrapolado para biológicos e biossimilares, devido à presença de proteínas altamente complexas e processos de fabricação peculiares, necessitando assim de uma adaptação fisiológica diferenciada às características do produto (ALTEN; CRONSTEIN, 2015).

A maioria dos biológicos disponíveis é derivada da biotecnologia, ou seja, medicamentos cuja produção requer prévia modificação genética ou engenharia molecular para produção de proteínas específicas (FDA, 2019a). Estas proteínas são heterogêneas, complexas e altamente dependentes do processo de fabricação. As alterações estruturais que podem ocorrer com a proteína incluem

oligomerização, modificação da sequência primária da proteína, padrões de glicosilação ou do estado conformacional. A mudança de métodos de fabricação ou até mesmo em diferentes locais, pode acarretar em produtos finais variáveis e únicos, cada um com um perfil de segurança, eficácia e pureza diferenciado (DALLER, 2016).

Os medicamentos biossimilares são variações da complexa estrutura tridimensional (3D) do produto de referência, e ambos devem conter a mesma proteína e a mesma estrutura, sendo estes os fatores determinantes na atividade biológica (WHO, 2009; ABRAHAM *et al.*, 2013). Sua fabricação e controle são de acordo com seu próprio desenvolvimento, uma vez que não possuem acesso a todas as informações de fabricação do biológico de referência (O'CALLAGHAN *et al.*, 2019). O desenvolvimento destes produtos se dá através do exercício de comparabilidade em relação ao biológico inovador (WANG; CHOW, 2012). Em virtude da sua natureza e variabilidade estrutural, da mesma forma que ocorre nos biológicos inovadores, os biossimilares são passíveis de induzir efeito imunogênico, impactando na eficácia clínica do medicamento e também no aumento de reações adversas (PINEDA *et al.*, 2016).

Como consequência, a imunogenicidade pode levar a perda da eficácia, alterar o perfil farmacocinético ou de segurança do medicamento. Os anticorpos podem se ligar, atenuar ou inativar a proteína endógena, resultando em reações de hipersensibilidade sem gravidade ou até mesmo anafilaxia (ABRAHAM *et al.*, 2013; EMA, 2015). Diante do quesito de segurança, é de extrema importância a avaliação destes medicamentos após sua inserção no mercado.

A OMS possui diretrizes sobre os princípios científicos para avaliação de produtos bioterapêuticos similares (PBS) ou biossimilares, que podem ajudar na harmonização dos requisitos e princípios básicos para o licenciamento destes produtos (WHO, 2013a). No entanto, as agências reguladoras foram elaborando seus próprios documentos de orientação para biossimilares, adequando e se baseando nas diretrizes propostas pela OMS e também das principais agências reguladoras do mundo. O Comitê de Produtos Médicos para Uso Humano (CHMP) da UE foi a agência pioneira na elaboração de documentos de orientação para biossimilares, no ano de 2005 (EMA, 2005). O FDA, somente anos mais tarde, na BPCI Act de 2009, forneceu a justificativa para o estabelecimento de um

procedimento regulatório abreviado nos Estados Unidos (US, 2010; CHRISTL; WOODCOCK; KOZLOWSKI, 2017).

O aumento crescente de biossimilares aprovados e inseridos no mercado mundial vem se mostrando uma tendência, principalmente no quesito financeiro, pois se destacam quanto à economia de custo para os sistemas de saúde. Exemplo deste cenário é demonstrado com dados do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, que entre os anos de 2017 e 2018 economizou £ 324 milhões com a troca para biossimilares ou genéricos para dez medicamentos, sendo o infliximabe o medicamento com maior economia de gastos (NHS, 2018).

O QUADRO 2 apresenta os biossimilares aprovados pelas agências reguladoras EMA, FDA e ANVISA, com indicação para AR.

QUADRO 2 - MEDICAMENTOS BISSIMILARES APROVADOS COM INDICAÇÃO PARA AR

continua

Nome da substância	Biossimilar com indicação para AR	Agência reguladora	Código	Ano de aprovação do registro	Posologia de acordo com a bula		
Adalimumabe	Amgevita®	ANVISA	ABP 501	2019	40 mg a cada 2 semanas. Alguns pacientes com AR que não recebem MTX podem se beneficiar do aumento da frequência para 40 mg todas as semanas (SC).		
	Hyrimoz®		GP2017	2019			
	Idacio®		MSB11022	2020			
	Xíbrilada®		PF-06410293	2020			
	Amgevita®	EMA	ABP 501	2017	40 mg em semanas alternadas. Em monoterapia, pode-se aumentar a dosagem para 40 mg a cada semana ou 80 mg a cada duas semanas (SC).		
	Imraldi®		SB5	2017			
	Hyrimoz®		GP2017	2018			
	Hefiya®		GP2017	2018			
	Hulio®		FKB327	2018			
	Idacio®		MSB11022	2019			
	Amsparity®		PF-06410293	2020			
	Yuflyma®		CP-P17	2021			
	Etanercepte	Amjevita®	FDA	ABP 501	2016	40 mg a cada 2 semanas. Alguns pacientes com AR que não recebem MTX podem se beneficiar do aumento da frequência para 40 mg todas as semanas (SC).	
		Cytezo®		BI 695501	2017		
		Hyrimoz®		GP2017	2018		
		Hadlima®		SB5	2019		
Abrilada®		PF-06410293		2019			
Hulio®		FKB327		2020			
Brenzys®		ANVISA		SB4	2017		50 mg 1x por semana (SC).
Erelzi®				GP2015	2019		
Benepali®		EMA		SB4	2016		25 mg administrados 2x por semana é a dose recomendada.

continua

Erelzi®	GP2015	2017	Alternativamente, 50 mg administrados uma vez por semana se mostraram seguros e eficazes (SC).	
			YLB113	2020
Erelzi®	GP2015	2016	50 mg 1x por semana (SC).	
Eticovo®	SB4	2019		
Infliximabe	ANVISA	2015	Em conjunto com MTX, 3 mg/kg em 0, 2 e 6 semanas e, a seguir, a cada 8 semanas. Alguns pacientes podem se beneficiar com o aumento da dose para até 10 mg/kg ou com o tratamento a cada 4 semanas (IV)	
		2018		
		2019		
		06438179/GP1111		
		ABP 710	2020	
Infliximabe	EMA	2013	3 mg/kg administrados por perfusão intravenosa, seguidos de doses adicionais de perfusão de 3 mg/kg 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, posteriormente, a cada 8 semanas (IV).	
		2013		
		2016		
		2018		
		06438179/GP1111		
Infliximabe	FDA	2016	Em conjunto com MTX, 3 mg/kg em 0, 2 e 6 semanas e, a seguir, a cada 8 semanas. Alguns pacientes podem se beneficiar com o aumento da dose para até 10 mg/kg ou com o tratamento a cada 4 semanas (IV).	
		2017		
		2017		
		06438179/GP1111		
		ABP 710	2019	
Rituximabe	ANVISA	2019	A dose para AR em combinação com MTX é de 1000 mg separadas por 2 semanas. Os pacientes podem receber cursos adicionais de tratamento, com base nos sinais e sintomas da doença. Nos estudos clínicos, nenhum paciente recebeu um segundo curso de tratamento de rituximabe nas 16 semanas após a primeira infusão do primeiro curso. O intervalo de tempo entre os cursos de	
		2019		
		2020		

conclusão

						tratamento foi variável, com a maioria dos pacientes recebendo terapia adicional de 6 a 12 meses após o curso de tratamento anterior (IV).
Truxima®	EMA	CT-P10	GP2013	PF-05280586	2017	1000 mg por infusão intravenosa seguida por uma segunda infusão de 1000 mg duas semanas depois. A necessidade de novos cursos deve ser avaliada 24 semanas após o curso anterior (IV).
Rixathon®					2017	
Ruxience®					2020	
Truxima®	FDA	CT-P10			2018	A dose para AR em combinação com MTX é de 1000 mg separadas por 2 semanas. A dose de 1000 mg deve ser mantida a cada 24 semanas ou com base na avaliação clínica, mas não antes de cada 16 semanas (IV).

FONTE: ANVISA (2020b), EMA (2020b), FDA (2020f).

LEGENDA: AR (artrite reumatoide); ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária); EMA (European Medicines Agency); FDA (Food and Drug Administration); SC (subcutânea); IV (intravenosa); MTX (metotrexato).

### 3.2.1 Exercício de comparabilidade

A aprovação de um biossimilar, tanto na EMA quanto no FDA, após expiração da patente do biológico de referência, tem como base o exercício de comparabilidade, demonstrando similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia, incluindo pelo menos um ensaio clínico randomizado (ECR) com demonstração de eficácia equivalente entre eles (EMA, 2014b; FDA, 2015). A agência brasileira também define que o desenvolvimento destes produtos inclui a realização de um exercício de comparabilidade em relação ao produto biológico comparador (produto biológico registrado com a apresentação de um dossiê completo) (ANVISA, 2017). O objetivo do exercício de comparabilidade é determinar se pode haver algum impacto no medicamento devido às mudanças no processo de fabricação.

A diretriz da *International Conference on Harmonisation* (ICH) fornece princípios para avaliar se a comparabilidade de lotes do produto biológico do mesmo fabricante demonstra consistência tanto nas alterações anteriores quanto posteriores à fabricação. Apresenta também quais os requisitos devem ser seguidos para garantir que diferenças detectáveis oriundas de mudanças no processo de fabricação não afetem a segurança e eficácia do produto biológico (FDA, 2004)

Para ser considerado um biossimilar, um biofármaco deve apresentar comparabilidade em várias categorias que incluem desde caracterização físico-química, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, comparações pré-clínicas, segurança e eficácia clínica, imunogenicidade, atividade biológica, pureza, estabilidade, além de apresentar fabricação robusta e consistente (AZEVEDO *et al.*, 2015; DALLER, 2016).

### 3.2.2 Intercambialidade

A definição de intercambialidade deve seguir os requisitos das agências reguladoras a que estão submetidos, não sendo um requisito para aprovação de registro do biossimilar (ASCEF *et al.*, 2019).

Para que um biossimilar seja declarável como intercambiável pelo FDA, a agência solicita que as indústrias farmacêuticas conduzam estudos pré-comercialização sobre comutação múltipla e reversa de biossimilares e produtos de

referência, além dos estudos que demonstrem bioequivalência (INGRASCIO *et al.*, 2018). Tais estudos, conforme determinado pela BPCI Act, estabelecem que o bioequivalente deve apresentar o mesmo resultado clínico que o medicamento de referência em qualquer paciente e, se administrado mais de uma vez a um indivíduo, o risco em termos de segurança ou eficácia diminuída de alternar entre o bioequivalente e o produto biológico original não é maior do que o risco de usar o medicamento de referência sozinho (SCHIELSTL; ZABRANSKY; SÖRGEL, 2017). A orientação afirma que o ponto final para estudos de intercambialidade deve avaliar a farmacocinética clínica e farmacodinâmica, uma vez que estas avaliações são geralmente mais sensíveis a mudanças na exposição e/ou atividade, bem como imunogenicidade (LEMERY *et al.*, 2016).

Para o FDA, a intercambialidade significa que o produto bioequivalente pode ser substituído pelo produto biológico comparador sem a intervenção do profissional de saúde que prescreveu o produto, desde que na solicitação de aprovação do registro do bioequivalente seja requerido como “produto intercambiável” e atenda a critérios e estudos de intercambialidade específicos. (O’CALLAGHAN *et al.*, 2018; FDA, 2020d). Até o momento, o FDA não considerou nenhum bioequivalente como intercambiável para AR (FDA, 2020c).

Para a agência europeia, a intercambialidade refere-se à possibilidade de trocar um medicamento por outro medicamento que se espera que tenha o mesmo efeito clínico. A EMA, diferente das recomendações americanas, não faz distinção entre bioequivalentes e produtos intercambiáveis e delega esta responsabilidade aos seus Estados-membros, uma vez que entende que esta é uma prática de prescrição (EMA, 2017a).

O quesito comparabilidade de bioequivalentes no Brasil segue a RDC nº 55/2010, e, em nota técnica publicada pela ANVISA, demonstra que, assim como a EMA, a intercambialidade está mais relacionada a um critério clínico do que regulatório, ressaltando ainda que a avaliação médica e atenção farmacêutica são importantes em caso de troca, em especial no que diz respeito à farmacovigilância (ANVISA, 2017). Não há regulamentação específica para o contexto de troca com o medicamento de referência e nem estudos de avaliação de tecnologias de saúde que possam corroborar esta prática (ASCEF *et al.*, 2019).

### 3.2.3 Imunogenicidade

A avaliação de imunogenicidade é um processo determinado tanto pelas diretrizes da EMA quanto do FDA para inserção de um novo biossimilar no mercado. Sua avaliação é um dos principais requisitos por trás do caminho regulatório para aprovação do biossimilar, devido à sua complexidade e heterogeneidade (REINIVUORI; KURKI; CHAMBERLAIN, 2018). A normativa brasileira também define que, independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa deverá apresentar relatório do estudo de imunogenicidade (BRASIL, 2010).

A resposta imune a um bioterapêutico é influenciada por muitos fatores, incluindo a natureza da substância, impurezas inerentes ao produto ou ao processo produtivo, excipientes e estabilidade do produto, via de administração, doses e fatores relacionados ao paciente, à doença ou à terapia (WHO, 2013b).

A imunogenicidade e outras reações imunológicas são variadas e podem incluir a formação de anticorpos que são inerentes à natureza biológica desses produtos, podendo resultar em eficácia reduzida, falha do tratamento ou efeitos adversos (GIEZEN; SCHNEIDER, 2014).

Os anticorpos monoclonais gerados *in vitro* para serem administrados a pacientes são antígenos estranhos que sofrem processos definidos, desde a transcrição até várias modificações pós-tradução. A biossimilaridade de um biológico pode ser perdida caso ocorra substituição de aminoácido, por exemplo, porque anticorpos monoclonais e proteínas de fusão são polipeptídeos complexos que sofrem modificações pós-transcricionais consideráveis. Esses processos podem gerar heterogeneidade da proteína monoclonal expressa, o que contribui para sua imunogenicidade (WHO, 2013b; BLANDIZZI; MERONI; LAPADULA, 2015).

A presença de AAD é um importante contribuinte para a falha do tratamento e aumento do risco de eventos adversos em pacientes recebendo terapia biológica. A formação de complexos imunes entre AADs e produtos biológicos pode aumentar a depuração, reduzindo os níveis séricos do medicamento, e agir como um neutralizante na ligação do produto (STRAND *et al.*, 2017). Por isso os ensaios para detecção e análise de anticorpos são uma etapa importante no desenvolvimento de um biossimilar e na compreensão do potencial imunogênico, possuindo

recomendações específicas conforme documento publicado pelo FDA em 2019 (FDA, 2019b)

### 3.2.4 Nomenclatura e identificação dos biossimilares

Embora o *International Nonproprietary Name* (INN), sistema de nomes não proprietários da OMS, defina os padrões globais para a nomenclatura de produtos farmacêuticos, ainda não há uma convenção global para a nomenclatura de biossimilares (WHO, 2006a). Desta forma, agências reguladoras criaram suas próprias convenções para identificar estes medicamentos (STERGIOPOULOS *et al.*, 2015a). No caso do FDA, para estabelecer a nomenclatura de um candidato a biossimilar e distingui-lo de outros produtos, deve-se propor um sufixo composto por quatro letras minúsculas no nome próprio designado pelo FDA. Tal procedimento deve ser feito durante a fase de aplicação experimental de novo medicamento ou na submissão do *Biologics License Application* (BLA) (FDA, 2017).

O BLA é um pedido de permissão para introduzir, ou entregar para introdução, um produto biológico no comércio interestadual, segundo as diretrizes americanas. Um BLA é submetido por qualquer pessoa jurídica ou entidade que esteja envolvida na fabricação ou um solicitante do registro que assume a responsabilidade pelo cumprimento dos padrões do produto e estabelecimento (e-CFR, 2020).

A falta de harmonização de nomenclatura pode ter implicações importantes na prescrição médica, podendo ser fator de confusão para profissionais de saúde, além de constituir problemas relacionados a farmacovigilância. Um biossimilar deve ser distinguível do produto de referência e de outros biossimilares para garantir principalmente rastreabilidade e relatórios precisos de RAMs. Por outro lado, a definição sobre a nomenclatura de biossimilares é complexa, pois embora seja semelhante em muitos aspectos ao produto de referência, não são idênticos a ele, como é o caso das pequenas moléculas, fomentando a questão se estes produtos devem ou não ter o mesmo nome não proprietário do produto de referência (CASADEVALL *et al.*, 2013). Em relação à nomenclatura dos biossimilares no Brasil, a ANVISA não possui diretriz específica para diferenciar produtos biológicos novos e suas cópias.

A nomenclatura do biossimilar é apenas uma parte de um sistema que garante a rastreabilidade e a segurança do paciente. Outro caminho para isto é a denominação do número de lote, que tem grande importância na farmacovigilância dos produtos, pois pode levar à identificação de potenciais sinais de segurança, sendo eles devidos à fabricação ou distribuição. Sabe-se que mudanças no processo fabril podem alterar o perfil de segurança, podendo causar imunogenicidade. O viés deste quesito, é que o FAERS possui este campo para preenchimento como opcional, e o notificador pode respondê-lo ou não (STERGIOPOULOS; GETZ, 2015b; VERMEER *et al.*, 2013).

Já no sistema de notificação espontânea europeu, o EudraVigilance, os relatórios de eventos adversos são obrigados a incluir o número do lote para rastreabilidade (FELIX *et al.*, 2018). Mesmo assim, em estudo de caso de Vermeer *et al.* (2013), que avaliou os dois sistemas de farmacovigilância sobre a informação disponível do lote nas notificações espontâneas, destacam-se insuficiências nestes sistemas em relação aos produtos biológicos e biossimilares.

### 3.3 FARMACOVIGILÂNCIA

De acordo com a OMS (2002, p7), a farmacovigilância é definida como a “ciência e atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados aos medicamentos” (WHO, 2002). A farmacovigilância desempenha importante papel na tomada de decisões sobre a farmacoterapia. Uma boa gestão de segurança do medicamento auxilia na detecção de riscos associados ao seu uso, além de prevenir reações adversas, causa que pode impedir o sucesso da terapêutica (OPAS, 2011).

A OMS define RAM como sendo "qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não-intencional, a um medicamento, a qual se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica". É necessário diferenciar este termo de evento adverso, que pode ser definido como qualquer ocorrência negativa ou prejudicial que pode decorrer do uso do medicamento pelo paciente, mas que pode ou não ser atribuída a ele (UMC, 2019a).

Dentre as classificações propostas para as RAMs, uma das mais utilizadas é a proposta por Rawlins e Thompson, que define em Tipo A – dose-dependentes,

geralmente mais comuns e previsíveis farmacologicamente, e Tipo B – caracterizadas por serem não dose dependentes e imprevisíveis, associadas a maior letalidade. Posteriormente, por algumas reações não se enquadrarem na classificação anterior, houve ampliação, incluindo categorias relacionadas com o tempo, como tipo C – aquelas reações crônicas, dose- e tempo-dependentes –, tipo D – reações de ocorrência tardia –, tipo E – reações de retirada do fármaco após longo período –, tipo F – falha terapêutica –, tipo G de danos genéticos ou genômicos (ARONSON; FERNER, 2005).

Os critérios de gravidade da RAMs são caracterizados como leves, moderadas, graves ou letais. Já em relação à frequência, as RAMs podem ser classificadas como muito frequentes, frequentes, pouco frequentes, raras e muito raras (HEINECK; CAMARGO, 2017).

Em 1968, a OMS iniciou a fase piloto do Programa Internacional de Monitorização de Reações Adversas a Medicamento, com a participação de dez países, como uma resposta global à tragédia da talidomida. Desde 1978, o Programa é operacionalizado pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), na Suécia, e reúne hoje mais de 130 países (UMC, 2019b).

Nos EUA, para garantir a segurança dos medicamentos aprovados, o FDA iniciou em 1969 um sistema de monitoramento de eventos adversos e erros de medicação. Mais tarde, no ano de 1998, este sistema se tornou um banco de dados de notificações espontâneas, FAERS, e se configura como um importante aliado em estudos de farmacovigilância (SONAWANE; CHENG; HANSEN, 2018). Apesar do FAERS ser um dos principais sistemas de notificações espontâneas do mundo, é constituído por grande quantidade e variabilidade de informações, necessitando de análise de dados específicos para poder detectar potenciais sinais de segurança (KUMAR, 2017). Ademais, este sistema também possui limitações, como duplicidade de informações, incerteza de causalidade, entre outros (FDA, 2020e).

O sistema EudraVigilance é um banco de dados mantido pela EMA que reúne informações sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos que foram autorizados ou que estão em avaliação em ensaios clínicos na União Europeia. Em contraste com o sistema americano, a agência europeia solicita o número do lote nos relatos de notificação espontânea, permitindo assim maior rastreabilidade (EMA, 2021a).

No Brasil, o sistema de farmacovigilância conta com dois sistemas de notificação espontânea: um para queixas técnicas (Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – Notivisa) e outro para eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas (VigiMed). Este último foi adotado pela ANVISA em parceria com o UMC da OMS (ANVISA, 2020a). Entre os meses de janeiro e abril de 2019, após implantação do novo sistema, a ANVISA registrou um aumento de 212% no número de notificações realizadas por usuários, fator que representa uma estratégia fundamental no fortalecimento da farmacovigilância no país (ANVISA, 2019).

Dentro do escopo da farmacovigilância, as notificações espontâneas são fundamentais e indispensáveis na detecção de sinais de segurança de relevância clínica. Seu sucesso depende também da participação ativa dos notificadores (OPAS, 2005). As notificações espontâneas consistem em relatos de caso de eventos adversos com medicamentos cuja submissão ocorre voluntariamente por profissionais de saúde e empresas farmacêuticas ao centro nacional de farmacovigilância (WHO, 2006b).

Um sinal é a informação que surge de várias fontes e que pode sugerir uma possível relação de causalidade entre um evento adverso e um medicamento, quando esta relação é desconhecida ou não estiver bem documentada (OPAS, 2011). Normalmente, mais de um relatório é necessário para gerar um sinal, dependendo a seriedade do evento e a qualidade das informações (WHO, 2000). Um sinal de segurança ou alerta se refere à preocupação quanto a um excesso de eventos adversos comparado com a frequência de reações que se poderia esperar com o uso de um produto (FDA, 2005).

A avaliação de causalidade compreende a avaliação da probabilidade de uma relação causal entre a exposição a um medicamento e os efeitos adversos (OPAS, 2011). Para a avaliação da causalidade entre um medicamento e a reação adversa suspeita, diversas abordagens foram desenvolvidas, dentre elas, o algoritmo de Naranjo, um dos mais utilizados (NARANJO *et al.*, 1981). Este algoritmo consiste em uma escala de probabilidade que inclui a sequência cronológica entre a administração do medicamento suspeito e o surgimento do quadro clínico, a plausibilidade da relação de causalidade, o desfecho da reação após a retirada do medicamento, o reaparecimento do quadro clínico descrito com a readministração do medicamento suspeito ou após reexposição ao mesmo, e a

possível existência de causas alternativas. Segundo o algoritmo de Naranjo, as suspeitas de RAMs são classificadas nas quatro categorias: comprovada ou definida, provável, possível e duvidosa ou improvável. A OMS também definiu categorias de causalidade para as RAMs, e contemplou uma quinta categoria: condicional (OPAS, 2011).

Dentre os métodos utilizados nos processos de identificação de sinais provenientes da revisão de casos suspeitos de RAM, destacam-se os quantitativos (OPS, 2018). Os primeiros métodos para detecção quantitativa de sinais usavam taxas de relatórios de vendas ou prescrições, no entanto, métodos mais recentes baseiam-se apenas em dados relatados espontaneamente, podendo ser de abordagem frequentista ou Bayesiana. Estes métodos usam medidas de desproporcionalidade que quantificam o inesperado. Para a realização do cálculo, compara-se a proporção de notificações para uma combinação específica de medicamento-reação adversa de interesse, com a proporção da mesma reação tendo outros medicamentos como suspeitos no banco de dados analisado (BATE; EVANS, 2009). A escolha do método para identificação de possíveis sinais de segurança pode ser baseada na facilidade de implementação, interpretação e minimização de recursos, levando em consideração as limitações de cada método (CANDORE *et al.*, 2015).

No contexto da priorização de sinais, um grupo de trabalho da EMA coordenou o desenvolvimento de uma lista de eventos médicos importantes (IME) visando priorizar reações adversas de relevância clínica, bem como agilizar análise agregada de dados e avaliação de casos em farmacovigilância. Sua classificação é a nível de termo preferido (PT) do dicionário MedDRA® (EMA, 2021b). Esta lista contém também eventos médicos que são inerentemente graves e geralmente relacionados ao uso de medicamentos, que é denominada "lista de eventos médicos designados (DME)" (EMA, 2021c).

Em meta-análise publicada em 2011, foi atribuído aos medicamentos biológicos para uso em qualquer indicação, exceto imunodeficiência humana (HIV/AIDS), um risco de 28% maior de evento adverso em relação a um não biológico (SINGH *et al.*, 2011). Além disto, em outro estudo, que envolveu a base de dados FAERS, verificou-se aumento nos relatos de eventos adversos graves nos últimos anos, estando os biológicos entre os medicamentos com número significativo

deste tipo de problema relacionado a medicamento (PRM) (SONAWANE; CHENG; HANSEN, 2018).

Em relação ao impacto destes PRM, uma revisão sistemática de 39 estudos demonstrou que as RAMs estão entre a quarta e sexta causa principal de morte e que as RAMs graves apresentam uma taxa de incidência geral de 6,7% das admissões hospitalares (LAZAROU; POMERANZ; COREY, 1998).

É bem estabelecido que os ECRs não conseguem caracterizar todas as RAMs devido suas limitações como número de pacientes, heterogeneidade da população analisada, período do estudo, entre outras (SCHNEEWEISS; AVORN, 2005). Por isto, os sistemas de notificação espontânea constituem um importante aliado na identificação de reações adversas a medicamentos que foram inseridos no mercado (PIRMOHAMED *et al.*, 1998; WANG *et al.*, 2017). A vigilância pós-comercialização é um processo contínuo e requer participação de profissionais da saúde, pacientes, fabricantes, autoridades regulatórias e comunidade em geral (KUMAR, 2017; WANG *et al.*, 2018). Apesar dos sistemas de notificação espontânea serem passíveis de vieses e limitações, seus dados podem constituir importante fonte de informações, que podem levar à atualização nas bulas de medicamentos, restrição do seu uso, criação de alertas de segurança ou até mesmo retirada do produto do mercado (HOFFMAN *et al.*, 2016).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DE ESTUDO E AMOSTRA

Este é um estudo observacional descritivo, retrospectivo, utilizando a base de dados gratuita FAERS, no qual foram coletadas informações das notificações espontâneas de suspeitas de RAMs para os medicamentos biossimilares utilizados no tratamento da artrite reumatoide.

Os nomes dos biossimilares foram pesquisados no website nDrugs.com (GENERICDRUGS, 2019), DrugBank (DRUGBANK, 2019), Drugs.com (DRUGS.COM, 2019) e agências reguladoras (FDA, 2019c; EMA, 2019).

### 4.2 COLETA E PREPARAÇÃO DOS DADOS

Foram coletados os dados registrados no FAERS, oriundos do MedWatch (programa de informação de segurança e notificação de eventos adversos do FDA), que estão estruturados de acordo com a orientação para relatórios de segurança internacionais, emitida pela ICH (ICH, 2001; FDA, 2020e).

As informações das notificações são disponibilizadas em arquivos trimestrais no website do FDA, e incluem relatos enviados por profissionais de saúde, consumidores ou fabricantes. Neste banco de dados são registrados todos os eventos adversos reportados pelos EUA e os eventos graves reportados por outros países.

Os arquivos trimestrais contêm o conjunto de dados das notificações dividido em sete tabelas: informações administrativas e demográficas do paciente (DEMO), medicamentos relacionados com o evento adverso (DRUG), eventos adversos suspeitos classificados pelo termo PT, conforme terminologia do MedDRA® (REAC), desfecho (OUTC), fontes dos relatórios de notificação (RPSR), datas de início e término da terapia medicamentosa (THER) e indicações de uso e/ou diagnóstico descritos pelo termo PT do MedDRA® (INDI) (FDA, 2019d; FDA, 2019e).

As tabelas podem ser relacionadas entre si usando um campo que identifica cada notificação (campo ISR ou PRIMARYID) e permite vincular todas as informações da notificação. Cada notificação pode ter mais de uma versão (versão inicial e de acompanhamento) que apresentam em comum o mesmo número de

caso (campo CASE ou CASEID). Uma notificação também pode ter vários medicamentos envolvidos que podem ser classificados como suspeito primário (SP) ou secundário (SS) de causar o evento adverso, ou de uso concomitante (C) ou interação (I). As notificações são classificadas como sérias, quando descritos desfechos de morte, risco de vida, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidade, anomalia congênita, intervenção necessária para prevenir danos permanentes ou outros desfechos sérios (eventos médicos importantes). Em cada arquivo trimestral consta um dicionário ('Asc\_nts.doc'), com informações sobre cada campo das tabelas e como relacioná-las (FDA, 2019d; FDA, 2019e; FDA, 2019f).

Para esta pesquisa foram analisados os arquivos disponíveis no website do FDA até a data da coleta (janeiro de 2004 a dezembro 2018). Cada par medicamento-evento adverso notificado foi considerado como uma RAM. Assim, o número de RAMs em uma notificação está relacionado ao número de medicamentos e ao número de eventos adversos descritos nela.

A etapa de preparação dos dados é importante para minimizar interferência de problemas já conhecidos da base de dados do FDA: grande variedade de nomenclatura utilizada para reportar os medicamentos relativos às RAMs e duplicação dos casos reportados (WONG *et al.*, 2015).

Os arquivos trimestrais foram importados para um sistema de gerenciamento de banco de dados da Microsoft, o Microsoft Office Access versão 2006 (MSAccess). Um processo de imputação única dos valores faltantes em cada tabela foi realizado considerando a subordinação de cada informação, ou seja, se estavam relacionadas ao caso reportado, à versão mais recente do caso ou ao medicamento descrito. O campo idade foi padronizado em anos. O país de origem da notificação foi padronizado utilizando os códigos da ISO 3166 disponíveis em uma plataforma de navegação online (ISO, 2019) e alocados por continente. Foi utilizado o dicionário MedDRA® versão 22.0 para classificar os eventos adversos e indicação de uso dos medicamentos.

Os medicamentos notificados podem estar descritos pelo nome da substância ativa, nomes comerciais, abreviações, códigos e podem conter erros ortográficos. Na tabela DRUG, todos os medicamentos biológicos de referência e biossimilares aprovados para AR até dezembro de 2018, foram padronizados pelo nome comercial, e os outros medicamentos foram padronizados pelo nome

genérico. Sites especializados em medicamentos foram consultados para resolver problemas de erros na nomenclatura dos medicamentos (GENERICDRUGS, 2019; DRUGBANK, 2019; DRUGS.COM, 2019).

Para identificar os medicamentos biossimilares para AR nas notificações, além da pesquisa pelo nome comercial e abreviaturas relacionadas a eles, também foi utilizado o número de lote. Na identificação do número de lote em um medicamento cuja nomenclatura se referia a um biossimilar, este serviu para classificar produtos para os quais o nome comercial não estava disponível. A rastreabilidade até o nível do lote é importante para identificar e monitorar problemas de segurança que possam ser resultados do processo de fabricação, no entanto, o principal desafio é a disponibilidade destes dados (STERGIOPOULOS; GETZ, 2015b; VERMEER *et al.*, 2013).

Outro instrumento de busca e verificação foi o número BLA reportado, disponível na consulta do medicamento realizada no site do FDA. O BLA é um pedido requerido ao FDA pelo titular da licença do produto biológico que permite a introdução deste tipo de produto no mercado (FDA, 2019c). No caso dos biossimilares, após aprovação da BPCI Act de 2009, o processo de obtenção do BLA deve seguir os termos da seção 351(k) da *Public Health Service Act* (PHS), e, para ser considerado biossimilar, os dados devem demonstrar alta semelhança ao produto de referência, apesar das pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos, e não possuir diferenças clinicamente significativas em termos de segurança, pureza e potência (FDA, 2014). Para não relacionar incorretamente um biossimilar, o campo no banco de dados que informava o fabricante que fez a notificação não foi utilizado, uma vez que este dado não se refere necessariamente ao detentor do registro do medicamento. Por fim, medicamentos identificados pelo nome genérico, em que não foi possível rastrear e identificar o produto como biossimilar ou biológico originador, foram classificados como biológicos, para que os resultados não fossem superestimados para os biossimilares.

A remoção de casos duplicados é uma etapa relevante para evitar a associação de sinais falsos-positivos (IBRAHIM *et al.*, 2016). As notificações duplicadas foram removidas, mantendo apenas as versões mais recentes do mesmo caso conforme recomendações do FDA. Como as atualizações das notificações nem sempre são realizadas para todos os medicamentos relatados em um caso, foi considerado como duplicação apenas se mais de um relatório foi registrado para o

mesmo medicamento. Assim, apenas um relatório por medicamento foi incluído na tabela final. Se o mesmo medicamento recebeu mais de uma classificação no mesmo caso, manteve-se o papel de maior prioridade, sendo respectivamente o suspeito primário, secundário, de uso concomitante e/ou interação (SP>SS>C>I).

#### 4.2.1 Critérios de inclusão das notificações no estudo

As notificações analisadas neste estudo foram restringidas àquelas com indicação para AR, conforme termo preferido do dicionário MedDRA®.

Foram incluídas as notificações referentes a pacientes maiores de 18 anos, atendendo aos critérios de classificação de AR de acordo com a ACR (SINGH *et al.*, 2015a). Notificações que não continham informação sobre idade do paciente ou consideradas com erros na descrição da idade (igual ou mais que 120 anos e números negativos) foram excluídas para minimizar o risco de viés (ARAUJO *et al.*, 2018; FDA, 2005; SAKAEDA *et al.*, 2013).

Os medicamentos relativos às RAMs caracterizados como suspeito primário ou suspeito secundário na tabela DRUG foram avaliados. Registros duplicados foram identificados e excluídos e a versão mais recente de uma notificação foi mantida para avaliação.

Para realização das análises, os medicamentos biológicos foram identificados e distinguidos dos biossimilares.

#### 4.2.2 Análise de desproporcionalidade das notificações

Medidas de análise de desproporcionalidade são utilizadas em banco de dados de notificações espontâneas como uma maneira de selecionar combinações de medicamento-evento. Neste estudo a análise foi realizada utilizando o método frequentista, razão de chance de notificação (ROR), medida amplamente utilizada e de cálculo e interpretação fáceis (VAN PUIJENBROEK *et al.*, 2002).

Para conduzir a análise de desproporcionalidade através do cálculo de ROR foi utilizado o Microsoft Excel 2016. Neste procedimento de extração dos dados foi mantido apenas um registro (linha) de cada tipo de reação adversa (PT), somando o número de notificações para cada RAM de cada biossimilar. O mesmo procedimento foi realizado na tabela de RAMs de medicamentos biológicos e também com aqueles

denominados “Outros”. Estas tabelas foram relacionadas, mantendo apenas os PTs associados aos biossimilares.

O cálculo de ROR segue os princípios de um estudo de caso-controle, estimando associação estatística entre combinações específicas de medicamento-evento suspeito. Com base em uma tabela de contingência 2x2, o número de notificações associadas ao medicamento de interesse é definido como (a), o número de notificações contendo o medicamento de interesse associado com outras reações adversas é definido como (b), o número de notificações com outros medicamentos associados com a reação suspeita (c) e, o número de notificações com outros medicamentos e outras reações adversas (d). Para um sinal de segurança ser detectado, é preciso um número maior que 2 notificações e que o limite inferior do intervalo de confiança de 95% exceda 1 (indicando associação estatisticamente significativa entre a reação adversa e o medicamento suspeito) (FIGURA 3) (VAN DER HEIJDEN *et al.*, 2002; ROTHMAN; LANES; SACKS, 2004).

FIGURA 3 - TABELA DE CONTINGÊNCIA E FÓRMULAS PARA CALCULAR O ROR

Exposição		Caso	Controle	Total
		Notificações com RAM suspeitas	Notificações sem RAM suspeitas	
<b>Exposto</b>	Notificações com o medicamento suspeito	a	b	a+b
<b>Não exposto</b>	Notificações sem o medicamento suspeito	c	d	c+d
Total		<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	<b>a+b+c+d</b>
$ROR = (a/c)/(b/d) = ad/bc \quad (1)$				
$IC_{95\%} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}} \quad (2)$				

FONTE: Adaptado de (VAN PUIJENBROEK *et al.*, 2002).

LEGENDA: ROR (razão de chance de notificação); RAM (reação adversa a medicamento); IC (intervalo de confiança).

Para este estudo foi comparado o número de notificações de uma determinada reação adversa para o bioequivalente em análise, em relação ao número de notificações deste mesmo evento para todos os outros medicamentos do banco de dados que tivesse ao menos um dos medicamentos com indicação para AR, sendo: (a) o número de notificações para o bioequivalente em investigação com a reação adversa suspeita, (b) número de notificações encontradas para este bioequivalente, mas relacionado a outras reações adversas no banco de dados, (c) número de notificações para todos os outros medicamentos associados com a reação adversa suspeita, (d) número de notificações com todos os outros medicamentos, que não o investigado, e outras reações adversas.

#### 4.2.3 Detecção de novos sinais de segurança por comparação com a bula

As suspeitas de RAM relacionadas a um medicamento foram verificadas primariamente na bula. Na detecção de um sinal de segurança destacado pela ROR, este recebe maior atenção na verificação se determinada reação está mencionada ou não na bula do medicamento em estudo.

As reações foram extraídas para o MSAccess e padronizadas pelo termo PT de acordo com a versão 22.0 do MedDRA®, seguido de termos como termo de nível alto (HLT), grupo de nível alto (HLGT) e Grupo sistêmico (SOC) definidos na hierarquia deste dicionário médico.

Para esta análise, os sinais de segurança foram avaliados e comparados através de uma busca manual das reações adversas destacadas para os bioequivalentes nas bulas disponibilizadas no site do FDA e da EMA. As reações adversas com maior importância clínica de acordo com a lista DME e IME foram priorizadas.

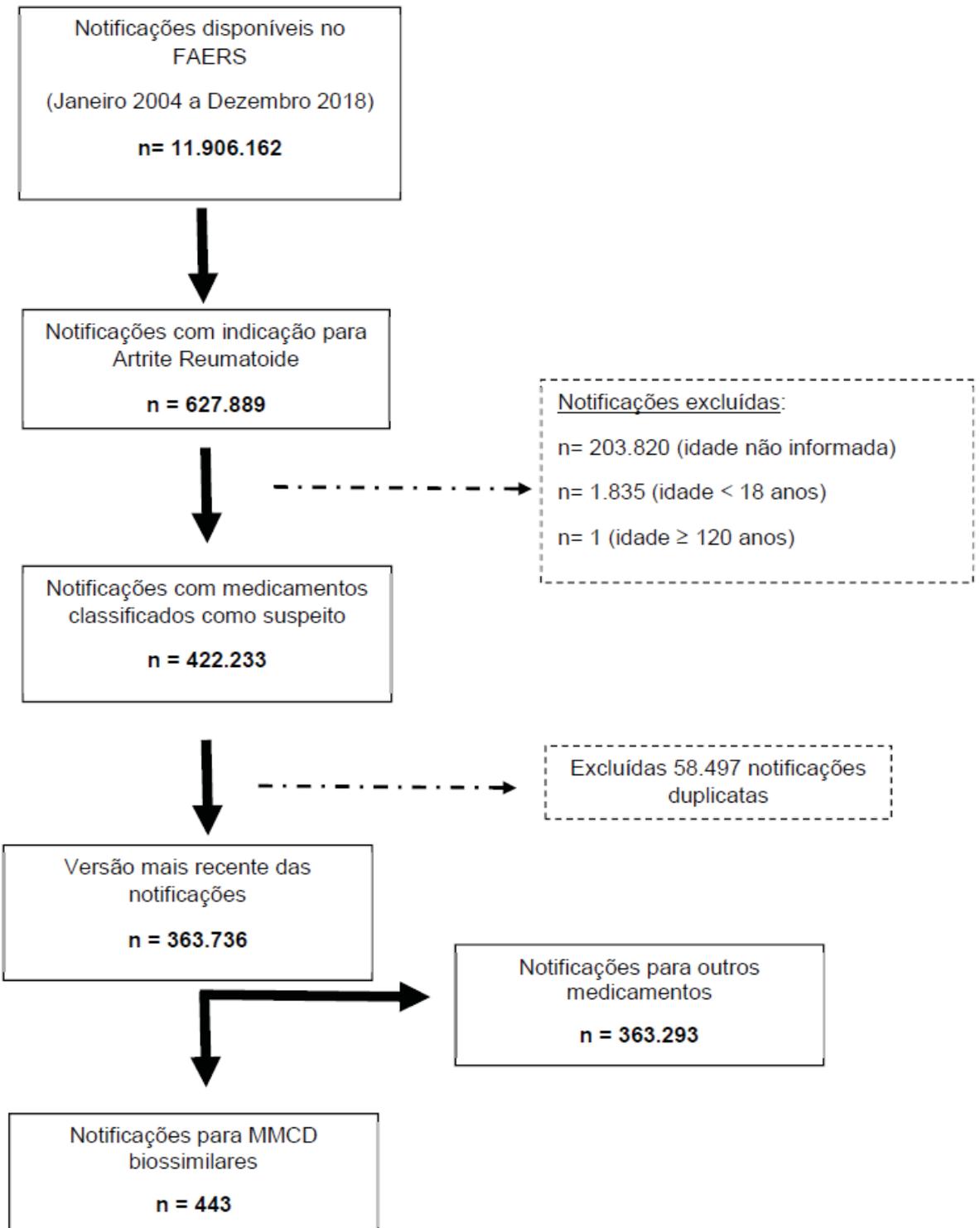
## 5 RESULTADOS

O conjunto de notificações suspeitas de reação adversa de medicamentos com indicação para artrite reumatoide, identificadas a partir do banco de dados FAERS entre janeiro de 2004 a dezembro de 2018, totalizou 627.889 notificações.

No processo de padronização da idade foram excluídas aquelas notificações em que os pacientes eram menores de 18 anos, aquelas cuja idade descrita era maior de 120 anos e aquelas que não continham esta informação, resultando no total de 205.656 notificações removidas.

A versão mais recente de um mesmo caso foi mantida conforme recomendação do FDA (SAKAEDA *et al.*, 2013), totalizando 363.736 notificações que traziam pelo menos um medicamento como suspeito (primário ou secundário), resultando em 1.284.858 suspeitas de RAMs. Das notificações reportadas, os MMCD biossimilares foram identificados como suspeitos em 443 delas (0,13%) (FIGURA 4).

FIGURA 4 - SELEÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS DE RAM DE MMCD BIOLÓGICO PARA ARTRITE REUMATOIDE



FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*); MMCD (Medicamento Modificador do Curso da Doença); RAM (Reação Adversa a Medicamento).

## 5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS SUSPEITAS DE RAMS NOTIFICADAS PARA OS BLOSSIMILARES

O QUADRO 3 apresenta os biossimilares com suspeitas de RAM encontrados no estudo, seus biológicos de referência e o respectivo mecanismo de ação.

QUADRO 3 - BLOSSIMILARES IDENTIFICADOS COM SUSPEITAS DE RAM

Biossimilar com indicação para AR	Nome da substância	Biológico de referência	Mecanismo de ação
Abrilada®	Adalimumabe	Humira®	Inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF)
Hyrimoz®	Adalimumabe	Humira®	
Cyltezo®*	Adalimumabe	Humira®	
Benepali®	Etanercepte	Enbrel®	
Brenzys®	Etanercepte	Enbrel®	
Erelzi®	Etanercepte	Enbrel®	
Flixabi®	Infliximabe	Remicade®	
Inflectra®	Infliximabe	Remicade®	
Ixifi®	Infliximabe	Remicade®	
Remsima®	Infliximabe	Remicade®	
Renflexis®	Infliximabe	Remicade®	
Rixathon®	Rituximabe	MabThera®	Não anti-TNF (depletor de linfócito B)
Ruxience®	Rituximabe	MabThera®, Rituxan®	
Truxima®	Rituximabe	MabThera®, Rituxan®	
Kikuzubam®**	Rituximabe	MabThera®	

FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: AR (Artrite reumatoide); RAM (Reação Adversa a Medicamento); TNF (fator de necrose tumoral).

NOTA: \*Retirado do mercado na União Europeia em 2019; \*\*Retirado do mercado no México em 2014.

Dentre as notificações de RAMs reportadas para os medicamentos biossimilares, o etanercepte foi aquele com maior número de notificações (219–49,4%), com destaque para o Benepali® com 108 notificações, seguido do Erelzi® com 107 e Brenzys® com quatro notificações. Já, os biossimilares do infliximabe totalizaram 191 (43,1%) notificações, sendo o Inflectra® o biossimilar com maior número de notificações (164), seguido do Remsima® (18), Ixifi® (6), Renflexis® (2) e Flixabi® (1). Com menor expressividade, foram encontradas 18 (4,1%) notificações

para os biossimilares do rituximabe, sendo oito notificações para o Truxima®, seguido do Rixathon® com seis, e Ruxience® e Kikuzubam® com duas notificações cada. Por fim, totalizando 15 (3,4%) notificações de RAMs, os biossimilares do adalimumabe, Abrilada® (9), Hyrimoz® (4) e Cytelzo® (2).

Considerando as notificações dos biossimilares, a média de idade dos pacientes foi de  $59,8 \pm 13,8$  anos. O grupo etário com maior número de reações (43,3%) correspondeu a indivíduos que tinham entre 50 e 64 anos de idade, sendo que os principais biossimilares do etanercepte (Benepali® e Erelzi®), infliximabe (Inflectra® e Remsima®) e rituximabe (Truxima®) e seus biológicos de referência seguiram a mesma tendência. Tais dados estão representados na TABELA 1, cujos biossimilares descritos foram apenas aqueles que tiveram sinais de segurança detectados.

Quanto à representatividade de sexo, houve predominância do sexo feminino, com 67,7%, com exceção do biossimilar Remsima®, que teve nove notificações para ambos os sexos.

Os responsáveis pelo maior número de relatos de RAMs entre os notificadores foram aqueles que se identificaram como outros profissionais de saúde, correspondendo a 37,9% (168). Na avaliação individual por medicamento observou-se que esta categoria de notificadores foi a que mais notificou para o medicamento Erelzi®, sendo que para o medicamento Inflectra® o consumidor foi quem mais reportou RAM. Os demais biossimilares tiveram o médico como maior notificador identificado (35,7%), assim como os biológicos de referência.

As suspeitas de RAMs para os biossimilares foram reportadas principalmente pelo continente europeu (59,4%). No entanto, o país com maior número de registros destes medicamentos foi o Canadá, com destaque para o biossimilar do infliximabe, Inflectra® (67,7%).

Em relação aos desfechos, a proporção foi maior para aqueles classificados como sérios (98,6%). Conforme definição do dicionário do FAERS, tais desfechos podem resultar em: morte, incapacidade, anomalia congênita, risco de vida, hospitalização ou seu prolongamento, necessidade de intervenção para prevenir um dano permanente, ou outros desfechos sérios conforme eventos adversos descritos na lista IME.

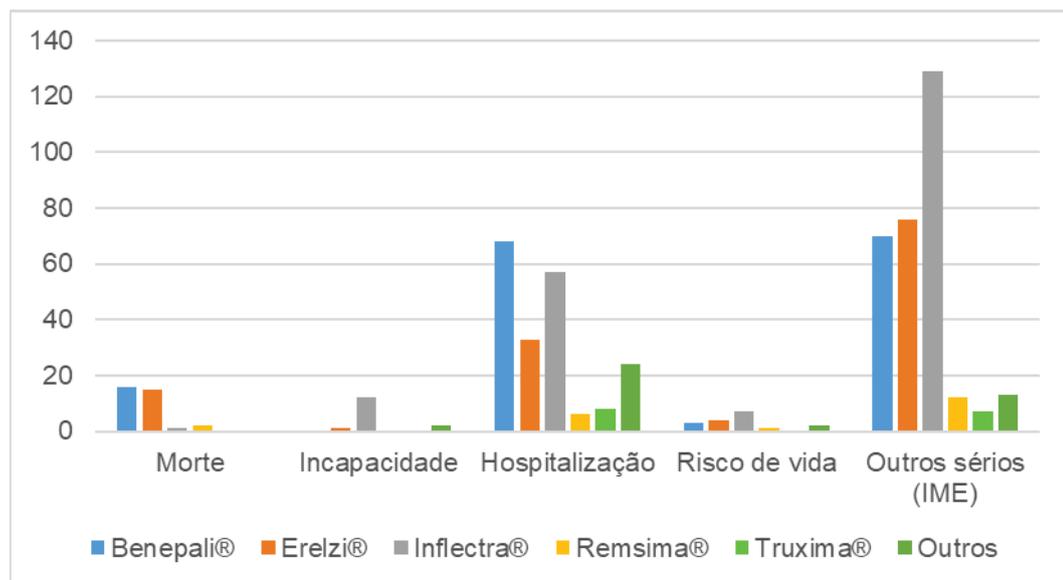
TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS NOTIFICAÇÕES DOS PRINCIPAIS MMCD BIOSSIMILARES

Medicamentos biossimilares N=443 notificações											continua
	Geral N=443 (%)	Etanercepte biológico N=174222 (%)	Benepali® N=108 (%)	Erezi® N=107 (%)	Infliximabe biológico N=17355 (%)	Inflectra® N=164 (%)	Remsima® N=18 (%)	Rituximabe biológico N=9294 (%)	Truxima® N=8 (%)	Outros biossimilares N=38 (%)	
<b>Faixa etária (anos)</b>											
18-35	23 (5,2)	10836 (6,2)	1 (0,9)	4 (3,7)	743 (4,3)	18 (11,0)	0 (0,0)	330 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
36-49	45 (10,2)	31915 (18,3)	9 (8,3)	9 (8,4)	2426 (14,0)	18 (11,0)	2 (11,1)	1473 (15,8)	0 (0,0)	7 (18,4)	
50-64	192 (43,3)	83681 (48,0)	52 (48,1)	39 (36,4)	6727 (38,8)	63 (38,4)	15 (83,3)	4137 (44,5)	5 (62,5)	18 (47,4)	
65-74	135 (30,5)	33758 (19,4)	32 (29,6)	38 (35,5)	5044 (29,1)	54 (32,9)	1 (5,6)	2386 (25,7)	1 (12,5)	9 (23,7)	
>= 75	48 (10,8)	14032 (8,1)	14 (13,0)	17 (15,9)	2415 (13,9)	11 (6,7)	0 (0,0)	968 (10,4)	2 (25,0)	4 (10,5)	
<b>Sexo</b>											
Feminino	300 (67,7)	142163 (81,6)	56 (51,9)	83 (77,6)	12843 (74,0)	116 (70,7)	9 (50,0)	7336 (78,9)	7 (87,5)	29 (76,3)	
Masculino	140 (31,6)	31553 (18,1)	52 (48,1)	24 (22,4)	4352 (25,1)	45 (27,4)	9 (50,0)	1901 (20,5)	1 (12,5)	9 (23,7)	
Não informado	3 (0,7)	506 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	160 (0,9)	3 (1,8)	0 (0,0)	57 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Notificador</b>											
Consumidor	98 (22,1)	50217 (28,8)	17 (15,7)	21 (19,6)	3658 (21,1)	54 (32,9)	1 (5,6)	2453 (26,4)	0 (0,0)	5 (13,2)	
Médico	158 (35,7)	94800 (54,4)	56 (51,9)	11 (10,3)	6901 (39,8)	50 (30,5)	10 (55,6)	3860 (41,5)	7 (87,5)	24 (63,2)	
Outros profissionais da saúde	168 (37,9)	25154 (14,4)	32 (29,6)	74 (69,2)	6111 (35,2)	51 (31,1)	3 (16,7)	2682 (28,9)	1 (12,5)	7 (18,4)	
Farmacêutico	18 (4,1)	2578 (1,5)	3 (2,8)	1 (0,9)	321 (1,8)	8 (4,9)	4 (22,2)	144 (1,5)	0 (0,0)	2 (5,3)	
Não informado	1 (0,2)	1433 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	338 (1,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	146 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Outros	0 (0,0)	40 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Tipo de notificação</b>											
Direta	7 (1,6)	3533 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	450 (2,6)	7 (4,3)	0 (0,0)	105 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fabricante	436 (98,4)	170689 (98,0)	108 (100,0)	107 (100,0)	16905 (97,4)	157 (95,7)	18 (100,0)	9189 (98,9)	8 (100,0)	38 (100,0)	
<b>Continente</b>											
Ásia	11 (2,5)	3001 (1,7)	0 (0,0)	7 (6,5)	1315 (7,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	141 (1,5)	0 (0,0)	4 (10,5)	
Europa	263 (59,4)	7751 (4,4)	107 (99,1)	72 (67,3)	3487 (20,1)	44 (26,8)	17 (97,4)	3354 (36,1)	8 (100,0)	15 (39,5)	
América do	150 (33,9)	155987 (89,5)	0 (0,0)	13 (12,1)	9239 (53,2)	120 (73,2)	0 (0,0)	5097 (54,8)	0 (0,0)	17 (44,7)	



No geral, hospitalização (34,4%) foi o desfecho sério mais frequente. No GRÁFICO 1 são apresentados os desfechos sérios para os MMCD biossimilares. O desfecho hospitalização foi o mais reportado para Benepali®, Erelzi®, Inflectra®, Remsima® e Truxima® (43,4%, 25,6%, 27,7%, 28,6% e 53,3%, respectivamente). O desfecho morte foi mais observado para os biossimilares do etanercepte (Benepali® e Erelzi®). Houve poucos relatos do desfecho incapacidade (n=15), sendo a maioria para Inflectra® (5,8%), assim como risco de vida (n=17), reportados com frequência semelhante para Benepali®, Erelzi®, Inflectra® e Remsima®. Dois desfechos reportados para MMCD biológicos de referência não foram reportados para os biossimilares: anomalia congênita e aqueles que necessitavam de intervenção.

GRÁFICO 1 – DESFECHOS SÉRIOS DOS MMCD BIOSSIMILARES

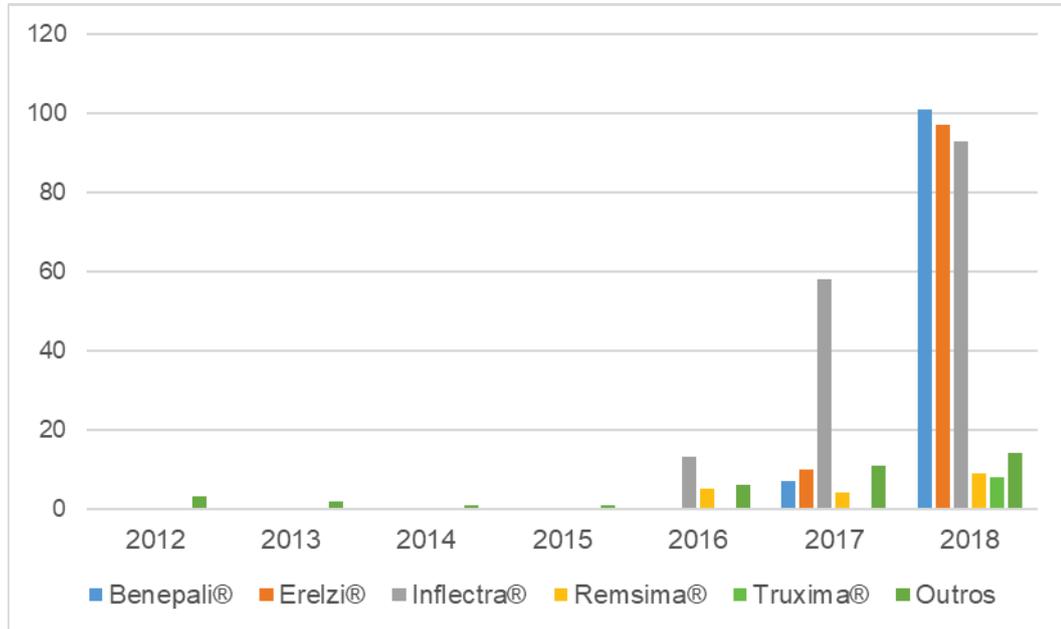


FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: IME (evento de importância médica); MMCD (Medicamento Modificador do Curso da Doença).

O GRÁFICO 2 descreve o padrão dos relatórios de RAMs por ano dos biossimilares Benepali®, Erelzi®, Inflectra®, Remsima® e Truxima®, aumentando significativamente em 2018. Dentre os demais biossimilares, o Rixathon® apresentou três notificações no ano de 2012 e uma em 2014, Ruxience® duas notificações no ano de 2013 e o Ixifi® uma notificação em 2015.

GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO ENTRE AS NOTIFICAÇÕES DE RAMS POR ANO DOS MMCD BIOSSIMILARES



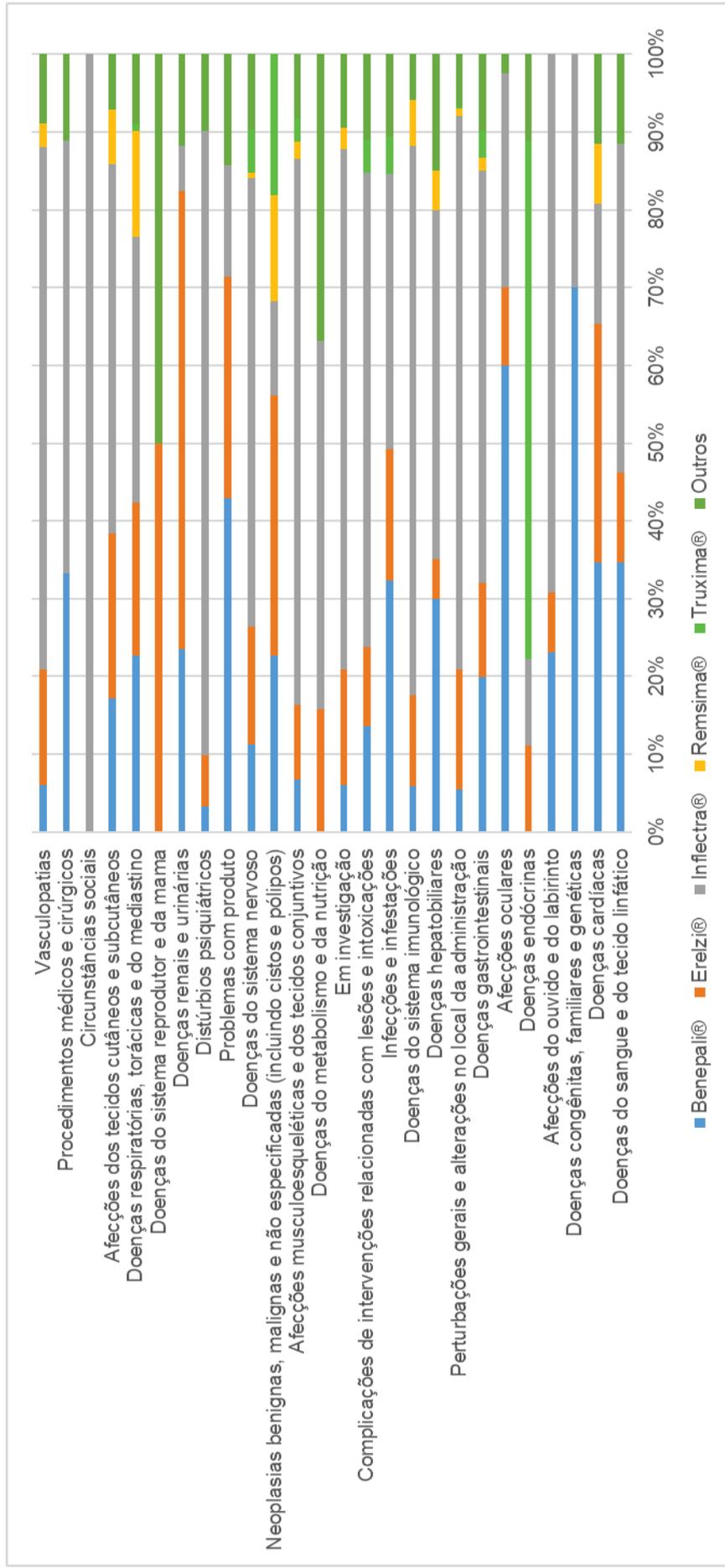
FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: MMCD (Medicamento Modificador do Curso da Doença); RAM (Reação Adversa a Medicamento).

## 5.2 SINAIS DE SEGURANÇA ASSOCIADOS AOS BIOSSIMILARES

Do total de 1.284.858 RAMs identificadas no banco de dados para medicamentos utilizados no tratamento da AR foram reportadas 2.129 para os MMCD bioequivalentes. O GRÁFICO 3 mostra a frequência das RAMs classificadas por grupo sistêmico (SOC) reportadas para os bioequivalentes, mas que não foram encontrados em seus biológicos de referência. Dos 2.129 eventos adversos associados aos MMCD bioequivalentes, através do cálculo de ROR, utilizando critério de número de notificação maior que 2 e limite inferior do intervalo de confiança de 95% maior que 1, foram detectados sinais de desproporcionalidade de notificação (SDRs) somente para os bioequivalentes etanercepte (Benepali® e Erelzi®), infliximabe (Inflectra® e Remsima®) e rituximabe (Truxima®).

GRÁFICO 3 - FREQUÊNCIA DE RAMS POR GRUPO SISTÊMICO PARA OS MMCD BIOSSIMILARES



FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: MMCD (Medicamento Modificador do Curso da Doença); RAM (Reação Adversa a Medicamento).

O total de SDRs detectados foi de 139. Dos 15 SDRs detectados para o biossimilar Erelzi®, três sinais foram detectados para o biológico originador etanercepte; já dos 41 sinais encontrados para o Benepali®, apenas dois também foram evidenciados no seu biológico de referência. Em relação ao Inflectra®, com 71 sinais destacados, 44 foram encontrados apenas no biossimilar. Remsima® teve apenas um sinal destacado que não foi identificado para o biológico originador e Truxima® apresentou sete sinais que não foram encontrados no seu biológico de referência.

Agrupando pelo termo SOC primário, pelo dicionário MedDRA®, os SDRs detectados para cada biossimilar, mas que não foram detectados para o seus respectivos biológicos de referência (TABELA 2), foi possível observar que nos grupos “Perturbações gerais e alterações no local de administração” e “Investigações”, houve predominância do Inflectra®. Já o biossimilar do etanercepte Benepali®, o maior número de sinais foi para “Infecções e infestações” e “Doenças gastrointestinais”, 14 e sete respectivamente. O Erelzi® apresentou quatro sinais para “Infecções e infestações”. Já o Remsima® teve apenas um sinal destacado para o grupo sistêmico “Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, e o Truxima® teve dois sinais para “Infecções e infestações” e dois para “Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)”.

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DOS SINAIS DE SEGURANÇA DETECTADOS E AGRUPADOS POR GRUPO SISTÊMICO (SOC)

continua

Grupo sistêmico (SOC)	Número de sinais detectados para biossimilar e não destacados para o seu biológico de referência N= 103 (%)				
	Benepali®	Erelzi®	Inflectra®	Remsima®	Truxima®
Doenças do sangue e do sistema linfático	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infecções e infestações	14 (13,6)	4 (3,9)	4 (3,9)	0 (0,0)	2 (1,9)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)
Doenças gastrointestinais	7 (6,8)	1 (1,0)	4 (3,9)	0 (0,0)	1 (1,0)
Doenças do sistema nervoso	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)	1 (1,0)
Doenças endócrinas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Doenças cardíacas	2 (1,9)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doenças congênitas, familiares e genéticas	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Afecções do ouvido e do labirinto	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

Afecções oculares	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	0 (0,0)	1 (1,9)	5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doenças hepatobiliares	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Em investigação	1 (1,0)	1 (1,0)	5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios psiquiátricos	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	4 (3,9)	2 (1,9)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vasculopatias	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Problemas com produto	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Doenças renais e urinárias	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

FONTE: O autor (2020).

### 5.3 DETECÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA CONTENDO EVENTOS MÉDICOS DESIGNADOS (DME) E EVENTOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA (IME) EM COMPARAÇÃO COM A BULA

Dentre os biossimilares que tiveram sinais destacados, apenas Benepali® e Erelzi® tiveram eventos adversos de maior relevância em farmacovigilância de acordo com a lista de evento médico designado (DME). A classificação de acordo com o termo PT para Benepali® incluiu os seguintes eventos: pancitopenia e fibrose pulmonar – ambas as reações estão descritas nas bulas deste medicamento e também de seu biológico de referência. Para o outro biossimilar do etanercepte, Erelzi®, a reação adversa encontrada foi lesão renal aguda. Tal reação não foi encontrada na bula, o que pode significar um alerta. Estes três eventos estão descritos também dentro na lista IME (TABELA 4).

Já os sinais destacados de eventos de importância médica (IME) foram em maior número e estão apresentados em tabelas por medicamento. A busca realizada na bula dos biossimilares pelo termo preferido descrito no dicionário MedDRA® foi posteriormente pesquisada em seu biológico de referência. Apesar do biossimilar Inflectra® ter apresentado o maior número de sinais dentre os biossimilares, apenas

cinco IMEs foram destacados e, destes, os eventos “Poliartrite”, “Artrite reumatoide” e “Tentativa de suicídio” não foram encontrados na bula (TABELA 3).

O Benepali® foi o bioequivalente com maior destaque para os eventos de importância médica, totalizando 22. Já em relação ao Truxima®, dos três IME encontrados, nenhum estava disponível na bula (TABELA 5).

TABELA 3 - IME NÃO DESTACADO PARA INFLIXIMABE E DESTACADO PARA INFLECTRA®

Evento de importância médica (IME)	Grupo sistêmico (SOC)	Termo preferido (PT)	ROR (IC95%)	Bula bioequivalente	Bula biológico de referência
10019851	Doenças hepatobiliares	Hepatotoxicidade	5,84 (1,88-18,18)	Sim	Sim
10024968	Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório inferior	3,31 (1,57-6,96)	Sim	Sim
10036030	Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Poliartrite	23,09 (9,54-55,89)	Não	Não
10039073	Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artrite reumatoide	1,46 (1,07-2,00)	Não	Não
10042464	Distúrbios psiquiátricos	Tentativa de suicídio	38,11 (15,69-92,56)	Não	Não

FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: IME (evento de importância médica); ROR (razão de chance de notificação); IC (intervalo de confiança).

TABELA 4 – IME NÃO DESTACADO PARA ETANERCEPTO

Evento de importância médica (IME)	Biossimilar	Grupo sistêmico (SOC)	Termo preferido (PT)	ROR (IC95%)	Bula biossimilar	Bula biológico de referência
10002383	Benepali®	Doenças cardíacas	Angina pectoris	18,98 (6,08-59,25)	Não	Sim (FDA)
10003658	Benepali®	Doenças cardíacas	Fibrilação atrial	10,43 (3,89-27,97)	Não	Não
10034474	Erelzi®	Doenças cardíacas	Derrame pericárdico	56,72 (23,36-137,71)	Não	Sim
10014568	Benepali®	Infecções e infestações	Empiema	111,93 (35,56-352,27)	Não	Não
10015000	Benepali®	Infecções e infestações	Epididimite	656,36 (233,24-1847,06)	Não	Não
10024968	Benepali®	Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório inferior	13,37 (6,63-26,98)	Não*	Sim
10024968	Erelzi®	Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório inferior	8,59 (3,55-20,78)	Sim	Sim
10025226	Benepali®	Infecções e infestações	Linfagite	859,94 (425,49-1737,99)	Não	Não
10035664	Benepali®	Infecções e infestações	Pneumonia	3,89 (2,08-7,31)	Sim	Sim
10035664	Erelzi®	Infecções e infestações	Pneumonia	2,80 (1,33-5,93)	Sim	Sim
10040070	Benepali®	Infecções e infestações	Choque séptico	26,23 (12,39-55,54)	Sim**	Não
10040047	Erelzi®	Infecções e infestações	Sepse	4,25 (1,36-13,25)	Sim	Sim
10042343	Benepali®	Infecções e infestações	Abscesso subcutâneo	51,58 (16,48-161,49)	Não***	Não***
10057102	Benepali®	Infecções e infestações	Pneumotórax	832,22 (248,68-2785,08)	Não	Não
10073573	Benepali®	Infecções e infestações	Abscesso do cólon	273,44 (85,67-872,76)	Não***	Não***

continua

continua

10073755	Benepali®	Infecções e infestações	Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	10,35 (3,32-32,30)	Sim	Sim
10020460	Erelzi®	Infecções e infestações	Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1	1527,45 (433,20-5385,79)	Não	Não
10017955	Benepali®	Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal	12,85 (4,79-34,46)	Não	Sim
10061820	Benepali®	Doenças gastrointestinais	Perfuração diverticular	55,63 (17,76-174,23)	Não	Não
10020802	Benepali®	Vasculopatias	Crise hipertensiva	65,32 (20,84-204,74)	Não	Não
10055798	Erelzi®	Vasculopatias	Hemorragia	13,13 (4,21-40,98)	Sim	Sim (EMA)
10024855	Benepali®	Doenças do sistema nervoso	Perda de consciência	10,69 (3,98-28,66)	Não	Não
10025650	Benepali®	Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Melanoma maligno	19,54 (6,26-61,01)	Sim	Sim
10033661	Benepali®	Doenças do sangue e do sistema linfático	Pancitopenia	8,91 (3,32-23,90)	Sim	Sim
10033675	Benepali®	Afecções do tecido cutâneo e subcutâneo	Paniculite	75,33 (38,70-146,62)	Não	Não
10037383	Benepali®	Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Fibrose pulmonar	11,34 (4,23-30,42)	Sim	Sim
10038695	Benepali®	Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Insuficiência respiratória	15,60 (6,44-37,76)	Não	Não

					conclusão	
10064917	Benepali®	Doenças congênitas, familiares e genéticas	Ânus Pretermatural	4785,3 (1066,87-21463,99)	Não	Não
10069339	Erelzi®	Doenças renais e urinárias	Lesão renal aguda	7,13 (2,29-22,23)	Não	Não

FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: IME (evento de importância médica); ROR (razão de chance de notificação); IC (intervalo de confiança); EMA (*European Medicines Agency*); FDA (*Food and Drug Administration*)

NOTA: \*Na bula consta o termo "bronquite", que é uma inflamação do trato respiratório inferior, mas não consta como PT; \*\*Consta na bula, mas para Artrite Psoriática); \*\*\*Bula consta o termo "abscesso", mas não específica.

TABELA 5 - IME NÃO DESTACADO PARA RITUXIMABE E DESTACADO PARA TRUXIMA®

<b>Evento de importância médica (IME)</b>	<b>Grupo sistêmico (SOC)</b>	<b>Termo preferido (PT)</b>	<b>ROR (IC95%)</b>	<b>Bula biossimilar</b>	<b>Bula biológico de referência</b>
10035226	Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Mieloma de células plasmáticas	1038,82 (2441,79-441,95)	Não	Não
10036105	Doenças do sistema nervoso	Polineuropatia	702,43 (1646,00-299,76)	Não	Não
10067786	Doenças gastrointestinais	Gastrite erosiva hemorrágica	13621,45 (35685,65-5199,40)	Não	Não

FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: IME (evento de importância médica); ROR (razão de chance de notificação); IC (intervalo de confiança).

## 6 DISCUSSÃO

De forma geral e conforme as diretrizes de tratamento atuais, todos os MMCDb apresentam bom perfil benefício-risco e são eficazes, em especial quando em combinação com MTX. O maior risco é o desenvolvimento de infecções, com uma taxa de aproximadamente 4–5 eventos por 100 pacientes/ano (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016a; SMOLEN *et al.*, 2018). Singh *et al.* (2015b), em uma revisão sistemática com meta-análise, comparando MMCDb e MMCDs convencionais na AR, demonstraram associação dos biológicos em dose padrão e de alta dose com um aumento de infecções graves. As taxas de infecções podem variar entre os medicamentos, alertando que a tomada de decisão na escolha da terapia entre as opções de biológico disponíveis deve ser feita com cautela e de forma individualizada.

As vias abreviadas de registro dos biossimilares em comparação ao seu biológico de referência, faz com que a economia de custos seja uma consideração importante para garantir maior acesso ao tratamento. Tal fator vêm fomentando sua comercialização, principalmente com o objetivo de minimizar a desigualdade de uso de MMCDb entre países com Produto Interno Bruto (PIB) muito diferentes (DORNER *et al.*, 2016).

Dados comerciais sugerem que nos EUA os biossimilares podem chegar a US\$ 80 bilhões no total vendas nos próximos cinco anos, resultando em um aumento cinco vezes maior que do ano de 2015 ao de 2019 (IQVIA, 2020a). Ainda, de acordo com relatório sobre o impacto destes produtos no mercado europeu da IQVIA™, empresa multinacional de análise de dados em saúde (IQVIA, 2020b), demonstrou-se que em alguns países, especialmente aqueles com menor (PIB)/per capita, os biossimilares têm maior quota de mercado (IQVIA, 2018).

A recente inserção destes medicamentos no mercado em comparação com os biológicos de referência reforça a necessidade de uma intensa vigilância pós-comercialização e a importância em conhecer as informações sobre seu uso, principalmente no que diz respeito à extrapolação dos efeitos do biológico. A base de dados do FAERS é uma importante ferramenta para explorar sinais de risco de reações adversas dos biossimilares, constituindo uma boa fonte de referência.

Os estudos de farmacovigilância são importantes, uma vez que após aprovação do medicamento pelas agências regulatórias, a população exposta a um

medicamento aumenta, tornando mais fácil a detecção de eventos. Estima-se por exemplo, que o número de pacientes com AR tratados com infliximabe monitorados com relação a eventos adversos foi 175 vezes maior que o número de pacientes avaliados em estudos clínicos (RODRÍGUEZ *et al.*, 2020)

O número de notificações reportadas para biossimilares utilizados para AR é pequeno comparado ao total de notificações de eventos adversos no banco de dados FAERS. O curto tempo de comercialização e os dados obtidos no estudo refletem o aumento crescente das notificações, uma vez que o primeiro biossimilar para AR foi aprovado nos EUA somente no ano de 2016. Os achados deste estudo seguem reforçando a importância dos estudos pós-comercialização e a avaliação contínua das notificações para detectar sinais ainda não conhecidos.

A maioria das notificações referentes aos biossimilares neste estudo foi relacionada com o sexo feminino, e tal resultado se justifica uma vez que a esta doença é mais comum em mulheres do que em homens, em uma proporção três vezes maior (HUNTER *et al.*, 2017; TOBÓN; YOUINOU; SARAUX, 2010). Estes dados corroboram também com as taxas de prevalência demonstrada por Safiri *et al.* (2019). Quanto à faixa etária, o grupo de indivíduos entre 50-64 anos foram os que apresentaram uma distribuição de RAM maior, isto vai de acordo com dados epidemiológicos que demonstram que a idade de início da doença apresenta pico na quinta década de vida (ALAMANOS; DROSOS, 2010; TOBÓN; YOUINOU; SARAUX, 2010). Além disto, o aumento do uso de medicamentos por idosos aumenta consequentemente o risco de RAMs, levando a maior da morbidade e mortalidade (BRAHMA *et al.*, 2013).

De maneira geral, os principais notificadores foram aqueles que se denominaram outros profissionais de saúde. A expertise sobre medicamentos e a experiência para o reconhecimento de RAM, além do contato direto com o paciente, são fatores que podem ter contribuído para este resultado. Em estudo semelhante que avaliou a segurança de biossimilares para o câncer nos EUA, as notificações de RAMs para o biológico de referência e biossimilar do Filgrastim® também foram relatadas em sua maioria por profissionais de saúde (TANNI *et al.*, 2021). Já no estudo de Araújo *et al.* (2018), que avaliou biológicos na AR, a maioria das RAMs foi relatada pelos consumidores. Apesar destas diferenças, uma participação efetiva de ambos os grupos contribui para o fortalecimento dos sistemas de farmacovigilância. No que diz respeito à qualidade da informação, Rolfes *et al.* (2017), verificaram nível

semelhante ao avaliar a mesma notificação relatada por pacientes e profissionais de saúde.

Os biossimilares anti-TNF compreenderam o maior número de notificações neste estudo, o que se justifica por esta classe de medicamentos ser a primeira opção de tratamento conforme as diretrizes do FDA, EMA e ANVISA. Este dado também foi corroborado por Araújo et al. (2018), ao avaliar sinais de segurança dos MMCDb para AR e a base de dados do FAERS.

A maioria das notificações de RAMs foram reportadas com desfechos sérios. Estes desfechos são relatados também em indivíduos utilizando biológicos de referência (ARAÚJO *et al.*, 2018). Singh et al. (2011) demonstraram que, de forma geral e no curto prazo, biológicos foram associados a taxas estatisticamente significativas mais altas de infecções graves, reativação de tuberculose, número de eventos adversos e suspensão do tratamento devido a eventos adversos. Em revisão sistemática com meta-análise de pacientes com AR publicada em 2015, os autores concluíram que o uso de MMCDb em dose usual ou altas doses, foi associado a um aumento de infecções graves em comparação com MMCDs tradicionais. (SINGH *et al.*, 2015b).

O número de notificações de RAMs para os biossimilares teve um grande aumento no ano de 2018 em comparação aos outros anos. Este fato é esperado à medida que a introdução destes produtos no mercado vem crescendo. A tardia autorização destes medicamentos pelo FDA em relação à EMA contribuiu com os achados deste estudo. A tendência é que o número de notificações cresça ao passo que outros biossimilares sejam aprovados e disponibilizados a um maior número de indivíduos. Mulcahy, Hlavka, Case (2018), em uma projeção global de economia de custos, sugerem uma redução de gastos diretos com medicamentos biológicos de US\$54 milhões em dez anos nos EUA, fato este refletido pelo aumento na utilização dos biossimilares.

À medida que seu consumo seja intensificado na prática clínica, o acompanhamento pós-mercado se torna essencial, principalmente devido à forma de seu desenvolvimento, características estruturais e as vias regulatórias de aprovação. Komaki et al. (2017), em meta-análise de ECR para avaliação de eficácia e segurança de anti-TNF em doenças reumáticas, demonstraram resultados semelhantes entre biossimilares e seus biológicos de referência na AR e espondilite anquilosante (EA). Com exceção do biossimilar do infliximabe, que demonstrou risco

ligeiramente aumentado de infecção do trato respiratório superior, e do biossimilar do etanercepte que mostrou uma ocorrência significativamente menor de AADs.

Dados obtidos de revisões sistemáticas não encontraram subsídios para afirmar que a substituição do biológico de referência pelo biossimilar seja perigosa aos pacientes. No entanto, são grandes as limitações e dúvidas sobre a utilização destes produtos em larga escala, além da insubsistência de dados quando há interrupção do tratamento (CHINGCUANCO et al., 2016; JACOBS, et al., 2016; KOMAKI et al., 2017; COHEN et al., 2018). A grande maioria das notificações reportadas para o Inflectra® foi proveniente do Canadá (111). Este biossimilar do infliximabe foi aprovado neste país no ano de 2014 (CADTH, 2017) e o pequeno número de relatos dos EUA chama a atenção, já que o FAERS é uma base de dados americana e este foi o primeiro biossimilar aprovado no país para o tratamento da AR. A notificação de RAMs no Canadá é uma atividade pós-comercialização obrigatória de acordo com a sua regulamentação, portanto, os fabricantes são obrigados a relatar RAMs graves dentro dos prazos legislados (SCOTT; KLEIN; WANG; 2015). Em 2014, uma lei foi promulgada que obrigou a notificação da RAMs por hospitais e outras instituições (RAWSON, 2015), fato este que pode ter contribuído com os resultados deste estudo.

## 6.1 BIOSSIMILAR DO INFLIXIMABE

O biossimilar Inflectra® foi o único que apresentou RAM no grupo sistêmico “Circunstâncias sociais” (GRÁFICO 3). Contudo, este é um SOC que engloba uma grande variedade de termos e sugere-se avaliação mais detalhada a nível de termo preferido. Em comparação a outros biossimilares, o Inflectra® se destacou em várias RAMs em relação à sua frequência por SOC. Os grupos “Vasculopatias”, “Perturbações gerais e alterações no local de administração” e “Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” e “Distúrbios psiquiátricos” foram identificados na bula do Inflectra® publicada pela EMA. Em relação a este último SOC, estas RAMs devem ser melhor elucidadas já que o infliximabe tem indicação para esta classe de doenças. Quanto à RAM “Afecções do ouvido e labirinto”, não foi encontrada menção a este tipo de evento nas bulas do FDA e da EMA, o que sugere uma investigação mais detalhada e de maior especificidade.

O Inflectra® foi também o medicamento com maior destaque dentre os potenciais sinais de segurança em comparação ao seu biológico de referência. No entanto, apenas cinco destes sinais estão descritos na lista europeia de eventos médicos importantes e dois destes já constavam na bula do biossimilar e também do biológico originador. Em nosso estudo o termo preferido “Tentativa de suicídio” foi um IME destacado para o Inflectra®, mas não destacado para o infliximabe. Um estudo de coorte francês que avaliou o banco de dados de resumos de alta hospitalar de pacientes com AR e outras doenças inflamatórias crônicas observou riscos mais altos deste evento para o Remicade®. Embora os eventos adversos tenham sido avaliados no biológico de referência, os autores chamam a atenção para a necessidade de estudos envolvendo biossimilares (THILLARD *et al.*, 2020). Esta ocorrência em nossos resultados serve de alerta para a realização de um monitoramento cauteloso e contínuo de potenciais efeitos psiquiátricos relacionados ao infliximabe.

Outro IME encontrado para o Inflectra® foi “Artrite reumatoide”. No ECR de fase 3 PLANETRA, que comparou eficácia e segurança do CT-P13 em pacientes com AR que responderam mal ao MTX, o biossimilar teve eficácia equivalente ao seu biológico de referência durante o período de 30 semanas, além do perfil de segurança ter sido semelhante. Dentre os eventos adversos emergentes ao tratamento considerados pelo investigador como relacionados ao tratamento do estudo e mais frequentemente relatados, no caso do biossimilar, o aumento da atividade da AR ocorreu em sete pacientes. No mesmo estudo, em relação aos eventos adversos emergentes ao tratamento que foram considerados graves, este mesmo evento aconteceu em um paciente (YOO *et al.*, 2013). Na extensão do PLANETRA, publicado em 2016, os dados são corroborados pelo o primeiro (YOO *et al.*, 2016). Estes dados podem estar relacionados ao IME “Artrite reumatoide” relatado nesta pesquisa, no entanto, não é possível fazer tal associação, pois são necessários estudos mais robustos que sejam capazes de investigar se o sinal aqui destacado corresponde ao aumento da atividade da AR. Já no último estudo da sequência do PLANETRA, publicado em 2017, que avaliou a eficácia e a segurança do CT-P13 por até 102 semanas e também a troca do tratamento entre referência e biossimilar em pacientes com AR, não houve diferença perceptível no perfil de segurança antes e depois da troca, não sendo relatado aumento da atividade da AR no estudo de extensão (YOO *et al.*, 2017a).

No Japão, em ECR de 54 semanas com pacientes com AR, CT-P13 e infliximabe de referência mostraram ser farmacocineticamente equivalentes e comparáveis em termos de eficácia terapêutica e tolerabilidade. No entanto, no grupo que fez o uso do biossimilar, nove pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, sendo que destes, dois pacientes apresentaram relato de artrite reumatoide (TAKEUCHI *et al.*, 2015). Na fase de extensão deste estudo, dentre os eventos adversos relatados em pelo menos 5% dos pacientes em qualquer um dos grupos de tratamento, foi verificado que em três pacientes do grupo que trocou do infliximabe para CT-P13 o evento artrite reumatoide foi mencionado. Este evento também foi verificado em um paciente entre aqueles que interromperam a terapia, contudo os autores não o correlacionaram ao medicamento em estudo (TANAKA *et al.*, 2017). São necessários mais estudos de farmacovigilância de biossimilares na AR para investigar o IME “artrite” encontrado neste estudo.

NOR-SWITCH, um grande ECR que avaliou segurança, eficácia e imunogenicidade no processo de mudança de infliximabe de referência para CT-P13 em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, incluindo a AR, sugeriu que a permuta entre medicamentos é segura. No entanto, diferenças nas taxas de agravamento da doença em subgrupos foram observadas (26% e 30% dos pacientes nos grupos de manutenção e troca, respectivamente) (JØRGENSEN *et al.*, 2017). Apesar dos eventos adversos emergentes do tratamento não terem diferido entre os grupos (biológico de referência e CT-P13), o evento “artrite” foi relatado no grupo do biossimilar como um evento a nível de grupo sistêmico “Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” e pode estar relacionado ao termo preferido encontrado nesta pesquisa, contudo não é possível afirmar. Goll *et al.* (2019), em extensão aberta de 26 semanas do NOR-SWITCH, tiveram desfechos semelhantes quanto ao agravamento da doença. Os autores apoiam a mudança de biológico de referência para CT-P13, uma vez que seus resultados demonstraram não haver impacto negativo na eficácia, segurança e imunogenicidade. Não foram relatados outros eventos comparáveis aos IMEs destacados em nosso estudo.

Estudos observacionais também fornecem contribuições importantes para a farmacovigilância, pois são dados que refletem a prática clínica (DORNER *et al.*, 2016). Um estudo observacional do registro nacional dinamarquês de pacientes com artrite inflamatória (DANBIO) foi o primeiro a avaliar a troca não médica entre o

infliximabe original e CT-P13 em larga escala. Foi observada uma taxa de descontinuação mais alta para pacientes que mudaram para o biossimilar, sendo a falta de eficácia (54% dos pacientes) e relatos de eventos adversos (28%) as principais causas da suspensão do tratamento (GLINTBORG *et al.*, 2017). A perda de eficácia do produto em questão pode estar relacionada ao surgimento do sinal de segurança “Artrite reumatoide”, uma vez que a descrição do evento é a mesma da indicação do medicamento. Todavia, não é possível fazer tal associação e são necessários mais estudos para uma avaliação mais robusta.

Na prática clínica, a capacitação de profissionais de saúde, orientação ao paciente e tomada de decisão compartilhada são de grande relevância para adesão e sucesso do tratamento, a fim de evitar o chamado efeito nocebo. Este efeito é uma percepção negativa dos pacientes em relação ao tratamento, podendo levar a resultados negativos (COLLOCA; MILLER, 2012). Na Holanda, um estudo de coorte prospectivo dos pacientes que fizeram transição do biológico de referência do infliximabe para Remsima®, os autores relataram taxa de descontinuação mais baixa que outros estudos, relacionando este fato à comunicação fornecida pelos profissionais de saúde aos pacientes participantes da pesquisa (LAYEGH *et al.*, 2019). Já dados de estudo aberto denominado BIO-SWITCH, 24% dos pacientes interromperam o tratamento com o CT-P13 e o motivo atribuído para a taxa de descontinuação da terapêutica foi devido ao efeito nocebo (TWEETHUYSEN *et al.*, 2018a). Diante destes dados, os estudos de pós-comercialização dos biossimilares são relevantes para gerar informações sobre a segurança destes medicamentos na prática clínica.

Os motivos que levem à descontinuação do tratamento de pacientes que utilizam biossimilares também devem ser avaliados. Yazicy *et al.* (2018), utilizaram o banco de dados do Ministério da Saúde turco para fornecer informações sobre os padrões de prescrição médica e a utilização do CT-P13 pelos pacientes em comparação com o biológico de referência do infliximabe. O estudo incluiu pacientes com diagnóstico de AR e doença inflamatória intestinal (DII) que não foram tratados previamente com infliximabe. Em ambos os grupos (AR e DII), a coorte CT-P13 teve taxas de descontinuação mais altas e a interrupção ocorreu mais cedo em comparação com o grupo que utilizou o produto de referência. Não foram definidas as razões para a descontinuação ou a troca, sendo esta uma limitação do estudo.

Dentre a literatura consultada, não foram relatados eventos descritos como poliartrite, conforme sinais de segurança IME verificados para o Inflectra® (JØRGENSEN *et al.*, 2017; TAKEUCHI *et al.*, 2015; TWEEHUYSEN *et al.*, 2018a; YOO *et al.*, 2013; YOO *et al.*, 2016; YOO *et al.*, 2017a). Como este evento é uma manifestação clínica da AR, pode-se suspeitar da perda de eficácia do medicamento, agravando o quadro da doença. No entanto, esta condição pode estar relacionada a uma variedade de patologias e não somente à AR, o que torna o evento subjetivo para uma análise mais precisa.

Uma revisão sistemática de estudos observacionais avaliou a troca do biológico de referência para um anticorpo monoclonal bioequivalente em relação às taxas de descontinuação. Seus resultados apontaram que efeitos subjetivos parecem estar contribuindo para taxas de descontinuação do tratamento mais altas que o esperado. A pesquisa reuniu dados apenas do bioequivalente do infliximabe CT-P13, uma vez que estudos com outros bioequivalentes não foram incluídos por serem estudos intervencionais (BAKALOS; ZINTZARAS, 2019). Estes são dados importantes que devem ser continuamente avaliados também sob a perspectiva da farmacovigilância para que seja possível fornecer evidências mais detalhadas sobre a utilização dos bioequivalentes, sua eficácia e segurança.

## 6.2 BIOSSIMILARES DO ETANERCEPTE

Nos resultados deste estudo, quanto ao número de notificações suspeitas de RAMs os bioequivalentes do etanercepte foram os que apresentaram maior proporção. Comparando a frequência de RAMs por grupo sistêmico, houve destaque para o Benepali® em “Doenças congênitas, familiares e genéticas”, “Afecções oculares” e “Problemas com o produto” (GRÁFICO 3). Apesar deste último SOC ser um termo amplo e que pode envolver tanto eventos graves como eventos sem relevância clínica ou de baixa intensidade, sugere-se investigação a nível de termo preferido e como isto pode estar correlacionado ao bioequivalente em questão. Já para o Erelzi®, houve predominância do SOC “Doenças renais e urinárias” (GRÁFICO 3).

Os bioequivalentes Benepali® e Erelzi® foram os únicos com destaque na detecção de sinais de segurança DME em comparação ao biológico de referência. Dos eventos encontrados, apenas o termo “Lesão renal aguda” associado ao Erelzi® não constava na bula do produto. No Japão, um caso de sarcoidose renal que se

apresentou como lesão renal aguda durante o tratamento com etanercepte foi relatado em uma paciente com AR (AKIYAMA; KANEKO; HANAOKA, 2014). Um caso de lesão granulomatosa manifestada por hipercalemia grave associada à insuficiência renal induzida pelo etanercepte em uma paciente do sexo feminino com AR foi relatado em uma clínica da Bélgica (TSEVI *et al.*, 2018). Mais recentemente, em relato de caso descrito por Ammar *et al.* (2019), um paciente foi diagnosticado com glomerulonefrite crescente, atribuída ao etanercepte no contexto clínico como diagnóstico de exclusão, cuja retirada do medicamento melhorou o quadro clínico do paciente. Neste último, os autores denotam o etanercepte como sendo o Enbrel®, já nos relatos anteriores a menção do medicamento ocorreu apenas pela nomenclatura etanercepte. Pelas datas de aprovação de biossimilares tanto no Japão quanto na Bélgica, o produto em questão se trata do biológico de referência. Bae *et al.* (2017), no ECR de fase 3 que comparou o biossimilar do etanercepte HD203 com o seu biológico de referência, relataram que uma das mortes ocorridas no grupo de referência devido à insuficiência renal pode estar relacionada ao tratamento com etanercepte. O DME encontrado para o Erelzi® pode servir de alerta para a necessidade de maior monitoramento de pacientes com problemas renais, contudo, esta ocorrência precisa ser melhor investigada.

### 6.2.1 Benepali®

O Benepali® foi o biossimilar do etanercepte que teve maior número de IMEs destacados que não foram encontrados na bula do seu biológico de referência. O estudo para registro do SB4 foi realizado em adultos com AR moderada a grave, que não haviam feito uso prévio de qualquer biológico. Todos os pacientes utilizaram durante o estudo ácido fólico e MTX. Foi demonstrada eficácia do biossimilar em relação ao produto de referência e o aspecto de segurança foi comparável. A descontinuação da terapia foi principalmente devida aos eventos adversos (3,7%). Foi relatada uma morte no grupo de tratamento com SB4 devido à insuficiência cardiorrespiratória, que não foi considerada relacionada ao medicamento em estudo (EMERY *et al.*, 2017a), no entanto, insuficiência respiratória foi um sinal de segurança IME encontrada em nesta pesquisa, o que sugere ações que priorizem a vigilância ativa acerca deste evento. A extensão deste estudo para 52 semanas encontrou resultados semelhantes (EMERY *et al.*, 2017b). Dentre os eventos

adversos emergentes ao tratamento relatados em  $\geq 2\%$ , nenhum deles a nível de termo preferido foram análogos aos encontrados em neste estudo.

Estudo de coorte BIO-SPAN avaliou os efeitos da transição não obrigatória do etanercepte de referência para o biossimilar SB4 em pacientes com AR, artrite psoriática ou EA, utilizando estratégias de comunicação. Os autores relataram taxas estatisticamente significativas de persistência ligeiramente inferiores e diminuições menores na atividade da doença em relação à coorte histórica, contudo, não consideraram estas diferenças como clinicamente relevantes. Tal fato foi atribuído a maiores queixas subjetivas relacionadas ao efeito nocebo (TWEEHUYSEN *et al.*, 2018b). No entanto, nesse estudo não foi possível constatar se as descontinuações ao tratamento foram devidas a este efeito ou à falta de eficácia do medicamento.

Codreanu *et al.* (2019) demonstraram eficácia e segurança do SB4 em relação ao seu produto de referência após 6 meses de tratamento em pacientes com AR utilizando o Registro Romeno de Doenças Reumáticas. Apesar do tamanho da amostra e período de estudo relativamente pequenos, os dados de segurança, segundo os autores, não diferiram significativamente entre os grupos. Todavia, o evento grave “Infecção do trato respiratório inferior” foi relatado tanto no uso do biológico de referência como do biossimilar. Este evento também foi um IME destacado para o Benepali® em nossos achados, e não há descrição deste termo na bula do medicamento. Apesar dos resultados deste estudo serem relevantes, eles devem ser utilizados com cautela, devido às limitações inerentes ao método utilizado.

Um estudo observacional com 72 pacientes com artrite inflamatória, encontrou uma taxa de 26,4% de indivíduos que haviam mudado para o biossimilar SB4 e retornaram para o tratamento com Enbrel®. Destes, 58% atribuíram o motivo à perda de efeito e 32% a eventos adversos (MADENIDOU *et al.*, 2019). Já no estudo de Felis-Giemza *et al.* (2019), realizado em pacientes com artrite inflamatória, 24 indivíduos retornaram ao medicamento de referência e, destes, 37,5% foi por ineficácia. É importante que os vários cenários de utilização dos biossimilares sejam avaliados para que seja possível compreender se o fenômeno da perda de eficácia está realmente relacionado ao medicamento. Quanto aos eventos adversos, pesquisas de segurança da utilização especificamente da AR devem ser fomentadas.

Uma coorte baseada no registro DANBIO da Dinamarca avaliou os efeitos da transição entre SB4 e o Enbrel® sem mascaramento em pacientes com artrite inflamatória. Dentre os resultados, a atividade da doença permaneceu estável três meses antes e depois no grupo de pacientes que fizeram a troca para o biossimilar. Já a taxa de retenção do biossimilar em um ano foi menor quando comparada a coorte histórica com o seu biológico originador. As razões suportadas pelos autores foram relacionadas a motivos subjetivos e não ao medicamento. No entanto, é preciso uma avaliação mais precisa quanto ao possível efeito nocebo, tão relatado em estudos observacionais. Nenhum sinal de segurança importante foi observado no grupo que fez a troca para o biossimilar (GLINTBORG *et al.*, 2017).

BENEFIT, estudo observacional conduzido em 56 centros de reumatologia localizados na França, Alemanha, Itália e Espanha, avaliou a transição para o biossimilar SB4 em pacientes com AR e espondiloartrite axial. No quesito segurança, na coorte de AR, a pneumonia foi relatada como evento grave relacionada à administração do SB4 e levou à descontinuação do tratamento. Este evento consta tanto na bula do biológico de referência quanto do biossimilar e foi um IME encontrado neste estudo. Em relação à descontinuação da terapia com o etanercepte biossimilar na coorte da AR, a falta de eficácia apresentou uma taxa de 5,9%, seguida de eventos adversos (3,6%), decisão do investigador (0,3%) e outros (1,4%) (SELMI *et al.*, 2020).

Um estudo aberto avaliou o efeito da transição não obrigatória para o SB4 em um hospital da Holanda que promove a tomada de decisão compartilhada com o paciente. A aceitação para troca foi alta, utilizando o método *opt-in*, no entanto, as taxas de retenção do biossimilar foram mais baixas em comparação com uma coorte histórica (MÜSKENS *et al.*, 2020). É extremamente importante que os dados de segurança dos biossimilares sejam bem fundamentados para que os efeitos subjetivos em relação a estas terapias não influenciem na escolha por profissionais de saúde e pacientes.

Estudo italiano recentemente publicado não verificou diferença estatisticamente significativa na atividade da doença após a mudança para o Benepali®, ademais, dentre os eventos adversos relatados, nenhum foi grave e também não há menção dos IMEs encontrados na nossa pesquisa (DITTO *et al.*, 2020). Os eventos de importância médica detectados para o Benepali® e que não

constam em sua bula devem ser melhor investigados, pois o etanercepte é amplamente utilizado para AR.

O Benepali®, em relação ao SDRs por SOC, teve 14 sinais destacados para o grupo “Infecções e infestações” (TABELA 2). Tal evento está descrito na bula do medicamento. O risco de infecção é uma condição associada aos produtos biológicos e talvez seja uma das maiores preocupações de sua utilização (WOODRICK; RUDERMAN, 2011). No entanto, Singh et al. (2009), em uma grande revisão sistemática, apontaram um menor número de pacientes que descontinuou o tratamento em virtude de eventos adversos no grupo que recebeu etanercepte biológico de referência em comparação aos grupos que receberam adalimumabe, anakinra e infliximabe. Outro estudo, ao avaliar resultados das análises de segurança, sugeriu que o etanercepte seria a alternativa mais segura comparado a outros anti-TNF (AALTONEN *et al.*, 2012). Diante disto, é preciso que a indicação do biossimilar seja bem fundamentada, pois o maior uso do biológico de referência pode refletir na utilização do biossimilar e por isso os sinais aqui destacados podem ter sido em maior número.

#### 6.2.2 Erelzi®

A aprovação do Erelzi® (GP2015) para AR foi extrapolada dos resultados do estudo EGALITY, um ECR conduzido entre 2013 e 2015 em 74 centros de 11 países europeus e na África do Sul em pacientes com psoríase crônica em placas moderada a grave (CHADWICK *et al.*, 2018; GRIFFITHS *et al.*, 2017). A farmacocinética e a segurança do Erelzi® comparável ao etanercepte de referência foi avaliada em um estudo de fase 1 em indivíduos saudáveis. Os resultados de Von Richter et al. (2017) não demonstraram problemas no perfil de segurança do biossimilar, não encontrando eventos adversos graves em nenhum dos indivíduos. Os autores relatam também que os eventos adversos emergentes ao tratamento observados são efeitos colaterais conhecidos e já documentados do biológico de referência.

O estudo EQUIRA, ECR de fase 3, avaliou a eficácia, a segurança e a imunogenicidade do GP2015 em relação ao biológico de referência na AR de moderada a grave em pacientes que responderam inadequadamente a MMCD sintéticos ou biológicos durante 48 semanas. Nas primeiras 24 semanas, os

resultados demonstraram que a incidência de eventos adversos emergentes ao tratamento foi comparável entre os dois grupos de tratamento e o perfil de segurança semelhante ao seu originador (MATUCCI CERINIC *et al.*, 2018). A nível de termo preferido, nenhum IME detectado em nosso estudo foi encontrado nos dados do EQUIRA.

Na sequência da pesquisa, Jaworski *et al.* (2019) avaliaram os efeitos de uma única troca entre biossimilar (GP2015) e o biológico de referência e os resultados confirmam que a mudança não afetou segurança, eficácia e imunogenicidade. Dentre os eventos adversos graves, de quatro pacientes no grupo que utilizou o biossimilar de forma contínua, um deles apresentou o IME pneumonia, conforme identificado em nosso estudo. No entanto, tal evento consta na bula do produto, não caracterizando um sinal potencialmente novo.

Apesar do número de sinais IMEs para o Erelzi® terem sido em menor quantidade quando comparado ao Benepali®, o Erelzi® foi o único com DME cujo evento não constava na bula, por isso reiteramos que estudos de farmacovigilância posteriores a 2018 devem ser realizados.

### 6.3 BIOSSIMILAR DO RITUXIMABE

O número de inferior de RAMs para os biossimilares do rituximabe com indicação para AR neste estudo pode estar relacionado à entrada mais tardia deste produto no mercado, pois sua aprovação pela EMA ocorreu em 2017 e a agência americana aprovou o produto somente no final do ano de 2018. Este fator possivelmente influenciou na quantidade de notificações, por isso nossos resultados podem estar subestimados.

Outro fator importante quanto ao quantitativo de relatos diz respeito à orientação das agências quanto ao uso do rituximabe apenas na falha de um anti-TNF.

Na comparação de frequência de RAMs por grupo sistêmico entre os biossimilares, o Truxima® se destacou no grupo “Doenças endócrinas” e “Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)” (GRÁFICO 3), já em relação ao SDRs por SOC este biossimilar, dois sinais foram destacados para o grupo “Infecções e infestações” e outros dois sinais para “Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)”

(TABELA 2). Araujo et al. (2018), ao demonstrarem a frequência de sinais de segurança detectados e agrupados por este último SOC, o biológico do rituximabe teve uma taxa de 20,7%, ficando atrás apenas do biológico do infliximabe. De acordo com a bula deste medicamento publicada pela EMA, os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna. Devido a experiência limitada da utilização de rituximabe em pacientes com artrite reumatoide, os dados atuais não parecem sugerir um risco aumentado de neoplasia maligna. No entanto, o risco potencial de desenvolvimento de tumores sólidos não pode ser excluído neste momento (EMA, 2020b). Apesar da menor utilização do rituximabe na prática clínica da AR, nossos achados podem servir como subsídios para pesquisas futuras avaliarem se os benefícios relacionados ao medicamento superam os riscos.

Os dados de utilização do biossimilar Truxima® ainda são recentes. O primeiro estudo a demonstrar biossimilaridade ao rituximabe de referência em ambiente clínico foi um ECR de fase 1, conduzido por Yoo et al. (2017b). Estudos posteriores, também de fase 1, reforçam os resultados da semelhança farmacocinética, eficácia, farmacodinâmica, imunogenicidade e segurança em relação ao rituximabe de referência (PARK *et al.*, 2017; YOO *et al.*, 2017c).

Em um estudo de fase 3, Park et al. (2018) demonstraram, em um período de 24 semanas, que o Truxima® apresentou equivalência farmacocinética e terapêutica frente ao biológico de referência dos EUA e União Europeia, além de perfil farmacodinâmico, imunogenicidade e segurança, que também foram semelhantes entre os medicamentos em questão. Este resultado é apoiado por outros ECR de fase 3, cujos períodos de análise foram de 48 (SUH *et al.*, 2019) e 72 semanas (SHIM *et al.*, 2019). Dentre os eventos adversos relatados nos ECR fase 1 e 3, a nível de termo preferido, não foram encontradas as RAMs que apresentaram sinais de segurança de importância médica em nosso estudo, que foram “Mieloma de células plasmáticas”, “Polineuropatia” e “Gastrite erosiva hemorrágica”. Estes sinais devem ser melhor investigados e alertam para necessidade de monitoramento cauteloso e acompanhamento da utilização deste biossimilar, tanto pelas autoridades regulatórias, quanto profissionais e pacientes.

Recente revisão sistemática de estudos observacionais reafirma que dados sobre a eficácia dos biossimilares do rituximabe são limitados e há escassez de dados de segurança (KIM; JUNG; SUH, 2020).

Os resultados desta pesquisa, apesar de constituírem importante fonte de informação, não são suficientes para comprovar potenciais e novos sinais de segurança dos biossimilares para AR, tanto pelo método utilizado, quanto pela dificuldade de verificação dos termos preferidos na literatura disponível, assim como pela carência de estudos de pós-comercialização de biossimilares com indicação para AR. Os eventos aqui destacados geram hipóteses e direcionam pesquisas futuras envolvendo estes medicamentos.

## 7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto da farmacovigilância, a entrada dos biossimilares no mercado requer uma rastreabilidade precisa e robusta quanto à sua identificação nos bancos de dados. A atribuição incorreta de RAMs ao biológico de referência em detrimento do biossimilar pode levar à imprecisão na atribuição de sinais de segurança, impossibilitando a identificação correta do medicamento. Chao et al. (2015), ao investigar a rastreabilidade de eventos adversos de medicamentos de marca e genéricos no FAERS em comparação com um banco de dados de reclamações de seguros, que utiliza critérios mais rígidos para identificar o produto, observaram aumento na proporção de eventos para o produto de marca no FAERS, indicando atribuição incorreta ao produto de marca quando um produto genérico estava associado aos eventos. Este pode ser um dos fatores relacionado ao baixo número de notificações encontradas para os biossimilares neste estudo.

A falta de rastreabilidade foi um dos problemas enfrentados na identificação de biossimilares nesta pesquisa. Vermeer et al. (2013), ao explorarem a rastreabilidade de produtos biofarmacêuticos no FAERS e EudraVigilance, demonstraram que o sistema atual de notificação espontânea é insuficiente para garantir a rastreabilidade até o nível do lote dos biofármacos. Em seus resultados, a identificação para os biossimilares foi razoavelmente bem assegurada, no entanto, desde a publicação da pesquisa, a quantidade de biossimilares no mercado aumentou progressivamente e novos dados são necessários para uma avaliação mais robusta.

Outro quesito importante quanto à nomenclatura dos biossimilares e sua atribuição ao medicamento no FAERS é que esta pode mudar entre países, configurando uma importante limitação que dificulta a investigação de RAMs no banco de dados e pode também constituir fator de confusão na busca de estudos semelhantes. Diante disto, sugere-se que pesquisas posteriores envolvendo base de dados de notificação espontânea utilizem as siglas dos medicamentos biossimilares e não seus nomes comerciais.

A análise de desproporcionalidade é amplamente utilizada para avaliação de sinais de segurança no gerenciamento de banco de dados, devido principalmente à facilidade de interpretação. Todavia, está sujeita a erros aleatórios e, por isto, nossos achados devem representar a geração de uma suspeita ou hipótese em

farmacovigilância, que deve fomentar pesquisas futuras através de métodos mais robustos.

As RAMs no FAERS são codificadas utilizando termos hierárquicos (PT) de acordo com o MedDRA® e mudanças na terminologia ao longo do tempo também podem afetar a qualidade da base de dados. Uma padronização dos eventos adversos relatados na bula do medicamento facilitaria sua identificação e foi um fator de incerteza que pode ter ocasionado viés, já que muitos termos eram semelhantes e a bula dos biossimilares do FDA não traz o nível do termo descrito, diferentemente daquelas RAMs encontradas nas bulas dos produtos da Agência Europeia.

Outra limitação deste estudo está relacionada com a recente entrada dos biossimilares no mercado americano, que para a indicação estudada ocorreu apenas no ano de 2016. Nossa avaliação contemplou os dados até o final de 2018 e isto pode estar diretamente associado ao pequeno número de notificações encontradas na base de dados do FAERS. Além disto, por ser um banco de dados de notificação espontânea, a subnotificação é um problema já bem conhecido e que pode ter um impacto significativo, especialmente na identificação de eventos adversos graves, limitando e até retardando a publicação de alertas de segurança (VAN DER HEIJDEN *et al.*, 2002; HAZELL; SHAKIR, 2006). Uma revisão sistemática avaliou os fatores que poderiam ser determinantes para a subnotificação e seus resultados mostraram que, embora os fatores pessoais e profissionais exibam uma influência fraca, o conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde parecem estar fortemente relacionados com relatórios de notificação espontânea em uma grande proporção dos estudos (LOPEZ-GONZALEZ; HERDEIRO; FIGUEIRAS, 2009). Atentamos para este fator uma vez que, para se ter um sistema de farmacovigilância ativo e eficaz, é primordial a participação dos profissionais de saúde.

## 8 CONCLUSÃO

A aprovação e comercialização dos biossimilares para AR é uma opção importante para garantir o acesso a um maior número de pacientes e diminuir os custos dos sistemas de saúde, no entanto, seu uso deve garantir uma terapia segura e eficaz.

Este estudo permitiu demonstrar o perfil de segurança dos biossimilares aprovados para AR através das notificações espontâneas relatadas no banco de dados americano. Os sinais de segurança aqui destacados devem ser interpretados com cautela devido as limitações do método utilizado.

Na base de dados FAERS foram identificadas RAMs relacionadas aos medicamentos biossimilares. Em relação à gravidade, a proporção foi maior para aqueles classificados como desfechos sérios.

Para a avaliação do perfil de segurança destes medicamentos em comparação com os biológicos de referência faz-se necessário novos estudos, uma vez que alguns SDRs aqui destacados e priorizados de acordo com as listas IME e DME publicadas pela EMA, não constavam nas bulas dos medicamentos e precisam ser melhor investigados.

Embora o número de notificações de RAMs para os biossimilares na AR encontradas em nosso estudo tenha sido pequeno, foram destacados vários sinais de segurança de importância médica, em especial aos biossimilares do etanercepte, e muitos deles não foram encontrados a nível de termo preferido na bula dos medicamentos. É preciso ter prudência quanto à interpretação destes resultados, contudo, eles devem ser pressupostos de avaliações futuras, uma vez que muitos estudos disponíveis na literatura corroboram o uso dos biossimilares na prática clínica.

Nossos achados reforçam também a necessidade do acompanhamento pós-mercado destes produtos de maneira contínua, de modo que pacientes, profissionais de saúde e autoridades estejam atentos e possam desenvolver estratégias de avaliação e detecção de sinais de maneira mais ágil, evitando danos à saúde do usuário e custos demasiado alto aos sistemas de saúde.

## REFERÊNCIAS

- AALTONEN, K. J. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE*, v. 7, n. 1, p. e30275. 2012.
- ABRAHAM, I. et al. Biosimilars in 3D. *Bioengineered*, v. 4, n. 4, p. 203-06. 2013.
- AKIYAMA, M.; KANEKO, Y.; HANAOKA, H. Acute Kidney Injury due to Renal Sarcoidosis during Etanercept Therapy : A Case Report and Literature Review. *Intern Med* v. 54, n. 9, p. 1131–4. 2014.
- AL-SABBAGH, A. et al. Development of biosimilars. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 45, n. 5, p. S11–S18. 2016.
- ALAMANOS, Y.; DROSOS, A. A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, v. 4, n. 3, p. 130-6. 2005.
- ALETAHA, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, v. 62, n. 9, p. 2569–81. 2010.
- ALPÍZAR-RODRÍGUEZ, D. et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, v. 56, n. 8, p. 1254–63. 2017.
- ALTEN, R.; CRONSTEIN, B. N. Clinical trial development for biosimilars. *Seminars in arthritis and rheumatism*, v. 44, n. 6, p. S2-8. 2015.
- AMMAR, A. et al. Etanercept-associated Nephropathy. *Cureus*, v. 11, n. 8, p. e5419. 2019.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de Esclarecimento nº 003/2017 - GPBIO/GGMED/ANVISA - Intercambialidade e substituição de produtos biossimilares e o produto biológico comparador. Disponível em: < <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c>> Acesso em: 20 nov. 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O que é a farmacovigilância? Disponível em: < <http://antigo.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais>> Acesso em: 08 ago. 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vigimed: notificações de cidadãos aumentam 212%. 2019. Disponível em: < [http://antigo.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/notificacoes-encaminhadas-por-cidadaos-crescem-212-/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false](http://antigo.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/notificacoes-encaminhadas-por-cidadaos-crescem-212-/219201/pop_up?inheritRedirect=false)> Acesso em: 08 ago. 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>  
> Acesso em: 15 dez. 2020.

ARAUJO, A. G. S. et al. Safety of Biologics Approved for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases: A Disproportionality Analysis from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *BioDrugs*, v. 32, n. 4, p. 377–90. 2018.

ASCEF, B. de O. et al. Intercambialidade e substituição de biossimilares: seria a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) um instrumento para tomada de decisão? *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, n. 9. 2019.

AZEVEDO, V. F. et al. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease--Focus on clinical evaluation of monoclonal. *Autoimmunity reviews*, v. 14, n. 9, p. 769–73. 2015.

BAE, S.-C. et al. A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: the HERA study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 76, n. 1, p. 65–71. 2017.

BAKALOS, G.; ZINTZARAS, E. Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody : A Systematic Literature Review. *Clinical Therapeutics*, v. 41, n. 1, p. 155-73.e13. 2019.

BATE, A.; EVANS, S. J. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 18, n. 6, p. 427-36. 2009.

BLANDIZZI, C.; MERONI, P. L.; LAPADULA, G. Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. *Clin Ther*, v. 39, n. 5, p. 1026-39. 2017.

BRAHMA, D.K. et al. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother*, v. 4, n. 2, p 91-4. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução – RE nº 1.281, de 24 de abril de 2015. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF.

BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatóide. 2012. Disponível em: <  
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905463/medicamentos-biologicos-para-el-tratamiento-de-artritis-reumatoide.pdf>> Acesso em: 15 ago. 2020.

CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534746/#:~:text=Inflectra%20is%20available%20as%20a,kg%20to%2010%20mg%2Fkg.>> Acesso em: 05. jan. 2021.

CANDORE, G. et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf*, v. 38, n. 6, p. 577-87. 2015.

CASADEVALL, N. et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 13, n. 7, p. 1039–47. 2013.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Arthritis-Related Statistics. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/arthritis/data\\_statistics/arthritis-related-stats.htm](https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/arthritis-related-stats.htm)> Acesso em: 15 ago. 2020.

CHADWICK, L. et al. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 20, n. 12, p. 84. 2018.

CHAO, J. et al. Nomenclature and Traceability Debate for Biosimilars: Small-Molecule Surrogates Lend Support for Distinguishable Nonproprietary Names. *Advances in Therapy*, v. 32, n. 3, p. 270–83. 2015.

CHINGCUANCO, F. et al. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review. *Ann Intern Med*, v. 165, n. 8, p. 565-74. 2016.

CHOY, E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, v. 51 Suppl 5, p. v3-11,. 2012.

CHRISTL LA, WOODCOCK J, KOZLOWSKI S. Biosimilars: The US Regulatory Framework. *Annu Rev Med*, v. 14, n. 68, p. 243-54. 2017.

CODREANU, C. et al. Efficacy and safety of original and biosimilar etanercept (SB4) in active rheumatoid arthritis - A comparison in a real-world national cohort. *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization*, v. 62, p. 27–32. 2019.

COHEN, H. P. et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*, v. 78, n. 4, p. 463–78. 2018.

COLLOCA, L.; MILLER, F.G. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med*, v. 73, n. 7, p. 598-603. 2011.

CROIA, C. et al. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, v. 37, n. 3, p. 347-57. 2019.

CROSS, M. et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 73, n. 7, p. 1316–22. 2014.

DADOUN, S. et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint bone spine*, v. 80, n. 1, p. 29–33. 2013.

DALLER, J. Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 76, p. 199–208. 2016.

DAS, S.; PADHAN, P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, v. 8, n. 3, p. 81–6. 2017.

DITTO, M. C. et al. Efficacy and safety of a single switch from etanercept originator to etanercept biosimilar in a cohort of inflammatory arthritis. *Scientific Reports*, vol. 10, n. 1. 2020.

DOODY, K. M.; BOTTINI, N.; FIRESTEIN, G. S. Epigenetic alterations in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Epigenomics*, v. 9, n. 4, p. 479–92. 2017.

DORNER, T. et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 75, n. 6, p. 974–82. 2016.

DRUGBANK. Drug & Drug Target Database. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/>> Acesso em: 20 jun. 2019.

DRUGS.COM. Drug Index A to Z. Disponível em: <<http://www.drugs.com/>> Acesso em: 15 jun. 2019.

e-CFR. Electronic Code of Federal Regulations. Disponível em: <[https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?node=pt21.7.601&rgn=div5#se21.7.601\\_12](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?node=pt21.7.601&rgn=div5#se21.7.601_12)> Acesso em: 20 nov. 2020.

ELLIOTT, M. J. et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, v. 344, n. 8930, p. 1105–10. 1994.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2005 Guideline on Similar Biological Medicinal Product, EMA (CHMP/437/04). Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-first-version_en.pdf)> Acesso em: 12. dez. 2020.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf)> Acesso em: 15 ago. 2020

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar->

biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\_en-2.pdf> Acesso em: 15 ago. 2020

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. 2015. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf)> Acesso em: 10 jun. 2020.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. 2017. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)> Acesso em: 20 jun. 2020.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>> Acesso em: 20. jun. 2019.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal-antibody biosimilars. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-approval-first-two-monoclonal-antibody-biosimilars>> Acesso em: 25 jun. 2020.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>> Acesso em: 15 dez. 2020

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EudraVigilance. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>>. Acesso em: 9 jan. 2021

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EudraVigilance. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>> Acesso em: 05 jan. 2021.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EudraVigilance system overview. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>> Acesso em: 05. jan. 2021

EMERY, P. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*, v. 372, n. 9636, p. 375–82. 2008.

EMERY, P. et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 76, n. 1, p. 51–7. 2017.

EMERY, P. et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, v. 56, n. 12, p. 2093–2101. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products - A Consensus Information Document. 2013. Disponível em: <[https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars\\_report\\_en.pdf](https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf)> Acesso em: 10 jun. 2019.

FDA. US. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Q1E Evaluation of Stability Data. 2004. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/71722/download>> Acesso em: 20 set. 2020

FDA. US. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. 2005. Disponível em: <<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Good-Pharmacovigilance-Practices-and-Pharmacoepidemiologic-Assessment-March-2005.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

FDA. U. S Food and Drug Administration. Guidance for Industry Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under Section 351(a) of the PHS Act. 2014. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/89049/download>> Acesso em: 10. nov. 2020

FDA. US. Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. 2015. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2020

FDA. US. Food and Drug Administration. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry. 2017. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/93218/download>> Acesso em 20 nov. 2020

FDA. U. S Food and Drug Administration. Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations: Guidance for Industry. 2019. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/125484/download>> Acesso em: 15 ago. 2020.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection: Guidance for Industry. 2019. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/119788/download>> Acesso em: 10 nov. 2020

FDA. U.S Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>> Acesso em: 20 jun. 2019.

FDA. U.S Food and Drug Administration. Disponível em:  
 <<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions>>  
 Acesso em: 20 jun. 2019.

FDA. U.S Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest Quarterly Data Files. Disponível em:  
 <<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-latest-quarterly-data-files>>  
 Acesso em: 10 out. 2019.

FDA. U.S Food and Drug Administration. Disponível em:  
 <<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>> Acesso em: 10. jun. 2019

FDA. U.S Food and Drug Administration. Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Disponível em:  
 <<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/implementation-biologics-price-competition-and-innovation-act-2009>>  
 Acesso em: 10 jul. 2020.

FDA. U.S Food and Drug Administration. Biosimilar Product Information Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>> Acesso em: 15 ago. 2020.

FDA. U.S Food and Drug Administration. Background information: Lists of licensed biological products with reference product exclusivity and biosimilarity or interchangeability evaluations (purple book). Disponível em:  
 <<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411424.htm>> Acesso em: 15 dez. 2020

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar and Interchangeable Products. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products#interchange>> Acesso em: 08 nov. 2020.

FDA. U.S Food and Drug Administration. Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). Disponível em:  
 <<https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fda-adverse-event-reporting-system-faers>>  
 Acesso em: 10 nov. 2020.

FDA. U.S Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Disponível em:  
 < <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>> Acesso em: 15 dez. 2020.

FELIS-GIEMZA, A. et al. Observational study of inflammatory arthritis treatment by etanercept originator switched to an etanercept biosimilar. *Reumatologia*, v. 57, n. 5, p. 257–63. 2019.

FELIX, T. et al. Pharmacovigilance of Biosimilars: Global Experience and Perspective. In: Gutka H., Yang H., Kakar S. (eds) Biosimilars. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, v. 34, p. 631–52. 2018.

FRISELL, T. et al. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology*, v. 58, n. 8, p. 1367–77. 2019.

GEILER, J.; MCDERMOTT, M. B. and M. F. Anti-TNF Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Current Pharmaceutical Design*, v. 17, n. 29, p. 3141–54. 2011.

GENERICDRUGS. Therapeutic equivalent brand and generic drugs. Disponível em: <<http://www.ndrugs.com/>> Acesso em: 20 jun. 2019.

GENOVESE, M. C. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis & Rheumatism*, v. 46, n. 6, p. 1443–50. 2002.

GIBBONS, L. J.; HYRICH, K. L. Biologic therapy for rheumatoid arthritis: Clinical efficacy and predictors of response. *BioDrugs*, v. 23, n. 2, p. 111–24. 2009.

GIEZEN, T. J.; SCHNEIDER, C. K. Safety assessment of biosimilars in Europe: a regulatory perspective. *GaBI Journal*, v. 3, n. 4, p. 180–3. 2014.

GLANT, T. T.; MIKECZ, K.; RAUCH, T. A. Epigenetics in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *BMC Medicine*, v. 12, p. 1–5. 2014.

GLINTBORG, B. et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 76, n. 8, p. 1426–31. 2017.

GOLL, G. L. et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *Journal of internal medicine*, v. 285, n. 6, p. 653–69. 2019.

GRIFFITHS, C. E. M. et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *The British journal of dermatology*, v. 176, n. 4, p. 928–38. 2017.

HAZELL, L.; SHAKIR, S. A. W. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, v. 29, n. 5, p. 385–96. 2006.

HEINECK, I.; CAMARGO, A.L. Reações Adversas a Medicamentos. In: Fuchs, F. D.; Wannmacher, L.; Ferreira, M. B. C. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 98-109.

HELMICK, C. G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis and Rheumatism*, v. 58, n. 1, p. 15–25. 2008.

HOFFMAN, K. B. et al. A Pharmacovigilance Signaling System Based on FDA Regulatory Action and Post-Marketing Adverse Event Reports. *Drug safety*, v. 39, n. 6, p. 561–75. 2016.

HUIZINGA, T. W. J. et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R $\alpha$  in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 73, n. 9, p. 1626–34. 2014.

HUNTER, T. M. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004–2014. *Rheumatology International*, v. 37, n. 9, p. 1551–57. 2017.

IBRAHIM, H. et al. Mining association patterns of drug-interactions using post marketing FDA's spontaneous reporting data. *Journal of Biomedical Informatics*, v. 60, p. 294–308, 2016.

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (ICH ICSR DTD Version 2.1). 2001. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM149932.pdf>> Acesso em: 06 jun. 2019.

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. Introductory Guide MedDRA Version 22.0. Disponível em: <[https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_22\\_0\\_english.pdf](https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_22_0_english.pdf)> Acesso em: 10 jun. 2019.

INGRASCIO, Y. et al. Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *Drug Safety*, v. 41, n. 11, p. 1013–22. 2018.

IQVIA. Institute for Human Data Science. Disponível em: <[https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/iqvia-institute-biosimilars-in-the-united-states.pdf?\\_=1607389443681](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/iqvia-institute-biosimilars-in-the-united-states.pdf?_=1607389443681)> Acesso em: 12 dez. 2020

IQVIA. Institute for Human Data Science. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/about-us>> Acesso em: 12. dez. 2020.

IQVIA. Institute for Human Data Science. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. 2018. Disponível em: <[file:///C:/Users/Roberta/Downloads/IQVIA%20Biosimilar%202018\\_V7.pdf](file:///C:/Users/Roberta/Downloads/IQVIA%20Biosimilar%202018_V7.pdf)> Acesso em: 12 dez. 2020.

ISO. International Organization for Standardization - Country Codes - ISO 3166.

Disponível em: <[http://www.iso.org/iso/home/standards/country\\_codes.htm](http://www.iso.org/iso/home/standards/country_codes.htm)> Acesso em: 20 jul. 2019.

JACOBS, I. et al. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs*, v. 30, v.6, p. 525–70. 2016.

JAWORSKI, J. et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *Arthritis research & therapy*, v. 21, n. 1, p. 130. 2019.

JØRGENSEN, K. K. et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, v. 389, n. 10086, p. 2304–16. 2017.

KAY, J. et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 77, n. 2, p. 165–74. 2018.

KHURANA, R.; BERNEY, S. M. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*, v. 12, n. 3, p. 153–65. 2005.

KIM, G. W. et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Archives of Pharmacal Research*, v. 38, n. 5, p. 575–84. 2015.

KIM, J.; JUNG, J.; SUH, C. Real-world observational study of biosimilars in inflammatory arthritis treatment: a systematic literature review. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 21, n. 1, p. 57-73. 2020.

KLARESKOG, L. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, v. 363, n. 9410, p. 675–81. 2004.

KOMAKI, Y. et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in rheumatic diseases; A systematic review and meta-analysis. *Journal of autoimmunity*, v. 79, p. 4–16. 2017.

KUMAR, A. Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 74, n. 8, p. 606–12. 2017.

KURKÓ, J. et al Genetics of rheumatoid arthritis - A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, v. 45, n. 2, p. 170–79. 2013.

LAYEGH, Z. et al. Efficacious transition from reference infliximab to biosimilar infliximab in clinical practice. *International journal of rheumatic diseases*, v. 22, n. 5, p. 869–73.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jr Am Med Assoc* v. 279, n. 15, p. 1200-5.1998.

LEE, S. J. et al. Post-Marketing Pooled Safety Analysis for CT-P13 Treatment of Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases in Observational Cohort Studies. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, v. 34, n. 4, p. 513–28. 2020.

LEMERY et al. FDA's Approach to Regulating Biosimilars. *Clin Cancer Res*, v. 23, n. 8, p. 1882-5. 2017.

LIM, H. et al. Structural Biology of the TNF $\alpha$  Antagonists Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 3. 2018.

LOPEZ-GONZALEZ, E.; HERDEIRO, M. T.; FIGUEIRAS, A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, v. 32, n. 1, p. 19–31. 2009.

MADENIDOU, A.-V. et al. Switching patients with inflammatory arthritis from Etanercept (Enbrel®) to the biosimilar drug, SB4 (Benepali®): A single-centre retrospective observational study in the UK and a review of the literature. *Mediterranean journal of rheumatology*, v. 30, n. Suppl 1, p. 69–75. 2019.

MAJITHIA, V.; GERACI, S. A. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *The American journal of medicine*, v. 120, n. 11, p. 936–9. 2007.

MARQUES-NETO, J. et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol.*, v. 33, n. 5, p.69-73. 1993.

MATUCCI-CERINIC, M. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA stud. *RMD open*, v. 4, n. 2, p. e000757. 2018.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*, v. 365, n. 23, p. 2205–19. 2011.

MICHAUD, T. L. et al. The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis Update of 44 Trials. *The American Journal of Medicine*, v. 127, n. 12, p. 1208–32. 2014.

MULCAHY, A. W.; HLAVKA, J. P.; CASE, S. R. Biosimilar Cost Savings in the United States: Initial Experience and Future Potential. *Rand health quarterly*, v. 7, n. 4, p. 3. 2018.

MULLER, R. et al. The advent of biosimilars: challenges and risks. *Swiss medical weekly*, v. 144, p. w13980. 2014.

MURPHY, L. B. et al. Medical Expenditures and Earnings Losses Among US Adults With Arthritis in 2013. *Arthritis care & research*, v. 70, n. 6, p. 869–76. 2018.

MÜSKENS, W. D. et al. One-year results after transitioning from etanercept originator to biosimilar in a setting promoting shared decision-making in rheumatology. *Rheumatology Advances in Practice*, v. 4, n. 2. 2020.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, v. 30, n. 2, p. 239-45. 1981.

NEMTSOVA, M. V. et al. Epigenetic changes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Genetics*, v. 10, p. 1–13. 2019.

NESBITT, A. et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 13, n. 11, p.1323–32. 2007.

NHS. NATIONAL HEALTH SERVICE The NHS saves £324 million in a year by switching to better value medicines. 2018. Disponível em: <<https://improvement.nhs.uk/news-alerts/nhs-saves-324-million-year-switching-better-value-medicines/>>. Acesso em 17. dez. 2020

O'CALLAGHAN, J. et al. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 75, n. 1, p. 1-11. 2019.

OPAS. Organização Pan-americana de Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: OPAS, 2005, 51 p. Disponível em: <<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>> Acesso em: 09 ago. 2020.

OPAS. Organização Pan-americana de Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington: OPAS, 2011. 76 p. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>> Acesso em: 09 ago. 2020.

OPS. Organización Panamericana de la Salud. Señales en Farmacovigilancia para las Américas. Washington: OPS, 2018. 56 p. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/49596>> Acesso em: 10 jan. 2021.

PARK, W. et al. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs*, v. 31, n. 4, p. 369–77. 2017.

PARK, W. et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *mAbs*, v. 10, n. 6, p. 934–43. 2018.

- PINEDA, C. et al. Assessing the Immunogenicity of Biopharmaceuticals. *BioDrugs*, v. 30, n. 3, p. 195–206. 2016.
- PIRMOHAMED, M. et al. Adverse drug reactions. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 316, n. 7140, p. 1295–8. 1998.
- RADNER, H.; ALETAHA, D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, v. 165, n. 1, p. 3–9. 2015.
- RAWSON, N. S. B. Canada's Adverse Drug Reaction Reporting System: A Failing Grade. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, v. 22, n. 2, p. 167-72. 2015.
- REINIVUORI, T., KURKI, P. & CHAMBERLAIN, P. Immunogenicity Assessment of Biosimilars. *Pharm Me*, v. 32, p. 103–21. 2018.
- RODRÍGUEZ, S. et al. Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals in Rheumatic Diseases, Adverse Events, Evolution, and Perspective: An Overview. *Biomedicines*, v. 8, n. 9. 2020.
- ROLFES, L. et al. The Quality of Clinical Information in Adverse Drug Reaction Reports by Patients and Healthcare Professionals: A Retrospective Comparative Analysis. *Drug Saf*, v. 40, n. 7, p. 607–14. 2017.
- ROSSI, D. et al. Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF. *International immunopharmacology*, v. 27, n. 2, p. 185–188. 2015.
- ROTHMAN, K. J.; LANES, S.; SACKS, S. T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 13, n. 8, p. 519–23. 2004.
- SAFIRI, S. et al. Global , regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990 – 2017 : a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*, v. 78, n. 11, p. 1463–71. 2019.
- SCHNEEWEISS, S.; AVORN, J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 58, p. 323-37. 2005.
- SAKAEDA, T. et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci*, v. 10, n. 7, p. 796-803. 2013.
- SCHIESTL, M.; ZABRANSKY, M.; SÖRCEL, F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug design, development and therapy*, v. 11, p. 1509–15. 2017.
- SCHIFF, M. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 67, n. 8, p. 1096–1103. 2008.

SCOTT, B. J.; KLEIN, A. V.; WANG, J. Biosimilar monoclonal antibodies: A Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 55, n. S3, p. S123-32. 2015.

SELMI, C. et al. BENEFIT: real-world effectiveness of SB4 after transition from reference etanercept in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, v. 39, n. 2, p. 365-371. 2020.

SENNA, E.R. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.*, v. 31, n.3, p. 94-7. 2004.

SHIM, S. C. et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology*, v. 58, n. 12, p. 2193–2202. 2019.

SINGH, J. A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, n. 4, p. CD007848. 2009.

SINGH, J. A. et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2011, n. 2. 2011.

SINGH, J. A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, v. 68, n. 1, p.1-26. 2015.

SINGH, J. A. et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, vol. 386, p. 258-65. 2015.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 32, p. S75–S79. 2014.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, v. 388, n. 10055, p. 2023–38. 2016.

SMOLEN J.S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*, v. 76, n. 6, p. 960-77. 2017.

SMOLEN, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Publishing Group*, v. 4, p. 1–23. 2018.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, n. 6, p. S685–S699. 2020.

SONAWANE, K. B.; CHENG, N.; HANSEN, R. A. Serious Adverse Drug Events Reported to the FDA: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System 2006-2014 Database. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, v. 24, n. 7, p. 682–90. 2018.

STERGIOPOULOS, S. et al. Identifying and Quantifying the Accuracy of Product Name Attribution of US-Sourced Adverse Event Reports in MedWatch of Somatropins and Insulins. *Therapeutic innovation & regulatory science*, v. 49, n. 5, p. 706–16. 2015.

STERGIOPOULOS, S.; GETZ, K. Evaluating AE Reporting of Two Off-Patent Biologics to Inform Future Biosimilar Naming and Reporting Practices. *Drug safety*, v. 38, n. 8, p. 687–92. 2015.

STRAND, V. et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*, v. 31, n. 4, p. 299–316. 2017.

SUH, C.-H. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from a Randomized Phase III Trial. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, v. 33, n. 1, p. 79–91. 2019.

TAKEUCHI, T. et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*, v. 25, n. 6, p. 817–24. 2015.

TANAKA, Y. et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Modern Rheumatology*, v. 27, n. 2, p. 237–45. 2017.

TANAKA, Y. Rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration*, v. 40, n. 20. 2020.

TANNI, K. A. et al. Safety of Marketed Cancer Supportive Care Biosimilars in the US: A Disproportionality Analysis Using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *BioDrugs*, v. 35, n. 2, p. 239–54. 2021.

TAYLOR, P. C.; FELDMANN, M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, v. 5, n. 10, p. 578–82. 2009.

TEHLIRIAN, C. V.; BATHON, J. M. Rheumatoid arthritis A. clinical and laboratory manifestations. In *Primer on the Rheumatic Diseases: Thirteenth Edition*, p. 114–21. 2008.

THILLARD, E.-M. et al. Psychiatric Adverse Events Associated With Infliximab: A Cohort Study From the French Nationwide Discharge Abstract Database. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 513. 2020.

TOBON, G. J.; YOUINOU, P.; SARAUX, A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, v. 9, n. 5, p.A288-92. 2010.

TORRES, P. et al. Consenso brasileiro multi-institucional de pacientes sobre medicamentos biossimilares Brazilian patients multi-institutional consensus on biosimilar drugs. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 9, p. 39–43. 2017.

TRACEY, D. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics*, v. 117, n. 2, p. 244–79. 2008.

TSEVI, Y. M. et al. Life-threatening hypercalcemia and acute kidney injury induced by etanercept. *Nephrologie & therapeutique*, v. 14, n. 6, p. 478–82. 2018.

TURESSON, C.; JACOBSSON, L.; BERGSTRÖM, U. Extra-articular rheumatoid arthritis: Prevalence and mortality. *Rheumatology*, v. 38, n. 7, p. 668–74. 1999.

TURESSON, C. et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 62, n. 8, p. 722–7. 2003.

TURESSON, C.; MATTESON, E. L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 81, n. 1, p. 94–101. 2006.

TWEEHUYSEN, L. et al. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. *Arthritis & rheumatology*, v. 70, n. 1, p. 60–8. 2018.

TWEEHUYSEN, L. et al. Open-Label, Non-Mandatory Transitioning From Originator Etanercept to Biosimilar SB4: Six-Month Results From a Controlled Cohort Study. *Arthritis & rheumatology*, v. 70, n. 9, p. 1408–18. 2018.

UMC. Uppsalla Monitoring Centre. Glossary of pharmacovigilance terms. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/glossary/>> Acesso em: 08 ago. 2020.

UMC. Uppsala Monitoring Center. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/our-story/>> Acesso em: 08 ago. 2020.

US Congress. 2010. Biologics Price Competition and Innovation Act in the Patient Protection and Affordable Care Act, Public Law 111–148. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>> Acesso em: 15. dez. 2020.

VAN DER HEIJDEN, P. G. M. et al. On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: The influence of under-reporting on odds ratios. *Statistics in Medicine*, v. 21, n. 14, p. 2027–44. 2002.

VAN PUIJENBROEK, E. P. et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 11, n. 1, p. 3–10. 2002.

VERMEER, N. S. et al. Traceability of biopharmaceuticals in spontaneous reporting systems: A cross-sectional study in the FDA adverse event reporting system (FAERS) and eudravigilance databases. *Drug Safety*, v. 36, n. 8, p. 617–25. 2013.

VIATTE, S.; PLANT, D.; RAYCHAUDHURI, S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 9, n. 3, p. 141–53. 2013.

VIVAR, N.; VAN VOLLENHOVEN, R. F. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000prime reports*, v. 6, p. 31. 2014.

VON RICHTER, O. et al. GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes. *British journal of clinical pharmacology*, v. 83, n. 4, p. 732–41. 2017.

WANG, J.; CHOW, S.-C. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals*, v. 5, n. 4, p. 353–68. 2012.

WANG, L. et al. Detecting Pharmacovigilance Signals Combining Electronic Medical Records With Spontaneous Reports: A Case Study of Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in pharmacology*, v. 9, p. 875. 2018.

WANG, L. et al. Discovering adverse drug events combining spontaneous reports with electronic medical records: a case study of conventional DMARDs and biologics for rheumatoid arthritis. *AMIA Joint Summits on Translational Science proceedings. AMIA Joint Summits on Translational Science*, v. 2017, p. 95–103. 2017.

WONG, C. K. et al. Standardisation of the FAERS database: a systematic approach to manually recoding drug name variants. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, v. 24, n. 7, p. 731–7.

WHO. World Health Organization. Safety Monitoring of Medicinal Products - Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. 2000. Disponível em: < <https://www.who-umc.org/media/1703/24747.pdf>> Acesso em: 20. nov. 2020.

WHO. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance - Safety monitoring of medicinal products. 2002. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em: 20. nov. 2020.

WHO. World Health Organization. Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy for Biosimilar Products. 2006. Disponível em: <[https://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN\\_Report.pdf](https://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN_Report.pdf)> Acesso em: 20 nov. 2020.

WHO. World Health Organization. The Safety of Medicines in Public Health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. 2006. Disponível em: <[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf?ua=1)> Acesso em: 20 nov. 2020

WHO. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009. Disponível

em:

<[https://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)> Acesso em: 01 jun. 2020.

WHO. World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Annex 2. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series n. 977. Geneva: World Health Organization; 2013.

Disponível em:

<[http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological\\_therapeutics/TRS\\_977\\_Annex\\_2.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1)> Acesso em: 20 set. 2020.

WHO. World Health Organization.. Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series, n.977, Annex 2; 2013. Disponível em:

<[https://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/TRS\\_977\\_60th\\_report.pdf](https://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_977_60th_report.pdf)> Acesso em: 20 dez. 2020

WHO. World Health Organization. Chronic diseases and health promotion. Disponível em: < <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>> Acesso em: 20. out. 2020.

WOODRICK, R. S; RUDERMAN, E. M. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, v. 7, n. 11, p. 639-52. 2011.

WOOLF, A.D.; PFLEGER, B. Burden of major musculoskeletal conditions. Special Theme – Bone and Joint Decade 2000-2010. *Bulletin of the World Health Organization*. v. 81; n. 9; p. 46-56. 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/81/9/Woolf.pdf>> Acesso em: 20. nov. 2020.

YAZICI, Y. et al A descriptive analysis of real-world treatment patterns of innovator (Remicade®) and biosimilar infliximab in an infliximab-naïve Turkish population. *Biologics : targets & therapy*, v. 12, p. 97–106. 2018.

YOO, D. H. et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 72, n. 10, p. 1613–20. 2013.

YOO, D. H. et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis research & therapy*, v. 18, p. 82. 2016.

YOO, D. H. et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 76, n. 2, p. 355–63. 2017.

YOO, D. H. et al. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Up to Two Courses of the Rituximab Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Patients with

Rheumatoid Arthritis: Results up to Week 72 of a Phase I Randomized Controlled Trial. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, v. 31, n. 4, p. 357–67. 2017.

YOO, D. H. et al A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics , ef fi cacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 73, n. 6, p. 566–70. 2017.