

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA
Notificação de Reacções Adversas a Medicamentos

Notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa

Confidencial

A. Reacção adversa a medicamento (RAM)

Diagnóstico	Data início	Data fim	Duração RAM (em horas)	
Psoríase eritrodérmica	dd mm aaaa	dd mm aaaa	h	min
Tuberculose	dd mm aaaa	dd mm aaaa	h	min
Infeção estafilocócica	dd mm aaaa	dd mm aaaa	h	min
Choque séptico	dd mm aaaa	dd mm aaaa	h	min

Considera a reacção adversa (ou o caso, se mais do que uma reacção) grave? Sim Não

Se sim, porque considera grave?

Resultou em morte

Colocou a vida em risco

Motivou ou prolongou internamento

Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)

Causou anomalias congénitas

Outra¹ (especifique em F.)

Tratamento da reacção adversa

B. Medicamento(s) suspeito(s)

Nome de marca	Lotim	Dose utilizada	Via admin.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
XXXXXXXXXXXXXXXX					dd mm aaaa	dd mm aaaa

Diogo Manuel de Jesus Mendes

Intoxicação de medicamentos biológicos indicados no tratamento da artrite reumatoide: análise de notificações espontâneas de suspeitas de reacções adversas em Portugal

Dissertação de Mestrado na área científica de Ciências Farmacêuticas, especialidade Biotecnologia Farmacêutica, orientada pelo Senhor Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2012



FACULDADE DE FARMÁCIA
 UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

Esta tese deve muito a algumas pessoas e instituições, por diferentes razões, e por isso não podia deixar de agradecer a todos.

Ao orientador da tese, Professor Doutor Francisco Batel Marques pela disponibilidade, pelos conhecimentos técnico-científicos que me transmitiu, pelo auxílio e experiência que me prestou, pela confiança depositada em mim e nas minhas capacidades e também por toda a amizade demonstrada.

Ao Dr. Carlos Alves da Unidade de Farmacovigilância do Centro no Centro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (HTA) da AIBILI por todos os conselhos, a amizade, a boa disposição e todo o apoio que prestou durante a realização deste estudo.

Aos colaboradores, colegas e estagiários do HTA da AIBILI pelo companheirismo, a interajuda, o apoio, os conselhos e amizade que sempre demonstraram.

À Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, IMS Health Portugal, Abbott Laboratórios, Bystol-Myers Squibb Farmacêutica, Laboratórios Pfizer, Merck Sharp & Dohme – Portugal, Swedish Orphan Biovitrum, Roche Farmacêutica Química, UCB Pharma, pelos dados e informação indispensáveis à realização deste estudo.

A todo o corpo docente do Mestrado Biotecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todos os ensinamentos e apoio durante estes últimos dois anos de estudo.

Aos colegas do Mestrado Biotecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

À cidade de Coimbra pelo encanto que tem e em especial à minha namorada, a toda a minha família e amigos que sempre me apoiaram.

A todos, muito obrigado!

Resumo

Introdução

Os medicamentos biológicos cujas indicações terapêuticas incluem o tratamento da artrite reumatoide (AR) tem sido associados a suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) graves, incluindo o desenvolvimento ou reativação de infeções graves, reações relacionadas com a infusão, doenças malignas, entre outras.

Objetivos

Os objetivos deste trabalho são: 1) identificar os medicamentos biológicos indicados no tratamento da AR autorizados em Portugal; 2) identificar a sua exposição populacional; 3) identificar e caracterizar as suspeitas de reações adversas a esses medicamentos; e 4) identificar a prevalência da iatrogenia notificada e comparar com a prevalência da iatrogenia descrita.

Métodos

O estudo incluiu as notificações espontâneas de suspeitas de RAM a medicamentos biológicos indicados no tratamento da AR enviadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) entre janeiro de 2009 e dezembro de 2011, inclusive.

O consumo de cada medicamento foi estimado em dose diária definida (DDD) por mil habitantes por dia (DDD/1000 habitantes/dia).

A prevalência da iatrogenia notificada foi calculada como a razão entre o número de suspeitas de RAM notificadas a cada medicamento e a estimativa do número de doentes expostos a cada medicamento. A estimativa de prevalência notificada foi comparada com a prevalência descrita no RCM de cada medicamento.

Resultados

Identificaram-se 9 medicamentos biológicos com indicação terapêutica no tratamento da AR: abatacept, adalimumab, anacinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab e tocilizumab. O SNF recebeu 451 notificações espontâneas (NE) de suspeitas de RAM: 1, 98, 81, 8, 186, 71 e 6 ao abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab e tocilizumab, respetivamente. O anacinra e o certolizumab pegol não foram objeto de NE. As NE incluíam 3, 207, 199, 25, 586, 173 e 9 suspeitas de RAM ao abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab e tocilizumab, respetivamente. Das 1202 suspeitas de RAM aos medicamentos biológicos, 1082 (90,0%) foram graves. Mais de metade (56,1%) das suspeitas de RAM aos medicamentos biológicos esteve relacionada com “perturbações gerais e alterações no local de administração”, “infeções e infestações”,

“afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” e a “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino”. “Reação associada a infusão intravenosa”, “dispneia” e “eritema” foram as três suspeitas de RAM mais frequentes.

Entre 2009 e 2011, foram consumidos em Portugal 0,0045, 0,41, 0,55, 0,012, 0,91 e 00095 DDD/1000 habitantes/dia de abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab e tocilizumab, respetivamente. O anacinra e o certolizumab pegol não foram consumidos. A taxa de notificação de suspeitas de RAM foi 666,67, 504,88, 361,82, 2083,33, 643,96 e 9473,68 no caso do abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab e tocilizumab, respetivamente.

A prevalência de iatrogenia notificada foi na maioria dos casos inferior à prevalência descrita nos RCM dos medicamentos biológicos.

Conclusões

A prevalência de notificação de suspeitas de RAM aos medicamentos biológicos indicados na AR foi inferior à esperada. A presumível existência de subnotificação de acontecimentos adversos sugere que a monitorização de segurança destes medicamentos pode não estar a ser adequada, tendo em conta o estatuto legal de receita médica restrita dos medicamentos biológicos.

Palavras-chave: medicamento biológico; artrite reumatoide; iatrogenia; reação adversa; notificação espontânea.

Abstract

Introduction

The biologics available for treatment of rheumatoid arthritis (RA) have been associated to suspected serious adverse drug reactions (ADRs), including the development or reactivation of severe infections, infusion-related reactions, malignancies, and others.

Aims

The aims of this study are: 1) to identify the biologics which are approved in Portugal for treatment of RA; 2) to estimate the Portuguese exposition to those biologics; 3) to identify and to characterize the suspected ADRs reported for these biologics; 4) to compare the prevalence of the spontaneously reported suspected ADRs with the prevalence described of those reactions in the summary of the product characteristics (SPC) of the biologics.

Methods

The study included spontaneous reports (SR) of suspected ADRs associated with biologics available for treatment of RA received by the Portuguese Pharmacovigilance System (PPS) between January 2009 and December 2011.

Data on consumption of biologics were expressed as daily defined dose per thousand inhabitants per day (DDD/1000 inhabitants/day).

The prevalence of the spontaneously reported suspected ADRs was calculated as the ratio between the number of suspected ADRs and the number of patients treated with each biologic. The prevalence of reported suspected ADRs was compared with the prevalence described in the SPC of each biologic.

Results

Nine biologics are approved for treatment of RA: abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab and tocilizumab. The PPS received 451 SR of suspected ADRs: 1 for abatacept, 98 for adalimumab, none for anakinra and certolizumab pegol, 81 for etanercept, 8 for golimumab, 186 for infliximab, 71 for rituximab and 6 for tocilizumab. Those SR included 3, 207, 199, 25, 586, 173 and 9 suspected ADRs for abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab e tocilizumab, respectively. Of the 1202 suspected ADRs associated with biologics, 1082 (90.0%) were serious. Over half (56.1%) of the suspected ADRs reported for biologics were 'general disorders and administration site conditions', 'infections and infestations', 'skin and subcutaneous tissue disorders', and 'respiratory, thoracic and mediastinal disorders'.

'Infusion related reaction', 'dyspnea' and 'erythema' were the suspected ADRs more commonly reported.

Between 2009 and 2011, the consumption of biologics in Portugal was 0.0045, 0.41, 0.55, 0.012, 0.91 and 0.0095 DDD/1000 inhabitants/day of abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab e tocilizumab, respectively. The reporting rate of suspected ADRs was 666.67, 504.88, 361.82, 2083.33, 643.96 e 9473.68 for abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab e tocilizumab, respectively.

In most cases, the prevalence of the reported suspected ADRs was inferior to the prevalence described in the SPC of each biologic.

Conclusions

The prevalence of spontaneously reported ADRs for biologics available for treatment of RA was inferior to the prevalence expected. The supposed existence of underreporting of adverse events suggests that the safety monitoring of these biologics may not be adequate, taking into account the legal status of restricted prescription of these biologics.

Keywords: biologics; rheumatoid arthritis; iatrogenic; adverse reaction; spontaneous reporting.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	ix
Lista de abreviaturas	xi
Índice de figuras.....	xiii
Índice de tabelas.....	xv
Organização da tese.....	xvii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	5
3. Material e métodos.....	7
3.1. Tipo de estudo	7
3.2. Objeto de estudo.....	7
3.3. Desenho do estudo.....	7
3.4. Procedimentos	8
3.4.1. Identificação dos medicamentos biológicos.....	8
3.4.2. Consumo de medicamentos biológicos indicados na AR em Portugal	8
3.4.3. Iatrogenia notificada aos medicamentos biológicos indicados na AR.....	9
3.4.4. Prevalência da iatrogenia notificada e da iatrogenia descrita.....	10
3.5. Análise dos dados	11
4. Resultados.....	13
4.1. Identificação dos medicamentos biológicos.....	13
4.2. Consumo em Portugal de medicamentos biológicos indicados na AR.....	18
4.3. Iatrogenia notificada aos medicamentos biológicos indicados na AR	21
4.3.1. Caracterização demográfica dos doentes	21
4.3.2. Caracterização das suspeitas de reações adversas a medicamentos	23

Índice

4.3.3. Taxa de notificação de suspeitas de RAM	37
4.4. Prevalência da iatrogenia notificada e da iatrogenia descrita.....	38
5. Discussão	55
6. Conclusões	65
7. Referências bibliográficas.....	67
Lista de anexos.....	73
Anexo 1 – Medicamentos biológicos aprovados para comercialização pela EMA	75
Anexo 2 – Artigo 118.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto	81
Anexo 3 – Indicações terapêuticas em que foram utilizados os medicamentos biológicos incluídos nas notificações espontâneas.....	83
Anexo 4 – Listagem de todas as suspeitas de RAM notificadas ao rituximab.....	85

Lista de abreviaturas

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AIM:	Autorização de Introdução no Mercado
AR:	Artrite Reumatoide
ATC:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CHMP:	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DCI:	Denominação Comum Internacional
DDD:	Dose Diária Definida
DGRM:	Direção de Gestão do Risco do Medicamento
DP:	Desvio padrão
EC:	<i>European Commission</i>
EMA:	Agência Europeia do Medicamento
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUA:	Estados Unidos da América
FDA:	Food and Drug Administration
IMS:	Intercontinental Marketing Services
INFARMED:	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
LLT:	<i>Lowest Level Term</i>
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NE:	Notificação Espontânea
OMS:	Organização Mundial de Saúde
PT:	<i>Preferred Term</i>
RAM:	Reação Adversa a Medicamento
RCM:	Resumo das Características do Medicamento
SNF:	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SOC:	<i>System Organ Class</i>
SPSS:	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TNF:	Fator de necrose tumoral
TNF-α:	Fator de necrose tumoral alfa
UE:	União Europeia
VIH:	Vírus da imunodeficiência humana

Índice de figuras

Figura 1 – Desenho do estudo.	7
Figura 2 – Classificação ATC (3.º nível de classificação) dos medicamentos biológicos aprovados e autorizados para comercialização pela EMA.	13
Figura 3 – Consumo de medicamentos biológicos entre 2009-2011 em Portugal (DDD/1000 habitantes/dia)...	19
Figura 4 – Distribuição da frequência de suspeitas de RAM notificadas a cada medicamento biológico e ao grupo de medicamentos em cada ano.	23



Índice de tabelas

Tabela 1 – Indicações terapêuticas aprovadas nos RCM dos medicamentos biológicos selecionados para o estudo.	14
Tabela 2 – DDD estabelecidas pela OMS para cada medicamento biológico.....	18
Tabela 3 – Consumo dos medicamentos biológicos: número de unidades vendidas, miligramas totais, DDD totais e DDD/mil habitantes/dia.....	18
Tabela 4 – Distribuição da frequência de NE e de suspeitas de RAM por medicamento biológico por ano.	21
Tabela 5 – Características demográficas dos doentes a que se referem as NE de suspeitas de RAM aos medicamentos biológicos.....	21
Tabela 6 – Indicação terapêutica dos medicamentos biológicos incluídos nas NE.....	22
Tabela 7 – Distribuição da frequência de suspeitas de RAM graves por medicamento biológico.....	23
Tabela 8 – Suspeitas de RAM notificadas ao total dos medicamentos biológicos, de acordo com o SOC.	24
Tabela 9 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência $\geq 1\%$) notificadas ao total dos medicamentos biológicos, classificadas de acordo com o PT.....	25
Tabela 10 – Suspeitas de RAM notificadas ao abatacept, de acordo com o SOC.	26
Tabela 11 – Suspeitas de RAM notificadas ao abatacept, classificadas de acordo com o PT.....	26
Tabela 12 – Suspeitas de RAM notificadas ao adalimumab, de acordo com o SOC.....	27
Tabela 13 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência $\geq 1\%$) notificadas ao adalimumab, classificadas de acordo com o PT.	27
Tabela 14 – Suspeitas de RAM notificadas ao etanercept, de acordo com o SOC.....	29
Tabela 15 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência $\geq 1\%$) notificadas ao etanercept, classificadas de acordo com o PT.	29
Tabela 16 – Suspeitas de RAM notificadas ao golimumab, de acordo com o SOC.....	31
Tabela 17 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência $\geq 1\%$) notificadas ao golimumab, classificadas de acordo com o PT.	31
Tabela 18 – Suspeitas de RAM notificadas ao infliximab, de acordo com o SOC.	32
Tabela 19 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência $\geq 1\%$) notificadas ao infliximab, classificadas de acordo com o PT.	32
Tabela 20 – Suspeitas de RAM notificadas ao rituximab, de acordo com o SOC.....	34
Tabela 21 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência $\geq 1\%$) notificadas ao rituximab, classificadas de acordo com o PT.	34
Tabela 22 – Suspeitas de RAM notificadas ao tocilizumab, de acordo com o SOC.....	36
Tabela 23 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência $\geq 1\%$) notificadas ao tocilizumab, classificadas de acordo com o PT.	36
Tabela 24 – Taxa de notificação de suspeitas de RAM por medicamento biológico.	37
Tabela 25 – Estimativa do número de doentes expostos a cada medicamento biológico durante o período do estudo com base nos dados facultados pelos titulares de AIM.	38
Tabela 26 – Estimativa do número de doentes expostos a cada medicamento biológico com base no consumo em DDD/1000 habitantes/ dia.....	39

Tabela 27 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do abatacept.....	40
Tabela 28 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do adalimumab.	41
Tabela 29 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do etanercept.	45
Tabela 30 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do golimumab.	48
Tabela 31 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do infliximab.....	49
Tabela 32 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do tocilizumab.	54
Tabela 33 – Lista de medicamentos biológicos aprovados para comercialização pela EMA.	75
Tabela 34 – Indicações terapêuticas do abatacept.	83
Tabela 35 – Indicações terapêuticas do adalimumab.	83
Tabela 36 – Indicações terapêuticas do etanercept.	83
Tabela 37 – Indicações terapêuticas do golimumab.	84
Tabela 38 – Indicações terapêuticas do infliximab.	84
Tabela 39 – Indicações terapêuticas do rituximab.	84
Tabela 40 – Indicações terapêuticas do tocilizumab.	84
Tabela 41 – Listagem completa das suspeitas de RAM ao rituximab.	85

Organização da tese

A tese está estruturada em sete partes.

O capítulo da introdução refere a importância da monitorização contínua da segurança dos medicamentos biológicos em fase de pós-comercialização. Destaca ainda alguns eventos adversos graves associados à utilização dos medicamentos biológicos cujas indicações terapêuticas incluem o tratamento da artrite reumatoide.

O segundo capítulo apresenta os objetivos da tese.

O terceiro capítulo apresenta a metodologia da tese. Explica como foram identificados e caracterizados os medicamentos biológicos, como foram recolhidos e tratados os dados das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos biológicos em Portugal, como foi caracterizado o seu consumo, e como foi comparada a iatrogenia notificada com a iatrogenia descrita a estes medicamentos.

No quarto capítulo apresentam-se os resultados obtidos, estruturados de acordo com os objetivos propostos.

O quinto capítulo apresenta a discussão metodológica e a discussão dos resultados.

O sexto capítulo refere-se às conclusões da tese, particularmente sobre a gravidade da iatrogenia notificada, a caracterização das suspeitas de reações adversas aos medicamentos biológicos, o consumo e a taxa de notificação de suspeitas de reações adversas a cada medicamento, a comparação da iatrogenia notificada com a descrita, e a importância da notificação espontânea para a identificação de reações adversas a medicamentos raros.

O sétimo capítulo apresenta a lista de referências bibliográficas consultadas para a realização da tese.



I. Introdução

Medicamento biológico é um medicamento cuja substância ativa é uma substância biológica, ou seja, uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica.¹ São considerados medicamentos biológicos os “medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos”, os “medicamentos desenvolvidos por meio de processos biotecnológicos” (“tecnologia do ADN recombinante, expressão controlada da codificação de genes para proteínas biologicamente ativas em procariotas e eucariotas incluindo células mamíferas transformadas, métodos de hibridoma e de anticorpos monoclonais”) e “medicamentos de terapia avançada (medicamentos de terapia gênica e medicamentos de terapia celular somática)”.²

Atualmente existem mais de 200 medicamentos biológicos no mercado mundial.³ Entre janeiro de 2006 e junho de 2010 foram aprovados 49 medicamentos biológicos na Europa, dos quais 25 representaram inovação. Durante aquele período os novos medicamentos biológicos representaram 18% de todas as novas autorizações de comercialização, observando-se um decréscimo comparativamente aos 22% registados entre 2003 e 2006.³ Nos últimos anos, os avanços da biotecnologia permitiram o desenvolvimento de medicamentos inovadores, como o primeiro anticorpo monoclonal híbrido, o catumaxomab (Removab[®]), e a primeira vacina terapêutica celular contra o cancro metastático da próstata, o Sipuleucel-T (Provenge[®]), aprovados em 2009 e em 2010, respetivamente.³ Muito recentemente, em Julho de 2012, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou pela primeira vez a autorização de introdução no mercado (AIM) de um produto de terapia genética, o tiparvovec de alipogene (Glybera[®]).⁴

Os medicamentos biológicos são opções terapêuticas importantes para tratamento de doenças crónicas e graves.⁵ No entanto, a origem biológica das substâncias, as complexas etapas de produção e purificação, o potencial de imunogenicidade e as limitações dos dados pré-clínicos contribuem para uma maior incerteza quanto à previsão dos efeitos clínicos dos medicamentos biológicos.^{6,7} De notar que um quarto dos medicamentos biológicos aprovados nos EUA e/ou na União Europeia (UE) foram sujeitos a ações regulatórias relacionadas com problemas de segurança identificados após a comercialização dos medicamentos.⁸ Estes têm sido associados a eventos adversos graves, particularmente relacionados com perturbações gerais e alterações no local de administração, infeções e infestações, doenças do sistema imunitário e neoplasias benignas, malignas e não especificadas.⁸

À data de aprovação, o conhecimento existente sobre um novo medicamento, particularmente sobre o seu perfil de segurança, é incompleto.⁹ A farmacovigilância tem como objetivo a detecção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (RAM) após a sua comercialização.¹⁰ A notificação espontânea é um método de farmacovigilância usado pelos profissionais de saúde, doentes e consumidores para reportarem suspeitas de RAM.¹¹ Este método contribui para o melhor conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos e para a monitorização contínua das suas relações benefício/risco.¹² Por exemplo, a associação entre a ocorrência de tuberculose e o uso do infliximab foi identificada através da análise de boletins de notificação espontânea de suspeitas de RAM nos EUA.¹³

Aproximadamente dois terços das notificações espontâneas de suspeitas de RAM a medicamentos biológicos estiveram associados a cinco substâncias ativas: etanercept, interferão- β -1a, infliximab, teriparatida e adalimumab.¹⁴

Três das cinco substâncias ativas identificadas (60,0%), nomeadamente o etanercept, o infliximab e o adalimumab, estão indicados para o tratamento da artrite reumatoide (AR).

A AR é uma doença autoimune sistémica de causa desconhecida, caracterizada por inflamação crónica da sinovial, inflamação crónica sistémica e produção de auto anticorpos.^{15,16} A inflamação crónica da sinovial danifica cartilagem, ossos e tendões e a inflamação crónica sistémica causa complicações extra articulares, podendo afetar órgãos como a pele, o coração ou os pulmões.^{15,17}

Atualmente existem nove medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da AR: abatacept, anacinra, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab e tocilizumab.¹⁸ Apesar destes medicamentos biológicos terem melhorado as condições de tratamento da AR e de outras doenças autoimunes,¹⁹ eles tem sido associados a suspeitas de RAM graves que incluem o desenvolvimento ou reativação de infeções graves como a tuberculose, reações relacionadas com a infusão, neoplasias malignas, doenças hematológicas (pancitopenia e anemia aplástica, por exemplo), doenças neurológicas (neurite ótica, doenças desmielinizantes) e agravamento da insuficiência cardíaca congestiva.^{18,20,21}

Os medicamentos biológicos indicados para o tratamento da AR devem ser estudados por três razões. Primeiro, a identificação prévia de iatrogenia grave associada a estes medicamentos evidencia a necessidade da realização de mais estudos que investiguem a segurança da sua utilização. Segundo, além do tratamento da AR, estes medicamentos têm sido utilizados noutras indicações terapêuticas, como o tratamento da psoríase,²² da artrite psoriática,²³ da espondilite anquilosante,²⁴ e da doença de Crohn.²⁵ Por exemplo, o abatacept,

o adalimumab e o etanercept podem ainda ser usados no tratamento da artrite juvenil idiopática,²⁶ e o rituximab no tratamento de doenças linfo proliferativas.^{27,28} A utilização destes medicamentos em várias indicações terapêuticas poderá implicar uma maior exposição populacional. Desde o início da comercialização dos inibidores do TNF- α , aproximadamente 2 milhões de doentes com AR foram tratados com estes medicamentos.²¹ E terceiro, a maioria dos eventos adversos associados a estes medicamentos parece ser independente do diagnóstico subjacente para o qual o medicamento é utilizado.¹⁸

As bases de dados nacionais são uma fonte importante de informação da iatrogenia identificada durante a fase de pós-comercialização dos medicamentos.²⁹ Neste trabalho será estudado a segurança da utilização dos medicamentos biológicos indicados para o tratamento da AR, através da análise das notificações espontâneas (NE) de suspeitas de RAM àqueles medicamentos em Portugal, quando utilizados para o tratamento da AR e de outras doenças.

2. Objetivos

Os objetivos deste trabalho são:

- a) Identificar os medicamentos biológicos que se encontram autorizados para comercialização em Portugal cujas indicações terapêuticas incluem o tratamento da AR;
- b) Estimar a exposição populacional a esses medicamentos em Portugal;
- c) Identificar e caracterizar as suspeitas de reações adversas a esses medicamentos que foram objeto da notificação espontânea em Portugal;
- d) Determinar a prevalência da iatrogenia notificada a esses medicamentos em Portugal e comparar com a prevalência da iatrogenia descrita nos resumos de características desses medicamentos.



3. Material e métodos

3.1. Tipo de estudo

Estudo de epidemiologia, observacional e transversal, realizado entre 2009 e 2011.

3.2. Objeto de estudo

Medicamentos biológicos indicados no tratamento da AR aprovados e consumidos em Portugal, e notificações espontâneas de suspeitas de RAM aos medicamentos referidos.

3.3. Desenho do estudo

O estudo foi estruturado em quatro partes, como descrito na Figura 1.

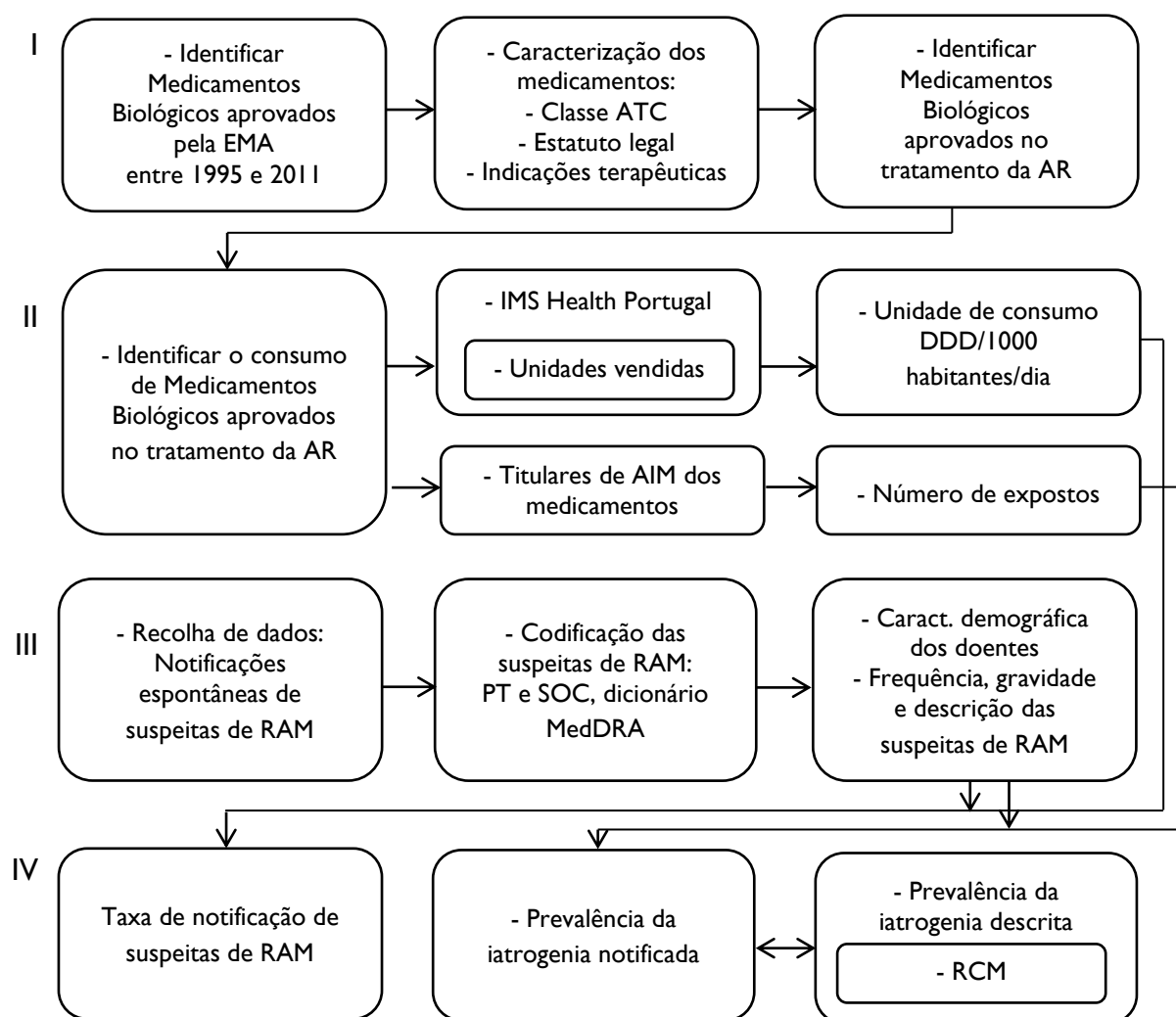


Figura 1 – Desenho do estudo.

3.4. Procedimentos

3.4.1. Identificação dos medicamentos biológicos

Este estudo incluiu os medicamentos biológicos para uso humano que se encontravam aprovados para comercialização em Portugal à data de 31 de Dezembro de 2011 e cujas indicações terapêuticas incluíam o tratamento da AR, de acordo com os respetivos resumos das características dos medicamentos (RCM).

Foram identificados os medicamentos biológicos aprovados pela EMA através da consulta dos *European Public Assessment Reports* (EPAR) de todos os medicamentos aprovados para uso humano disponíveis em <http://www.ema.europa.eu>.³⁰ A EMA disponibiliza os EPAR de todos os medicamentos que foram autorizados por procedimento centralizado desde 1995. Efetuou-se uma pesquisa por denominação comum internacional (DCI) dos medicamentos biológicos no Infomed [base de dados da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED)] para confirmar o estado de autorização de comercialização dos mesmos em Portugal. Foram incluídos no estudo todos os medicamentos biológicos com autorização de comercialização em Portugal.

3.4.1.1. Caracterização dos medicamentos biológicos

Cada um dos medicamentos biológicos identificados foi classificado: 1) por classe terapêutica de acordo com o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), no terceiro nível de classificação; 2) de acordo com o estatuto legal de cedência ao público; e 3) de acordo com as indicações terapêuticas incluídas nos respetivos RCM.

Foram selecionados os medicamentos biológicos cujas indicações terapêuticas incluíam o tratamento da AR.

3.4.2. Consumo de medicamentos biológicos indicados na AR em Portugal

O número de unidades vendidas de cada medicamento em Portugal nos anos de 2009, 2010 e 2011 foi obtido através da Intercontinental Marketing Services (IMS) Health Portugal. Calculou-se a quantidade consumida em miligramas de cada medicamento em cada ano, tendo em conta o número de unidades vendidas e a dosagem de medicamento correspondente a cada unidade.

O valor da dose diária definida (DDD) estabelecida para cada um dos medicamentos biológicos foi obtido por consulta do *ATC/DDD Index 2012* da OMS

(http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).³¹ A quantidade consumida de medicamentos biológicos em miligramas foi convertida para número de DDD.

O número de pessoas residentes em Portugal, em cada ano do estudo, foi obtido a partir do sítio da internet do Instituto Nacional de Estatística (INE) (<http://www.ine.pt>).³²

A unidade de consumo dos medicamentos biológicos foi estabelecida em número de DDD consumidas por mil habitantes por dia (DDD/1000 habitantes/dia).

A estimativa do número de doentes expostos a cada medicamento biológicos foi indicada pelos respetivos titulares de autorização de introdução no mercado.

3.4.3. Introgenia notificada aos medicamentos biológicos indicados na AR

Os dados de suspeitas de RAM foram obtidos a partir da base de dados da Direção de Gestão do Risco do Medicamento (DGRM) do INFARMED. Nesta base de dados encontram-se os dados de todas as notificações espontâneas (NE) de suspeitas de RAM enviadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) por profissionais de saúde (farmacêuticos, médicos e enfermeiros) e pelos Titulares de AIM dos medicamentos comercializados em Portugal.

Os dados cedidos pela DGRM contêm informação que identifica: 1) origem da NE (farmacêutico, médico, enfermeiro, ou outro); 2) data da receção da NE; 3) substância ativa do medicamento suspeito; 4) indicação terapêutica do medicamento suspeito; 5) gravidade da RAM (grave/não grave); 6) critério de gravidade (Morte; Risco de Vida; Hospitalização; Incapacitante; Anomalia Congénita; Outra); 7) reações adversas codificadas de acordo com o *Lowest Level Term* (LLT) da terminologia *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA); 8) evolução do doente (cura; cura com sequelas; desconhecida; em recuperação; morte; persiste sem recuperação); 9) género do doente; 10) idade do doente.

O estudo incluiu as NE de suspeitas de RAM recebidas pela DGRM entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2011. Foram incluídas todas as notificações espontâneas independentemente das indicações terapêuticas para as quais tivessem sido prescritos os medicamentos.

3.4.3.1. Caracterização demográfica dos doentes

Considerou-se que cada NE correspondia a um doente. Os doentes foram caracterizados demograficamente quanto ao género, à idade e à doença (indicação terapêutica do medicamento suspeito).

3.4.3.2. Caracterização das suspeitas de reações adversas a medicamentos

Cada NE pode incluir uma única suspeita de RAM ou um conjunto de suspeitas de RAM diferentes. No segundo caso, as diferentes suspeitas de RAM incluídas num mesmo caso foram isoladas e tratadas individualmente.

3.4.3.2.1. Codificação

As suspeitas de RAM isoladas foram codificadas de acordo com o *Preferred Term* (PT) e o *System Organ Class* (SOC) primário da terminologia MedDRA, dicionário versão 15.0.

3.4.3.2.2. Gravidade

A gravidade das suspeitas de RAM foi previamente atribuída pelo SNF segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).³³ Foram consideradas graves as suspeitas de RAM que «provocaram morte», «colocaram a vida em risco», «motivaram ou prolongaram a hospitalização», «motivaram incapacidade temporária e/ou definitiva», e que «originaram anomalias médicas».

3.4.3.3. Taxa de notificação de suspeitas de RAM

Calculou-se a taxa de notificação de suspeitas de RAM em Portugal para cada medicamento biológico, isto é, o número de suspeitas de RAM notificadas por unidade consumida de cada medicamento (número de suspeitas de RAM por DDD/1000 habitantes/dia).

3.4.4. Prevalência da iatrogenia notificada e da iatrogenia descrita

Determinou-se a estimativa da prevalência das suspeitas de RAM que foram notificadas a cada medicamento biológico através do cálculo da razão entre a média do número de suspeitas de RAM notificadas por ano e a estimativa do número de doentes expostos por ano. A estimativa do número de doentes expostos foi indicada pelos titulares de AIM dos medicamentos biológicos. Os valores das estimativas das prevalências de suspeitas de RAM foram apresentados na forma de percentagem.

Nos RCM as RAM são classificadas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os intervalos de prevalência descritos nos RCM foram convertidos em

percentagem: muito frequentes ($\geq 10\%$); frequentes (≥ 1 a $< 10\%$); pouco frequentes ($\geq 0,1$ a $< 1\%$); raras ($\geq 0,01$ a $< 0,1\%$); muito raras ($< 0,01\%$).

A estimativa da prevalência das suspeitas de RAM que foram notificadas foi comparada com a prevalência das RAM que estava descrita no RCM de cada medicamento.

3.5. Análise dos dados

As variáveis em estudo foram expressas em média e desvio padrão utilizando uma estatística descritiva.

Para o tratamento dos dados foi construída uma base de dados utilizando o *software* estatístico *Statistical Package for Social Sciences*[®] (SPSS), versão 17.0.

4. Resultados

4.1. Identificação dos medicamentos biológicos

A pesquisa identificou 740 medicamentos que foram sujeitos a pedido de AIM por procedimento centralizado à EMA. Destes, 17 (2,3%) não obtiveram autorização para serem introduzidos no mercado, 3 (0,4%) foram suspensos e 91 (12,3%) retirados após terem obtido AIM. Dos 629 (85,0%) medicamentos autorizados para comercialização, 164 (26,1%) são medicamentos biológicos. A lista dos medicamentos biológicos autorizados para comercialização apresenta-se na Tabela 33 no Anexo I.

Na Figura 2 apresenta-se a distribuição dos medicamentos biológicos, autorizados para comercialização pela EMA, agrupados no terceiro nível de classificação ATC.

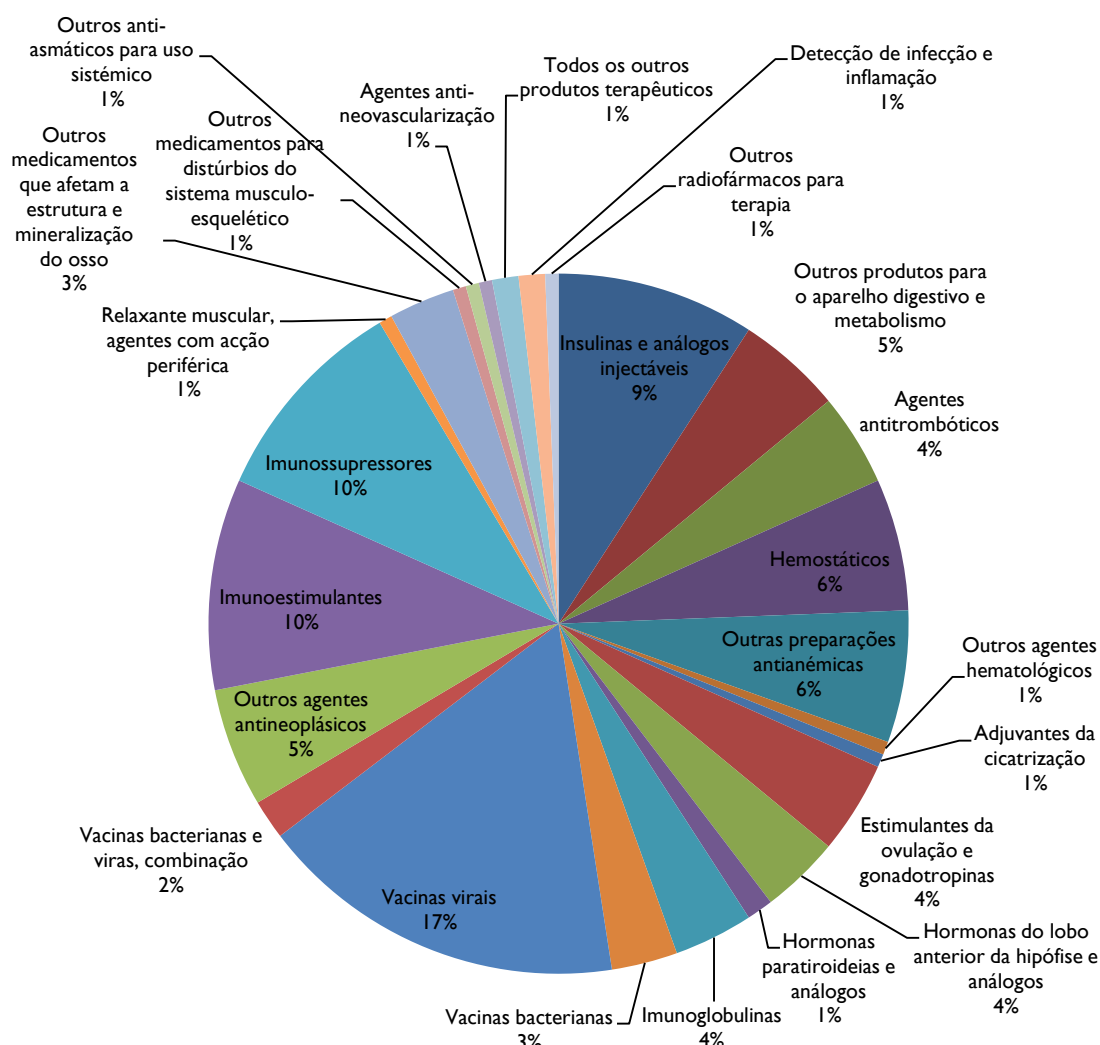


Figura 2 – Classificação ATC (3.º nível de classificação) dos medicamentos biológicos aprovados e autorizados para comercialização pela EMA.

4. Resultados

Todos os medicamentos biológicos identificados estavam sujeitos a receita médica. Sessenta (36,6%) estavam sujeitos a receita médica normal e 104 sujeitos a receita médica restrita. Destes últimos, 42 (25,6%), 51 (31,1%) e 11 (6,7%) medicamentos biológicos estavam sujeitos a receita médica restrita por cumprirem os requisitos das alíneas a), b) e c), respetivamente, do número 1 do Artigo 118.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.³⁴ A descrição das alíneas presentes no referido Decreto-Lei encontra-se no Anexo 2.

De acordo com as indicações terapêuticas descritas nos RCM dos medicamentos biológicos, foram identificados 9 medicamentos biológicos que incluem o tratamento da AR: abatacept,³⁵ adalimumab,³⁶ anacinra,³⁷ certolizumab pegol,³⁸ etanercept,³⁹ golimumab,⁴⁰ infliximab,⁴¹ rituximab,⁴² e tocilizumab.⁴³ Na Tabela I apresentam-se as designações comerciais, as datas de AIM e indicações terapêuticas dos medicamentos acima referidos.

Tabela I – Indicações terapêuticas aprovadas nos RCM dos medicamentos biológicos selecionados para o estudo.

1. DCI 2. Designação comercial 3. Data de AIM	Indicações Terapêuticas (RCM)
1. Abatacept 2. Orencia® 3. 21/05/2007	<p><u>Artrite reumatoide</u> ORENCIA, em associação com o metotrexato, é indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos que apresentaram uma resposta inadequada a terapêutica anterior com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), incluindo metotrexato (MTX) ou um inibidor do fator de necrose tumoral-alfa (FNT). O abatacept demonstrou reduzir a progressão das lesões articulares e melhorar a função física durante o tratamento em associação com metotrexato.</p> <p><u>Artrite idiopática juvenil poliarticular</u> ORENCIA, em associação com o metotrexato, é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil (AIJ) poliarticular ativa moderada a grave em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos que tenham tido uma resposta insuficiente a outros DMARDs, incluindo pelo menos um inibidor do FNT.</p>
1. Adalimumab 2. Humira® 3. 08/09/2003	<p><u>Artrite reumatoide</u> Humira em associação com metotrexato está indicado: - no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos nos casos em que foi demonstrada uma resposta inadequada a medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato. - no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em doentes adultos não previamente tratados com metotrexato. Humira pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato não é apropriado. Humira demonstrou reduzir a taxa de progressão das lesões articulares, avaliada através de Raio-X e melhorar a capacidade física, quando administrado em associação com metotrexato.</p> <p><u>Artrite idiopática juvenil poliarticular</u> Humira em associação com metotrexato está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos, que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Humira pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato não é apropriado (para a eficácia em monoterapia ver secção 5.1). Humira não foi estudado em crianças com menos de 4 anos.</p> <p><u>Artrite psoriática</u> Humira está indicado no tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em doentes adultos quando a resposta a um tratamento prévio com medicamentos antirreumáticos modificadores da</p>

1. DCI 2. Designação comercial 3. Data de AIM	Indicações Terapêuticas (RCM)
	<p>doença foi inadequada. Humira demonstrou melhorar a função física e reduzir a taxa de progressão das lesões articulares periféricas, avaliada através de Raio-X em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença (ver secção 5.1).</p> <p><u>Espondilite anquilosante</u> Humira está indicado no tratamento da espondilite anquilosante ativa grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional.</p> <p><u>Doença de Crohn</u> Humira está indicado no tratamento da doença de Crohn ativa, grave, em doentes que não responderam mesmo após um ciclo completo e adequado de tratamento com um corticosteroide e /ou imunossupressor; ou que são intolerantes ou têm contra-indicações médicas para essas terapêuticas.</p> <p><u>Psoríase</u> Humira está indicado no tratamento da psoríase crónica em placas, moderada a grave em doentes adultos que não apresentaram resposta ou que têm uma contra-indicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato ou PUVA.</p>
1. Anacinra 2. Kineret® 3. 08/03/2002	O Kineret está indicado no tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em combinação com metotrexato, em adultos com uma resposta inadequada ao metotrexato.
1. Certolizumab pegol 2. Cimzia® 3. 01/10/2009	<p>Cimzia, em associação com metotrexato (MTX), é indicado em doentes adultos para o tratamento da Artrite Reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, quando a resposta destes a fármacos antirreumáticos modificadores do curso da doença (AIMD) foi inadequada.</p> <p>Cimzia pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato é inadequado.</p> <p>Cimzia demonstrou reduzir a taxa de progressão da deterioração das articulações, medida através de radiografia simples, e também uma melhoria da função física, quando administrado em associação com metotrexato.</p>
1. Etanercept 2. Enbrel® 3. 03/02/2000	<p><u>Artrite reumatoide</u> Enbrel em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contra-indicado), foi inadequada.</p> <p>Enbrel pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.</p> <p>Enbrel está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.</p> <p>O Enbrel isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio-X e melhorar a função física.</p> <p><u>Artrite idiopática juvenil poliarticular</u> Tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato. O Enbrel não foi estudado em crianças com menos de 2 anos.</p> <p><u>Artrite psoriática</u> Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O Enbrel demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio-X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.</p> <p><u>Espondilite anquilosante</u> Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.</p> <p><u>Psoríase em placas</u> Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave retrataria ou com contra-indicação ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta A (PUVA) (ver secção 5.1).</p> <p><u>Psoríase em placas em pediatria</u> Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas</p>

4. Resultados

1. DCI 2. Designação comercial 3. Data de AIM	Indicações Terapêuticas (RCM)
	sistémicas ou fototerapias.
1. Golimumab 2. Simponi® 3. 01/10/2009	<p><u>Artrite reumatoide (AR)</u> Simponi, em associação com o metotrexato (MTX), é indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em adultos que apresentaram uma resposta inadequada a fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal (DMARD), incluindo metotrexato. o tratamento da artrite reumatoide ativa e progressiva, grave em adultos não tratados previamente com MTX. <p>Simponi, em associação com o MTX, demonstrou reduzir a taxa de progressão da lesão articular avaliada por raio-X e melhorar a função física.</p> <p><u>Artrite psoriática (AP)</u> Simponi, isolado ou em associação com o metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos que apresentaram uma resposta inadequada a fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal (DMARD). Simponi demonstrou reduzir a taxa de progressão da lesão articular periférica avaliada por raio-X em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença (ver secção 5.1) e melhorar a função física.</p> <p><u>Espondilite anquilosante (EA)</u> Simponi é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa grave em adultos que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional.</p>
1. Infliximab 2. Remicade® 3. 13/08/1999	<p><u>Artrite reumatoide</u> Remicade, em associação com o metotrexato, é indicado para a redução de sinais e sintomas, bem como melhoria da função física em:</p> <ul style="list-style-type: none"> doentes adultos com doença ativa que apresentaram uma resposta inadequada a fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal (DMARDs), incluindo o metotrexato. doentes adultos com doença grave, ativa e progressiva, que não receberam previamente tratamento com metotrexato ou outros DMARDs. <p>Nestas populações de doentes foi demonstrada uma redução da taxa de progressão das lesões articulares, avaliada através de raios-X (ver secção 5.1).</p> <p><u>Doença de Crohn em adultos</u> Remicade está indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> tratamento da doença de Crohn ativa, moderada a grave, em doentes adultos que não apresentaram resposta mesmo após um ciclo completo e adequado de um tratamento com um corticosteroide e/ou um imunossupressor; ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas. tratamento da doença de Crohn ativa, com formação de fístulas, em doentes adultos que não apresentaram resposta mesmo após um ciclo completo e adequado de um tratamento convencional (incluindo antibióticos, drenagem e terapêutica imunossupressora). <p><u>Doença de Crohn pediátrica</u> Remicade está indicado para o tratamento da doença de Crohn ativa, grave, em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que não apresentaram resposta à terapêutica convencional, incluindo um corticosteroide, um imunomodulador e terapêutica de nutrição primária; ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas. Remicade foi apenas estudado em associação com terapêutica imunossupressora convencional.</p> <p><u>Colite ulcerosa</u> Remicade está indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes adultos que não responderam adequadamente à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que apresentam intolerância ou contraindicações a estas terapêuticas.</p> <p><u>Colite ulcerosa pediátrica</u> Remicade está indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa grave, em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-MP ou AZA, ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas.</p> <p><u>Espondilite anquilosante</u> Remicade está indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa grave, em doentes adultos que não responderam adequadamente a terapêuticas convencionais.</p> <p><u>Artrite psoriática</u> Remicade está indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em doentes adultos</p>

1. DCI 2. Designação comercial 3. Data de AIM	Indicações Terapêuticas (RCM)
	<p>quando apresentaram uma resposta inadequada a uma terapêutica prévia com DMARD. Remicade deve ser administrado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - em associação com o metotrexato. - ou em monoterapia, em doentes que demonstraram intolerância ao metotrexato ou para os quais o metotrexato está contraindicado. <p>Remicade tem demonstrado melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e reduzir a taxa de progressão da lesão ao nível da articulação periférica de acordo com a avaliação por raio-X em doentes com subtipos simétricos poliarticulares da doença (ver secção 5.1)</p> <p><u>Psoríase</u></p> <p>Remicade é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que não apresentaram resposta, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato ou PUVA (ver secção 5.1).</p>
<p>1. Rituximab 2. Mabthera® 3. 02/06/1998</p>	<p><u>Linfoma não-Hodgkin (LNH)</u></p> <p>MabThera é indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular no estadio III-IV, não tratados previamente, em associação com o regime de quimioterapia.</p> <p>O tratamento de manutenção com MabThera é indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular que responderam à terapêutica de indução.</p> <p>MabThera em monoterapia é indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular no estadio IIIIV, resistente à quimioterapia, ou que se encontrem em segunda ou subsequente recidiva após quimioterapia.</p> <p>MabThera é indicado no tratamento de doentes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, positivo para CD20, em associação com o regime de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona).</p> <p><u>Leucemia linfocítica crónica (LLC)</u></p> <p>MabThera, em associação com quimioterapia, é indicado no tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica não tratada previamente e recidivante/refractária. Apenas estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança em doentes previamente tratados com anticorpos monoclonais incluindo MabThera ou doentes refratários a MabThera com quimioterapia anterior. Ver secção 5.1, para informação adicional.</p> <p><u>Artrite reumatoide</u></p> <p>MabThera em associação com o metotrexato é indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa, grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância a outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), incluindo uma ou mais terapêuticas inibidoras do fator de necrose tumoral (TNF). MabThera demonstrou reduzir a taxa de progressão das lesões articulares medida por raios x e melhorar a função física, quando administrado em associação com o metotrexato.</p>
<p>1. Tocilizumab 2. Roactemra® 3. 16/01/2009</p>	<p>RoActemra, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a terapêutica prévia com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). Nestes doentes, RoActemra pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado.</p> <p>RoActemra demonstrou reduzir a taxa de progressão de lesão articular, medida por raio-X, e melhorar a função física, quando administrado em associação com metotrexato.</p> <p>RoActemra é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs) ativa em doentes com 2 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com AINEs e corticosteroides sistémicos. RoActemra pode ser administrado em monoterapia (em caso de intolerância a MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado) ou em associação a MTX.</p>

4. Resultados

4.2. Consumo em Portugal de medicamentos biológicos indicados na AR

As DDD estabelecidas pela OMS para cada medicamento biológico são sistematizadas na Tabela 2. Não foi estabelecida DDD para o rituximab pela OMS “devido ao uso altamente individualizado e ao largo intervalo de dosagens utilizadas; as doses utilizadas variam substancialmente por causa dos vários tipos e gravidade das doenças neoplásicas, e também por causa do uso extensivo de terapia de combinação”.³¹ A Roche®, titular de AIM do rituximab, foi contactada, mas também não disponibilizou o valor da DDD estabelecida para este medicamento, referindo que nunca foi estabelecido ou proposto um valor de DDD para o rituximab. Como tal, não foi estimado o consumo de rituximab em Portugal.

Tabela 2 – DDD estabelecidas pela OMS para cada medicamento biológico.

DCI	DDD (mg)
abatacept	27
adalimumab	2,9
etanercept	7
golimumab	1,66
Infliximab	3,75
rituximab	*
tocilizumab	20

Fonte: OMS ATC/DDD

* «No DDDs have been established because of highly individualised use and wide dosage ranges. The doses used vary substantially because of various types and severity of neoplastic diseases, and also because of the extensive use of combination therapy».

Em Portugal residiam 10.637.713, 10.636.979 e 10.561.614 pessoas em 2009, 2010 e 2011, respetivamente.³² Na Tabela 3 apresentam-se os valores do consumo estimado dos medicamentos biológicos em Portugal em cada ano do estudo. Estes valores têm por base o número de unidades vendidas de cada apresentação comercializada de cada medicamento biológico.

Tabela 3 – Consumo dos medicamentos biológicos: número de unidades vendidas, miligramas totais, DDD totais e DDD/mil habitantes/dia.

Medicamento	Ano	Nº Unidades vendidas (a)	Dose (mg)	Total (mg)	Valor de I DDD	Total DDD consumidas	DDD/ 1000 habitantes/dia	
abatacept	2009	245	250	61250	27 mg	2268,52	5,84E-04	
	2010	627	250	156750		5805,56	1,50E-03	
	2011	1028	250	257000		9518,52	2,47E-03	
adalimumab	2009	28121	40	1124840	2,9 mg	387875,86	9,99E-02	
	2010	36829	40	1473160		507986,21	1,31E-01	
	2011	49875	40	1995000		687931,03	1,77E-01	
etanercept	2009	113307	50	5665350	7 mg	809335,71	2,08E-01	
		86452	50	4322600		652642,86	1,68E-01	
	2010	9836	25	245900		667010,71	1,73E-01	
		90726	50	4536300				
golimumab	2011	5311	25	132775	1,66 mg	-	-	
		2009	-	-		-	-	-
		2010	21	50		1050	632,53	1,63E-04
2011	1540	50	77000	46385,54	1,20E-02			

Medicamento	Ano	Nº Unidades vendidas (a)	Dose (mg)	Total (mg)	Valor de I DDD	Total DDD consumidas	DDD/ 1000 habitantes/dia
Infliximab	2009	48066	100	4806600	3,75 mg	1281760,00	3,30E-01
	2010	41687	100	4168700		1111653,33	2,86E-01
	2011	42106	100	4210600		1122826,67	2,91E-01
rituximab	2009	17665	100	1766500	(b)	-	-
		13742	500	6871000		-	-
	2010	11297	100	1129700		-	-
		13947	500	6973500		-	-
	2011	11552	100	1155200		-	-
		13654	500	6827000		-	-
tocilizumab	2009	44	20	880	20 mg	44	1,13E-05
	2010	416	20	8320		416	1,07E-04
	2011	3.215	20	64300		3215	8,34E-04

(a): Fonte: IMS Health Portugal.

(b): Valor de DDD não estabelecido pela OMS.

Na Figura 3 ilustra-se o consumo dos medicamentos biológicos, expresso em DDD por 1000 habitantes por dia, em cada ano (2009 a 2011).

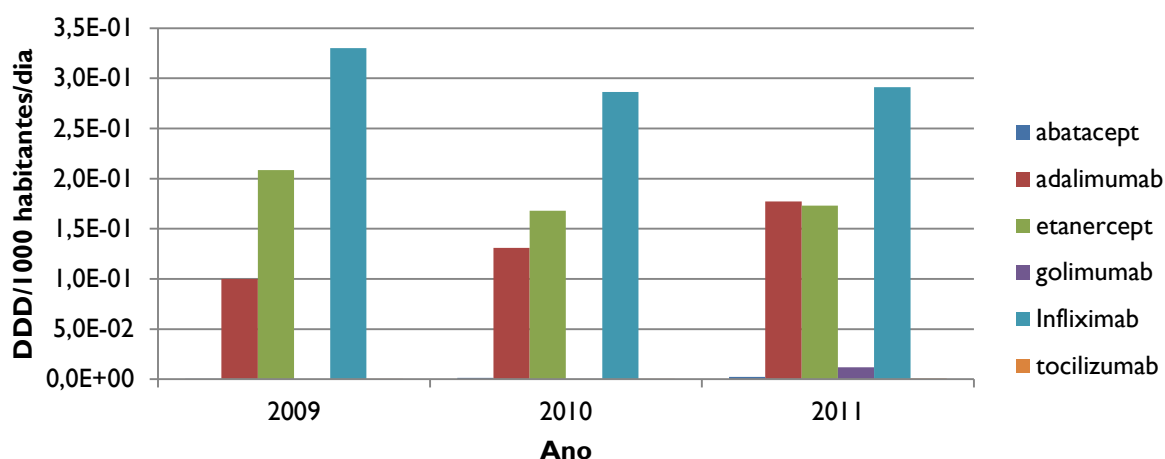


Figura 3 – Consumo de medicamentos biológicos entre 2009-2011 em Portugal (DDD/1000 habitantes/dia).

No total, durante os três anos do estudo, foram consumidos 0,0045 DDD/1000 habitantes/dia de abatacept, 0,41 DDD/1000 habitantes/dia de adalimumab, 0,55 DDD/1000 habitantes/dia de etanercept, 0,012 DDD/1000 habitantes/dia de golimumab, 0,91 DDD/1000 habitantes/dia de infliximab e 0,00095 DDD/1000 habitantes/dia de tocilizumab.

O infliximab foi o medicamento biológico mais consumido em cada um dos três anos do estudo (0,33; 0,29 e 0,29 DDD/1000 habitantes/dia em 2009, 2010 e 2011, respetivamente). O etanercept foi o segundo medicamento biológico mais consumido em 2009 e em 2010 (0,21 e 0,17 DDD/1000 habitantes/dia, respetivamente) e o terceiro no ano de 2011 (0,17 DDD/1000 habitantes/dia). O adalimumab foi o terceiro mais consumido em 2009 e em 2010 (0,10 e 0,13 DDD/1000 habitantes/dia, respetivamente) e o segundo em

4. Resultados

2011 (0,18 DDD/mil habitantes/dia). O golimumab, o abatacept e o tocilizumab foram os medicamentos biológicos menos consumidos em Portugal.

4.3. Iatrogenia notificada aos medicamentos biológicos indicados na AR

Entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2011, o SNF recebeu 451 NE de suspeitas de RAM ao grupo dos medicamentos biológicos incluídos no estudo. No total, as NE incluíam 1202 suspeitas de RAM diferentes. Na Tabela 4 apresenta-se a distribuição da frequência das NE e das suspeitas de RAM por medicamento biológico por ano.

Tabela 4 – Distribuição da frequência de NE e de suspeitas de RAM por medicamento biológico por ano.

Medicamento biológico	2009		2010		2011		Total	
	NE (n)	RAM (n)	NE (n)	RAM (n)	NE (n)	RAM (n)	NE (n)	RAM (n)
Abatacept	0	0	1	3	0	0	1	3
Adalimumab	20	63	39	68	39	76	98	207
Anacinra	0	0	0	0	0	0	0	0
Certolizumab pegol	0	0	0	0	0	0	0	0
Etanercept	20	56	36	84	25	59	81	199
Golimumab	0	0	0	0	8	25	8	25
Infliximab	74	241	60	187	52	158	186	586
Rituximab	27	67	26	59	18	47	71	173
Tocilizumab	0	0	1	3	5	6	6	9
Total	141	427	163	404	147	371	451	1202

4.3.1. Caracterização demográfica dos doentes

As características demográficas dos doentes a que se referem as NE de suspeitas de reações adversas aos medicamentos biológicos apresentam-se na Tabela 5.

Tabela 5 – Características demográficas dos doentes a que se referem as NE de suspeitas de RAM aos medicamentos biológicos.

Medicamento biológico	Género dos doentes				Idade dos doentes					
	Feminino		Masculino		Falta informação				Falta informação	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Média	DP (+/-)	n	(%)
Abatacept	1	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	43,0	-	0	(0,0)
Adalimumab	59	(60,2)	34	(34,7)	5	(5,1)	43,7	(14,9)	63	(64,3)
Etanercept	51	(63,0)	30	(37,0)	0	(0,0)	52,6	(12,7)	35	(43,2)
Golimumab	4	(50,0)	4	(50,0)	0	(0,0)	40,0	(11,0)	2	(25,0)
Infliximab	114	(61,3)	70	(37,6)	2	(1,1)	39,1	(18,1)	47	(25,3)
Rituximab	45	(63,4)	23	(32,4)	3	(4,2)	51,0	(17,9)	39	(54,9)
Tocilizumab	5	(83,3)	1	(16,7)	0	(0,0)	46,0	-	5	(83,6)
Total	279	(61,9)	162	(35,9)	10	(2,2)	43,6	(17,4)	195	(43,2)

DP: desvio padrão.

Na maioria das NE (n=279; 61,9%), os doentes eram do género feminino. Faltava informação relativa ao género do doente em 10 NE (2,2%). À data em que foram notificadas as suspeitas de RAM, os doentes tinham em média $43,6 \pm 17,4$ anos de idade. Em 191 NE (43,2%) desconhecia-se a idade dos doentes.

4. Resultados

As características demográficas dos doentes de acordo com a doença apresentam-se na Tabela 6. As doenças referem-se às indicações terapêuticas dos medicamentos biológicos que foram objeto das NE de suspeitas de RAM. A listagem de todas as indicações terapêuticas em que os medicamentos biológicos foram utilizados encontra-se no Anexo 3, da Tabela 34 à Tabela 40, inclusive.

Tabela 6 – Indicação terapêutica dos medicamentos biológicos incluídos nas NE.

Medicamento biológico	Artrite reumatoide		Doença de Crohn		Espondilite anquilosante		Psoríase		Artrite psoriática		Outras		Desconhecida	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abatacept	1	(100)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Adalimumab	30	(30,6)	30	(30,6)	14	(14,3)	2	(2,0)	5	(5,1)	11	(11,2)	6	(6,1)
Etanercept	40	(49,4)	0	(0,0)	11	(12,3)	9	(11,1)	7	(8,6)	18	(22,2)	3	(3,7)
Golimumab	1	(12,5)	0	(0,0)	3	(37,5)	1	(12,5)	0	(0,0)	3	(37,5)	0	(0,0)
Infliximab	4	(2,2)	14	(7,5)	2	(1,1)	1	(0,5)	0	(0,0)	6	(3,8)	159	(85,5)
Rituximab	15	(21,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	51	(71,8)	5	(7,0)
Tocilizumab	5	(83,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
Total	96	(21,3)	44	(9,8)	30	(6,7)	13	(2,9)	12	(2,7)	89	(19,7)	174	(38,6)

Nota: a soma das percentagens pode ser diferente de 100,0 devido aos arredondamentos.

A indicação terapêutica dos medicamentos biológicos foi desconhecida em 174 NE. A AR foi a indicação terapêutica na qual estes medicamentos foram mais frequentemente utilizados. A doença de Crohn foi a segunda indicação terapêutica mais frequente (n=44; 9,8%), seguida de espondilite anquilosante (n=30; 6,7%), psoríase (n=13; 2,9%) e artrite psoriática (n=12; 2,7%).

A NE de suspeita de RAM ao abatacept refere-se a um caso de utilização do medicamento para o tratamento da AR. O adalimumab foi indicado maioritariamente para o tratamento da AR (n=30; 30,6%) e da doença de Crohn (n=30; 30,6%). Em aproximadamente metade dos casos (n=40; 49,4%), o etanercept foi indicado para o tratamento da AR. A espondilite anquilosante foi a indicação terapêutica mais frequente (n=3; 37,5%) na qual o golimumab foi utilizado. No caso do infliximab, a indicação terapêutica era desconhecida em 159 casos (85,5%), sendo a doença de Crohn a indicação terapêutica conhecida mais frequente (n=14; 7,5%). A AR (n=15; 21,1%), o linfoma não-Hodgkin (n=10; 14,1%) e o linfoma difuso de grandes células B (n=9; 12,7%) foram as três indicações terapêuticas mais frequentes no caso do rituximab (dados não apresentados na Tabela 6). À exceção de um caso (indicação terapêutica desconhecida), todos os casos notificados ao tocilizumab referem-se ao tratamento da AR.

4.3.2. Caracterização das suspeitas de reações adversas a medicamentos

4.3.2.1. Frequência e gravidade

Na Figura 4 é apresentada a distribuição da frequência de suspeitas de RAM notificadas a cada medicamento e ao grupo dos medicamentos biológicos em cada ano.

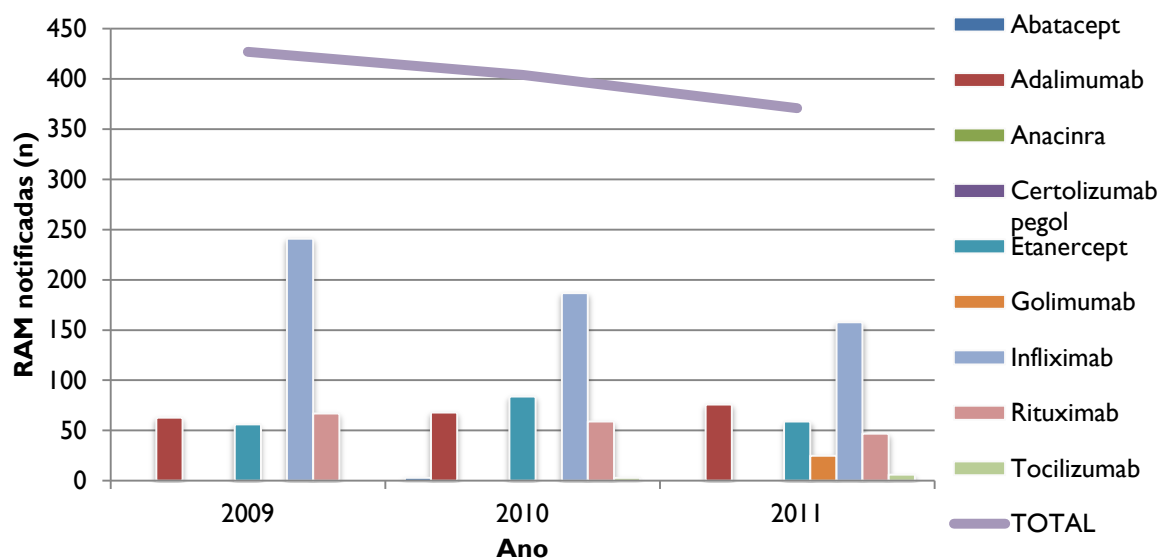


Figura 4 – Distribuição da frequência de suspeitas de RAM notificadas a cada medicamento biológico e ao grupo de medicamentos em cada ano.

O infliximab foi o medicamento que isoladamente foi objeto do maior número de notificações de suspeitas de RAM (n=586; 48,8%), seguido do adalimumab (n=207; 17,2%), etanercept (n=199; 16,6%), rituximab (n=173; 14,4%), golimumab (n=25; 2,1%), tocilizumab (n=9; 0,7%) e abatacept (n=3; 0,2%). Não foram notificadas suspeitas de RAM aos medicamentos anacinra e certolizumab pegol.

A distribuição do número de suspeitas de RAM graves notificadas a cada medicamento e ao total dos medicamentos biológicos apresenta-se na Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição da frequência de suspeitas de RAM graves por medicamento biológico.

Medicamento biológico	Gravidade das suspeitas de RAM				Total
	Grave		Não grave		
	n	(%)	n	(%)	n
Abatacept	0	(0,0)	3	(100,0)	3
Adalimumab	190	(91,8)	17	(8,2)	207
Etanercept	133	(66,8)	66	(33,2)	199
Golimumab	25	(100,0)	0,0	(0,0)	25
Infliximab	570	(97,3)	16	(2,7)	586
Rituximab	155	(89,6)	18	(10,4)	173
Tocilizumab	9	(100,0)	0,0	(0,0)	9
Total	1082	(90,0)	120	(10,0)	1202

4. Resultados

Das suspeitas de RAM notificadas a todos os medicamentos biológicos, 1082 (90,0%) foram consideradas graves. Toda a iatrogenia notificada ao golimumab e ao tocilizumab foi considerada grave. Todas as suspeitas de RAM que estiveram associadas ao abatacept foram consideradas não graves. Das suspeitas de RAM notificadas ao etanercept, 66,8% foram graves. Para o adalimumab, o infliximab e o rituximab, a proporção de suspeitas de RAM graves foi igual a 91,8%, 97,3% e 89,6%, respetivamente (Tabela 7).

4.3.2.2. Descrição das suspeitas de reações adversas a medicamentos

Na Tabela 8 apresenta-se a distribuição da frequência das suspeitas de RAM notificadas ao total dos medicamentos biológicos, de acordo com o SOC onde se incluíram.

Tabela 8 – Suspeitas de RAM notificadas ao total dos medicamentos biológicos, de acordo com o SOC.

SOC onde se incluíram as suspeitas de RAM ao total dos medicamentos biológicos	n	(%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	279	(23,2)
Infeções e infestações	152	(12,6)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	144	(12,0)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	100	(8,3)
Doenças do sistema nervoso	79	(6,6)
Doenças gastrointestinais	57	(4,7)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	53	(4,4)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	52	(4,3)
Exames complementares de diagnóstico	50	(4,2)
Doenças do sistema imunitário	43	(3,6)
Vasculopatias	39	(3,2)
Doenças do sangue e do sistema linfático	36	(3,0)
Doenças cardíacas	23	(1,9)
Afeções oculares	18	(1,5)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	14	(1,2)
Afeções hepatobiliares	12	(1,0)
Doenças renais e urinárias	12	(1,0)
Perturbações do foro psiquiátrico	10	(0,8)
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	7	(0,6)
Doenças do metabolismo e da nutrição	6	(0,5)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	6	(0,5)
Afeções do ouvido e do labirinto	5	(0,4)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	5	(0,4)
Total	1202	(100)

SOC: System Organ Class

As suspeitas de RAM incluídas nas “perturbações gerais e alterações no local de administração” foram as mais frequentemente notificadas (n=279; 23,2%). As suspeitas de RAM incluídas naquele grupo, as que se incluíram nas “infeções e infestações”, nas “afeções dos tecidos cutâneos”, e as que dizem respeito a “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” somaram mais de metade (n=675; 56,1%) de todas as suspeitas de RAM notificadas.

Na Tabela 9 apresentam-se as suspeitas de RAM que foram notificadas com frequência maior ou igual a 1% ao total dos medicamentos biológicos, classificadas de acordo com o PT.

Tabela 9 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência $\geq 1\%$) notificadas ao total dos medicamentos biológicos, classificadas de acordo com o PT.

Suspeitas de RAM (PT) ao total dos medicamentos biológicos	n	(%)
Reação associada a infusão intravenosa	46	(3,8)
Dispneia	41	(3,4)
Eritema	27	(2,2)
Fármaco ineficaz	24	(2,0)
Hipersensibilidade	24	(2,0)
Dor torácica	21	(1,7)
Eritema no local de injeção	20	(1,7)
Erupção cutânea	18	(1,5)
Psoríase	17	(1,4)
Pirexia	16	(1,3)
Hipotensão	15	(1,2)
Pneumonia	15	(1,2)
Prurido no local de injeção	15	(1,2)
Cefaleia	13	(1,1)
Náuseas	12	(1,0)
Prurido	12	(1,0)
Tuberculose	12	(1,0)
Urticária	12	(1,0)
Outras	842	(70,0)
TOTAL	1202	(100,0)

PT: preferred term

A “reação associada a infusão intravenosa” foi a RAM mais frequente (n=46; 3,8%), seguida de “dispneia” (n=41; 3,4%), “eritema” (n=27; 2,2%), “fármaco ineficaz” (n=24; 2,0%) e “hipersensibilidade” (n=24; 2,0%). A “pneumonia” e a “tuberculose” são duas suspeitas de RAM graves que se incluem nas “infecções e infestações” e que estiveram entre as suspeitas de RAM mais frequentes.

4. Resultados

4.3.2.2.1. Abatacept

Na Tabela 10 e na Tabela 11 apresentam-se as distribuições das suspeitas de RAM notificadas ao abatacept, classificadas de acordo com o SOC e o PT, respetivamente.

Tabela 10 – Suspeitas de RAM notificadas ao abatacept, de acordo com o SOC.

SOC onde se incluíram as suspeitas de RAM ao abatacept	n	(%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	1	(33,3)
Infeções e infestações	1	(33,3)
Perturbações do foro psiquiátrico	1	(33,3)
Total	3	(100,0)

Tabela 11 – Suspeitas de RAM notificadas ao abatacept, classificadas de acordo com o PT.

Suspeitas de RAM (PT) ao abatacept	n	(%)
Ansiedade	1	(33,3)
Infeção dental	1	(33,3)
Xerose cutânea	1	(33,3)
Total	3	(100,0)

A ansiedade, que se inclui nas “perturbações do for psiquiátrico”, a infeção dental, incluída nas “infeções e infestações”, e a xerose cutânea, incluída nas “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, foram as 3 suspeitas de RAM notificadas ao abatacept.

4.3.2.2.2. Adalimumab

Na Tabela 12 apresenta-se a distribuição da frequência das suspeitas de RAM notificadas ao adalimumab, de acordo com o SOC onde se incluíram.

Tabela 12 – Suspeitas de RAM notificadas ao adalimumab, de acordo com o SOC.

SOC onde se incluíram as suspeitas de RAM ao adalimumab	n	(%)
Infeções e infestações	43	(20,8)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	33	(15,9)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	31	(15,0)
Doenças do sistema nervoso	20	(9,7)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	12	(5,8)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	12	(5,8)
Doenças gastrointestinais	10	(4,8)
Exames complementares de diagnóstico	9	(4,3)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	7	(3,4)
Afeções oculares	6	(2,9)
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	4	(1,9)
Perturbações do foro psiquiátrico	4	(1,9)
Doenças do sangue e do sistema linfático	3	(1,4)
Doenças do sistema imunitário	3	(1,4)
Afeções do ouvido e do labirinto	2	(1,0)
Afeções hepatobiliares	2	(1,0)
Doenças do metabolismo e da nutrição	2	(1,0)
Doenças cardíacas	1	(0,5)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1	(0,5)
Doenças renais e urinárias	1	(0,5)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	1	(0,5)
Total	207	(100,0)

Mais de metade (n=107; 51,7%) das suspeitas de RAM notificadas ao adalimumab incluiu-se em três SOC: “infeções e infestações”, as “perturbações gerais e alterações no local de administração” e “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”.

Na Tabela 13 apresentam-se as suspeitas de RAM que foram notificadas com frequência maior ou igual a 1% ao adalimumab, classificadas de acordo com o PT.

Tabela 13 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência \geq 1%) notificadas ao adalimumab, classificadas de acordo com o PT.

Suspeitas de RAM (PT) ao adalimumab	n	(%)
Pirexia	7	(3,4)
Tuberculose	6	(2,9)
Psoríase	5	(2,4)
Alopecia	4	(1,9)
Desmielinização	4	(1,9)
Erupção cutânea	4	(1,9)
Fadiga	4	(1,9)
Pneumonia	4	(1,9)
Tuberculose pulmonar	4	(1,9)
Dispneia	3	(1,4)
Eritema no local de injeção	3	(1,4)
Lupus eritematoso sistémico	3	(1,4)

4. Resultados

Suspeitas de RAM (PT) ao adalimumab	n	(%)
Náuseas	3	(1,4)
Abcesso abdominal	2	(1,0)
Abcesso anal	2	(1,0)
Abcesso dentário	2	(1,0)
Amaurose	2	(1,0)
Artralgia	2	(1,0)
Artrite bacteriana	2	(1,0)
Cancro da tireoide	2	(1,0)
Cefaleia	2	(1,0)
Diarreia	2	(1,0)
Doença de Hodgkins	2	(1,0)
Doença pulmonar intersticial	2	(1,0)
Erupção cutânea generalizada	2	(1,0)
Esclerose múltipla	2	(1,0)
Espondiloartropatia	2	(1,0)
Fármaco ineficaz	2	(1,0)
Gripe	2	(1,0)
Hipoestesia	2	(1,0)
Infeção das vias respiratórias	2	(1,0)
Perturbação do equilíbrio	2	(1,0)
Prurido	2	(1,0)
Prurido no local de injeção	2	(1,0)
Tosse	2	(1,0)
Trombocitopenia	2	(1,0)
Urticária	2	(1,0)
Outras	105	(52,5)
Total	207	(100,0)

A “pirexia”, a “tuberculose” e a “psoríase” foram as suspeitas de RAM mais frequentes. A “tuberculose pulmonar” foi objeto de notificação em 4 casos. No total, foram notificados 14 (6,8%) casos de “Infeções tuberculosas” (*Highest Level Term* do dicionário MedDRA) ao adalimumab. A lista de todas as suspeitas de RAM notificadas ao adalimumab apresenta-se na Tabela 28.

4.3.2.2.3. Etanercept

Na Tabela 14 apresenta-se a distribuição da frequência das suspeitas de RAM notificadas ao etanercept, de acordo com o SOC onde se incluíram.

Tabela 14 – Suspeitas de RAM notificadas ao etanercept, de acordo com o SOC.

SOC onde se incluíram as suspeitas de RAM ao etanercept	n	(%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	89	(44,7)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	23	(11,6)
Infeções e infestações	15	(7,5)
Doenças do sistema nervoso	13	(6,5)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	10	(5,0)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	10	(5,0)
Doenças gastrointestinais	7	(3,5)
Doenças do sistema imunitário	6	(3,0)
Exames complementares de diagnóstico	5	(2,5)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	5	(2,5)
Afeções oculares	4	(2,0)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	3	(1,5)
Doenças do sangue e do sistema linfático	2	(1,0)
Doenças cardíacas	2	(1,0)
Afeções hepatobiliares	2	(1,0)
Perturbações do foro psiquiátrico	2	(1,0)
Doenças do metabolismo e da nutrição	1	(0,5)
Total	199	(100,0)

As “perturbações gerais e alterações no local de administração” e as “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” representaram os SOC que em conjunto incluíram mais de metade das suspeitas de RAM (n=112; 56,3%) notificadas ao etanercept.

Na Tabela 15 apresentam-se as suspeitas de RAM que foram notificadas com frequência maior ou igual a 1% ao etanercept, classificadas de acordo com o PT.

Tabela 15 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência \geq 1%) notificadas ao etanercept, classificadas de acordo com o PT.

Suspeitas de RAM (PT) ao etanercept	n	(%)
Eritema no local de injeção	16	(8,0)
Prurido no local de injeção	13	(6,5)
Dor no local de injeção	7	(3,5)
Hipersensibilidade	6	(3,0)
Fármaco ineficaz	5	(2,5)
Cefaleia	4	(2,0)
Prurido	4	(2,0)
Sensação de calor	4	(2,0)
Tumefação do local de injeção	4	(2,0)
Calor no local da injeção	3	(1,5)
Edema no local de injeção	3	(1,5)
Mácula no local de injeção	3	(1,5)
Reação no local da injeção	3	(1,5)
Urticária	3	(1,5)
Arrepios	2	(1,0)
Astenia	2	(1,0)
Ausência de resposta terapêutica	2	(1,0)
Carcinoma pavimento celular	2	(1,0)
Dermatite exfoliativa	2	(1,0)
Desmielinização	2	(1,0)

4. Resultados

Suspeitas de RAM (PT) ao etanercept	n	(%)
Edema da língua	2	(1,0)
Eritema	2	(1,0)
Erupção cutânea tóxica	2	(1,0)
Espondiloartropatia	2	(1,0)
Infeção do trato urinário	2	(1,0)
Mal-estar geral	2	(1,0)
Pirexia	2	(1,0)
Problema de qualidade do produto	2	(1,0)
Psoríase	2	(1,0)
Quadro patológico agravado	2	(1,0)
Outras	89	(44,7)
Total	199	(100,0)

As suspeitas de RAM que ocorreram no local de injeção do etanercept, especificamente “eritema no local de injeção”, “prurido no local de injeção” e “dor no local de injeção”, foram as mais frequentes. A lista de todas as suspeitas de RAM ao etanercept é apresentada na Tabela 29.

4.3.2.2.4. Golimumab

Na Tabela 16 apresenta-se a distribuição da frequência das suspeitas de RAM notificadas ao golimumab, de acordo com o SOC onde se incluíram.

Tabela 16 – Suspeitas de RAM notificadas ao golimumab, de acordo com o SOC.

SOC onde se incluíram as suspeitas de RAM ao golimumab	n	(%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	8	(32,0)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	5	(20,0)
Infeções e infestações	4	(16,0)
Doenças do sistema nervoso	4	(16,0)
Doenças do sangue e do sistema linfático	2	(8,0)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	1	(4,0)
Vasculopatias	1	(4,0)
Total	25	(100,0)

As “perturbações gerais e alterações no local de administração” e as “afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” representaram os SOC onde se incluíram mais de metade (n=13; 52,0%) das suspeitas de RAM notificadas ao golimumab.

Na Tabela 15 apresentam-se as suspeitas de RAM que foram notificadas com frequência maior ou igual a 1% ao golimumab, classificadas de acordo com o PT.

Tabela 17 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência \geq 1%) notificadas ao golimumab, classificadas de acordo com o PT.

Suspeitas de RAM (PT) ao golimumab	n	(%)
Fármaco ineficaz	3	(12,0)
Desmielinização	2	(8,0)
Espondiloartropatia	2	(8,0)
Acne pustulosa	1	(4,0)
Anemia	1	(4,0)
Artropatia	1	(4,0)
Astenia	1	(4,0)
Dor musculoesquelética	1	(4,0)
Epilepsia	1	(4,0)
Erupção pustulosa	1	(4,0)
Fadiga	1	(4,0)
Hipertensão	1	(4,0)
Infeção da orelha	1	(4,0)
Linfoma	1	(4,0)
Mal-estar torácico	1	(4,0)
Mialgia	1	(4,0)
Monoparesia	1	(4,0)
Reação imediata após uma injeção	1	(4,0)
Sensação anormal	1	(4,0)
Trombocitose	1	(4,0)
Tuberculose disseminada	1	(4,0)
Total	25	(100,0)

As suspeitas de RAM “fármaco ineficaz”, “desmielinização” e “espondiloartropatia” foram as mais frequentes.

4. Resultados

4.3.2.2.5. Infiximab

Na Tabela 18 apresenta-se a distribuição da frequência das suspeitas de RAM notificadas ao infiximab, de acordo com o SOC onde se incluíram.

Tabela 18 – Suspeitas de RAM notificadas ao infiximab, de acordo com o SOC.

SOC onde se incluíram as suspeitas de RAM ao infiximab	n	(%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	123	(21,0)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	76	(13,0)
Infeções e infestações	69	(11,8)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	59	(10,1)
Doenças do sistema imunitário	33	(5,6)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	32	(5,5)
Doenças gastrointestinais	28	(4,8)
Exames complementares de diagnóstico	28	(4,8)
Doenças do sistema nervoso	26	(4,4)
Vasculopatias	24	(4,1)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	21	(3,6)
Doenças do sangue e do sistema linfático	12	(2,0)
Doenças cardíacas	10	(1,7)
Doenças renais e urinárias	9	(1,5)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	8	(1,4)
Afeções oculares	7	(1,2)
Afeções hepatobiliares	7	(1,2)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	5	(0,9)
Doenças do metabolismo e da nutrição	3	(0,5)
Perturbações do foro psiquiátrico	3	(0,5)
Afeções do ouvido e do labirinto	2	(0,3)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	1	(0,2)
Total	586	(100,0)

As suspeitas de RAM mais frequentemente notificadas incluíram-se no SOC “perturbações gerais e alterações no local de administração”, seguidas daquelas que se incluíram nas “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, nas “infeções e infestações” e nas “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino”. Estas representaram mais de metade (n=327; 55,9%) de todas as suspeitas de RAM notificadas ao infiximab.

Na Tabela 19 apresentam-se as suspeitas de RAM que foram notificadas com frequência maior ou igual a 1% ao infiximab, classificadas de acordo com o PT.

Tabela 19 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência \geq 1%) notificadas ao infiximab, classificadas de acordo com o PT.

Suspeitas de RAM (PT) ao infiximab	n	(%)
Reação associada a infusão intravenosa	45	(7,7)
Dispneia	32	(5,5)
Eritema	23	(3,9)
Hipersensibilidade	18	(3,1)
Dor torácica	16	(2,7)
Erupção cutânea	13	(2,2)
Fármaco ineficaz	11	(1,9)
Hipotensão	11	(1,9)
Psoríase	10	(1,7)
Pneumonia	7	(1,2)
Pirexia	6	(1,0)

Suspeitas de RAM (PT) ao infliximab	n	(%)
Outras	394	(67,2)
Total	586	(100,0)

A “reação associada a infusão intravenosa” e a “dispneia” foram as suspeitas de RAM mais vezes notificadas ao infliximab. A maioria das suspeitas de RAM (n=394; 67,2%) foi notificada com frequência inferior a 1%. Na Tabela 30 apresentam-se todas as suspeitas de RAM ao infliximab.

4. Resultados

4.3.2.2.6. Rituximab

Na Tabela 20 apresenta-se a distribuição da frequência das suspeitas de RAM notificadas ao rituximab, de acordo com o SOC onde se incluíram.

Tabela 20 – Suspeitas de RAM notificadas ao rituximab, de acordo com o SOC.

SOC onde se incluíram as suspeitas de RAM ao rituximab	n	(%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	25	(14,5)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	19	(11,0)
Infeções e infestações	18	(10,4)
Doenças do sangue e do sistema linfático	16	(9,2)
Doenças do sistema nervoso	16	(9,2)
Vasculopatias	13	(7,5)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	12	(6,9)
Doenças gastrointestinais	11	(6,4)
Doenças cardíacas	10	(5,8)
Exames complementares de diagnóstico	8	(4,6)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	6	(3,5)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	5	(2,9)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	4	(2,3)
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	3	(1,7)
Doenças renais e urinárias	2	(1,2)
Afeções do ouvido e do labirinto	1	(0,6)
Afeções oculares	1	(0,6)
Afeções hepatobiliares	1	(0,6)
Doenças do sistema imunitário	1	(0,6)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	1	(0,6)
Total	173	(100,0)

As suspeitas de RAM incluídas nas “perturbações gerais e alterações no local de administração”, “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino”, “infeções e infestações”, “doenças do sangue e do sistema linfático” e “doenças do sistema nervoso” foram as mais frequentemente notificadas (n=94; 54,3%) ao rituximab.

Na Tabela 21 apresentam-se as suspeitas de RAM que foram notificadas com frequência maior ou igual a 1% ao rituximab, classificadas de acordo com o PT.

Tabela 21 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência \geq 1%) notificadas ao rituximab, classificadas de acordo com o PT.

Suspeitas de RAM (PT) ao rituximab	n	(%)
Dispneia	5	(2,9)
Leucopenia	5	(2,9)
Neutropenia febril	5	(2,9)
Tremor	5	(2,9)
Arrepios	4	(2,3)
Dor torácica	4	(2,3)
Edema periférico	4	(2,3)
Hipotensão	4	(2,3)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	4	(2,3)
Náuseas	4	(2,3)
Afrontamento	3	(1,7)
Cefaleia	3	(1,7)
Herpes zóster	3	(1,7)
Hipertermia	3	(1,7)
Pneumonia	3	(1,7)

Suspeitas de RAM (PT) ao rituximab	n	(%)
Urticária	3	(1,7)
Vômito	3	(1,7)
Cianose	2	(1,2)
Criança prematura	2	(1,2)
Disfunção ventricular esquerda	2	(1,2)
Exposição fetal durante a gravidez	2	(1,2)
Fármaco ineficaz	2	(1,2)
Hiperidrose	2	(1,2)
Hipertensão	2	(1,2)
Infeção das vias respiratórias superiores	2	(1,2)
Insuficiência cardíaca	2	(1,2)
Neutropenia	2	(1,2)
Proteína C reativa aumentada	2	(1,2)
Prurido	2	(1,2)
Outras	84	(48,6)
Total	173	(100,0)

“Dispneia”, “leucopenia”, “neutropenia febril” e “tremor” foram as suspeitas de RAM mais notificadas ao rituximab. Cada uma foi notificada 5 vezes. A lista de todas as suspeitas de RAM notificadas ao rituximab apresenta-se na Tabela 4I no Anexo 4.

4. Resultados

4.3.2.2.7. Tocilizumab

Na Tabela 22 apresenta-se a distribuição da frequência das suspeitas de RAM notificadas ao tocilizumab, de acordo com o SOC onde se incluíram.

Tabela 22 – Suspeitas de RAM notificadas ao tocilizumab, de acordo com o SOC.

SOC onde se incluíram as suspeitas de RAM ao rituximab	n	(%)
Infeções e infestações	2	(22,2)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	2	(22,2)
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	(11,1)
Doenças gastrointestinais	1	(11,1)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	1	(11,1)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	1	(11,1)
Vasculopatias	1	(11,1)
Total	9	(100,0)

Duas suspeitas de RAM incluíram-se nas “infeções e infestações” e outras tantas nas “neoplasias benignas malignas e não especificadas”.

Na Tabela 23 apresentam-se as suspeitas de RAM que foram notificadas com frequência maior ou igual a 1% ao tocilizumab, classificadas de acordo com o PT.

Tabela 23 – Suspeitas de RAM mais frequentemente (frequência \geq 1%) notificadas ao tocilizumab, classificadas de acordo com o PT.

Suspeitas de RAM (PT) ao tocilizumab	n	(%)
Abcesso	1	(11,1)
Cancro do cólon	1	(11,1)
Dermatite alérgica	1	(11,1)
Enfarte	1	(11,1)
Fármaco ineficaz	1	(11,1)
Infeção bacteriana anorretal	1	(11,1)
Lentigo maligno estágio não especificado	1	(11,1)
Leucopenia	1	(11,1)
Perfuração gástrica	1	(11,1)
Total	9	(100,0)

Não existiram suspeitas de RAM que tivessem sido notificadas mais que uma vez. Nas “infeções e infestações” incluíram-se um “abcesso” e uma “infeção bacteriana anorretal”. “Cancro do cólon” e “lentigo maligno estágio não especificado” foram as duas suspeitas de RAM que se incluíram nas “neoplasias benignas malignas e não especificadas”.

4.3.3. Taxa de notificação de suspeitas de RAM

Na Tabela 24 apresenta-se a taxa de notificação de suspeitas de RAM em Portugal para cada medicamento biológico, isto é, o número de suspeitas de RAM por unidade de consumo (DDD/1000 habitantes/dia).

Tabela 24 – Taxa de notificação de suspeitas de RAM por medicamento biológico.

Medicamento	Suspeitas de RAM:	Consumo:	Taxa de notificação:
	n	DDD/1000 habitantes/dia	“n” suspeitas de RAM por DDD/1000 habitantes/dia
Abatacept	3	0,0045	666,67
Adalimumab	207	0,41	504,88
Etanercept	199	0,55	361,82
Golimumab	25	0,012	2083,33
Infliximab	586	0,91	643,96
Tocilizumab	9	0,00095	9473,68

A taxa de notificação mais elevada verificou-se no caso do tocilizumab, seguido de golimumab, abatacept, infliximab, adalimumab, e etanercept.

4.4. Prevalência da iatrogenia notificada e da iatrogenia descrita

A prevalência de suspeitas de RAM notificada foi comparada com aquela que seria de esperar de acordo com os RCM dos medicamentos biológicos. O número de doentes expostos foi estimado pelos titulares de AIM de cada medicamento biológico. A *Bristol-Myers Squibb*[®], a *Swedish Orphan Biovitrum AB*[®], a *Roche*[®] e a *Abbott*[®] informaram que não estavam autorizados a divulgar os dados de exposição populacional ao abatacept (*Orencia*[®]), anacina (*Kineret*[®]), rituximab (*Mabthera*[®]) e tocilizumab (*Roactemra*[®]) e ao adalimumab (*Humira*[®]), respetivamente. A *UCB*[®] informou que durante o período do estudo nenhum doente foi tratado com certolizumab pegol (*Cimzia*[®]). A *Merck Sharp & Dohme*[®] e a *Pfizer*[®] disponibilizaram estimativas dos números de doentes expostos ao golimumab (*Simponi*[®]) e ao infliximab (*Remicade*[®]) e ao etanercept (*Enbrel*[®]), respetivamente. Estes números apresentam-se na Tabela 25.

Tabela 25 – Estimativa do número de doentes expostos a cada medicamento biológico durante o período do estudo com base nos dados facultados pelos titulares de AIM.

Medicamento	Estimativa do número total de doentes expostos a cada medicamento biológico em cada ano do estudo				
	Ano	2009	2010	2011	Média anual
Abatacept		nd	nd	nd	nd
Adalimumab		nd	nd	nd	nd
Etanercept		1698	2091	2265	2018
Golimumab		0	31	189	110
Infliximab		3744	4202	4426	4124
Rituximab		nd	nd	nd	nd
Tocilizumab		nd	nd	nd	nd

nd: não disponível

De acordo com a informação disponibilizada pela *Merck Sharp & Dohme*[®], o golimumab foi aprovado em Portugal em Outubro de 2009, mas que a comercialização começou em Outubro de 2010.

A *Pfizer*[®] esclareceu o seguinte: 1) os números apresentados se referem à estimativa do número de doentes que se mantêm em tratamento durante 12 meses; 2) que o racional para cálculo do número de doentes se baseia no número de unidades e miligramas vendidos; e 3) que se assumiu uma taxa de *drop* anual de 15% dos doentes em tratamento mais 10% de novos doentes que iniciam tratamento com etanercept todos os anos.

A partir dos números disponibilizados pelos titulares de AIM, estimou-se qual a percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM decorrentes da exposição a etanercept, golimumab e infliximab.

Para os medicamentos biológicos cuja exposição populacional não foi indicada pelos titulares de AIM, fez-se uma estimativa do número de doentes tratados diariamente com base nos valores de DDD/1000 habitantes/dia consumidos, conforme *Drug utilization metrics and their applications* da OMS.⁴⁴

Na Tabela 26 apresenta-se a estima do número de doentes expostos a cada medicamento biológico com base no consumo em DDD/1000 habitantes/ dia. Por exemplo, um consumo de 10 DDD por 1000 habitantes por dia indica que, em média, aproximadamente 1% da população é tratado com um determinado medicamento diariamente.

Tabela 26 – Estimativa do número de doentes expostos a cada medicamento biológico com base no consumo em DDD/1000 habitantes/ dia.

Medicamento	Ano	DDD/ 1000 habitantes/ dia	% estimada da população tratada diariamente	Estimativa do n.º de doentes tratados diariamente
abatacept	2009	5,80E-04	5,80E-05	6
	2010	1,50E-03	1,50E-04	16
	2011	2,50E-03	2,50E-04	26
	Média anual	1,53E-03	1,53E-04	16
adalimumab	2009	1,00E-01	1,00E-02	1055
	2010	1,30E-01	1,30E-02	1392
	2011	1,80E-01	1,80E-02	1871
	Média anual	1,37E-01	1,37E-02	1439
etanercept	2009	2,10E-01	2,10E-02	2217
	2010	1,70E-01	1,70E-02	1788
	2011	1,70E-01	1,70E-02	1827
	Média anual	1,83E-01	1,83E-02	1944
golimumab	2009	*	*	*
	2010	1,60E-04	1,60E-05	2
	2011	1,20E-02	1,20E-03	127
	Média anual	6,08E-03	6,08E-04	65
infiximab	2009	3,30E-01	3,30E-02	3512
	2010	2,90E-01	2,90E-02	3046
	2011	2,90E-01	2,90E-02	3076
	Média anual	3,03E-01	3,03E-02	3211
rituximab		**	**	**
tocilizumab	2009	1,10E-05	1,10E-06	0
	2010	1,10E-04	1,10E-05	1
	2011	8,30E-04	8,30E-05	9
	Média anual	3,17E-04	3,17E-05	3

* O golimumab não foi comercializado em 2009.

**Não foi estimado devido à não existência de um valor estabelecido de DDD para o rituximab.

4. Resultados

4.4.1. Abatacept

Na Tabela 27 apresenta-se a estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM ao abatacept, de acordo com os dados da NE, e a comparação com a prevalência de RAM descrita no RCM do abatacept.

Tabela 27 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do abatacept.

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao abatacept	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM	
		n	¹ (%)	² NE	RCM
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Ansiedade	1	(33,3)	2,1	≥0,1 <1
Perturbações do foro psiquiátrico	Infeção dental	1	(33,3)	2,1	≥0,1 <1
Infeções e infestações	Xerose cutânea	1	(33,3)	2,1	≥0,1 <1
Total		3	(100,0)		

¹(%): Percentagem de cada suspeita de RAM do total daquelas notificadas espontaneamente ao medicamento.

²NE: Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido RAM, com base no número de RAM notificadas espontaneamente e no número estimado de doentes (ver Tabela 26) tratados diariamente com o medicamento.

Segundo o RCM do abatacept, “ansiedade”, “infeção dental” e “xerose cutânea” são RAM pouco frequentes. A prevalência estimada para aquelas suspeitas de RAM, a partir dos dados da notificação espontânea, foi superior à que está descrita no RCM do medicamento.

4.4.2. Adalimumab

Na Tabela 28 apresenta-se a estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM ao adalimumab, de acordo com os dados da NE, e a comparação com a prevalência de RAM descrita no respetivo RCM.

Tabela 28 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do adalimumab.

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao adalimumab	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM		
		n	l (%)	² NE	RCM	
Afeções do ouvido e do labirinto	Hipoacusia	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
	Vertigens	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	4	(1,9)	0,09	≥1	<10
	Angioedema	1	(0,5)	0,02	≥0,01	<0,1*
	Dermatomiosite	1	(0,5)	0,02	nd	
	Dermatose neutrófila febril aguda	1	(0,5)	0,02	nd	
	Descoloração da pele	1	(0,5)	0,02	nd	
	Eczema	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Erupção cutânea	4	(1,9)	0,09	≥10	
	Erupção cutânea generalizada	2	(1,0)	0,05	≥10	
	Erupção cutânea tóxica	1	(0,5)	0,02	nd	
	Erupção maculopapulosa	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Erupção papulosa	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Erupção pruriginosa	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Lesão da pele	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Prurido	2	(1,0)	0,05	≥1	<10
Psoríase	5	(2,4)	0,12	≥1	<10	
Psoríase em gotas	1	(0,5)	0,02	≥1	<10	
Síndrome de Stevens-Johnson	1	(0,5)	0,02	≥0,01	<0,1*	
Urticária	2	(1,0)	0,05	≥1	<10	
Afeções hepatobiliares	Hepatite tóxica	1	(0,5)	0,02	nd	
	Hepatotoxicidade	1	(0,5)	0,02	nd	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	2	(1,0)	0,05	≥10	
	Espondiloartropatia	2	(1,0)	0,05	nd	
	Lupus eritematoso sistémico	3	(1,4)	0,07	≥0,01	<0,1*
Afeções oculares	Trombose das veias retinianas	1	(0,5)	0,02	nd	
	Amaurose	2	(1,0)	0,05	nd	
	Visão turva	1	(0,5)	0,02	nd	
	Cegueira transitória	1	(0,5)	0,02	nd	
	Uveíte	1	(0,5)	0,02	nd	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Exposição materna durante a gravidez	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças cardíacas	Choque cardiogénico	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	1	(0,5)	0,02	nd	
	Diabetes gravídica	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Trombocitopenia	2	(1,0)	0,05	≥1	<10
Doenças do sistema imunitário	Alergias próprias das estações do ano	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Doença autoimune	1	(0,5)	0,02	nd	
	Reação anafilática	1	(0,5)	0,02	≥0,01	<0,1*
Doenças do sistema nervoso	Atenção alterada	1	(0,5)	0,02	nd	
	Cefaleia	2	(1,0)	0,05	≥10	
	Convulsão	1	(0,5)	0,02	nd	
	Desmielinização	4	(1,9)	0,09	≥0,01	<0,1*
	Esclerose múltipla	2	(1,0)	0,05	≥0,01	<0,1*
	Hipoestesia	2	(1,0)	0,05	≥1	<10
	Monoparesia	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
Neuropatia motora periférica	1	(0,5)	0,02	nd		

4. Resultados

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao adalimumab	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM		
	Parestesia	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Perturbação do equilíbrio	2	(1,0)	0,05	nd	
	Sensação de formigueiro	1	(0,5)	0,02	nd	
	Sonolência	1	(0,5)	0,02	nd	
	Tonturas	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção erétil	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
Doenças gastrointestinais	Diarreia	2	(1,0)	0,05	nd	
	Dor abdominal	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Dor abdominal alta	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Hematoquezia / Fezes sanguinolentas	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Náuseas	3	(1,4)	0,07	≥10	
	Obstipação	1	(0,5)	0,02	nd	
	Vómito	1	(0,5)	0,02	≥10	
Doenças renais e urinárias	Compromisso renal	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Cavitação pulmonar	1	(0,5)	0,02	nd	
	Dispneia	3	(1,4)	0,07	≥1	<10
	Doença pulmonar intersticial	2	(1,0)	0,05	≥0,1	<1
	Edema faríngeo	1	(0,5)	0,02	nd	
	Fibrose pulmonar	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<0,1*
	Pneumotórax	1	(0,5)	0,02	nd	
	Síndrome de sofrimento respiratório agudo	1	(0,5)	0,02	nd	
	Tosse	2	(1,0)	0,05	≥1	<10
Exames complementares de diagnóstico	Alaninaminotransferase aumentada	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Aspartataminotransferase aumentada	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Creatininemia aumentada	1	(0,5)	0,02	nd	
	Estudos da condução nervosa anormal	1	(0,5)	0,02	nd	
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	1	(0,5)	0,02	nd	
	Frequência cardíaca aumentada	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Gama-glutamilttransferase aumentada	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Peso diminuído	1	(0,5)	0,02	nd	
	Uricemia aumentada	1	(0,5)	0,02	nd	
Infecções e infestações	Abcesso	1	(0,5)	0,02	nd	
	Abcesso abdominal	2	(1,0)	0,05	nd	
	Abcesso anal	2	(1,0)	0,05	nd	
	Abcesso dentário	2	(1,0)	0,05	nd	
	Abcesso do cérebro	1	(0,5)	0,02	nd	
	Apendicite	1	(0,5)	0,02	nd	
	Artrite bacteriana	2	(1,0)	0,05	≥0,1	<1
	Faringite	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Foliculite	1	(0,5)	0,02	nd	
	Gripe	2	(1,0)	0,05	nd	
	Herpes zóster	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Infeção	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Infeção das vias respiratórias	2	(1,0)	0,05	≥10	
	Infeção por escherichia do trato urinário	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Infeção pulmonar	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Infeção viral	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Inflamação do tecido celular	1	(0,5)	0,02	nd	
	Mastite	1	(0,5)	0,02	nd	
	Pneumonia	4	(1,9)	0,09	nd	
	Síndrome de sepsia	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Sinusite	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Tuberculose	6	(2,9)	0,14	≥0,1	<1
	Tuberculose do aparelho génito-urinário	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
	Tuberculose dos gânglios linfáticos	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
Tuberculose extrapulmonar	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1	
Tuberculose pulmonar	4	(1,9)	0,09	≥0,1	<1	
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	Astrocitoma	1	(0,5)	0,02	nd	
	Cancro da mama	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
	Cancro da mama in situ	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
	Cancro da próstata	1	(0,5)	0,02	nd	

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao adalimumab	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM		
	Cancro da tireoide	2	(1,0)	0,05	≥0,1	<1
	Carcinoma de células renais	1	(0,5)	0,02	nd	
	Doença de Hodgkins	2	(1,0)	0,05	nd	
	Melanoma maligno in situ	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
	Tumor da tireoide	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
	Tumor de células gigantes da bainha tendinosa	1	(0,5)	0,02	nd	
Perturbações do foro psiquiátrico	Delirium	1	(0,5)	0,02	nd	
	Desorientação	1	(0,5)	0,02	nd	
	Perturbação psicótica	1	(0,5)	0,02	nd	
	Perturbação do sono	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	1	(0,5)	0,02	nd	
	Calor no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Dor no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Edema	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Edema no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Edema periférico	1	(0,5)	0,02	≥1	<10
	Eritema	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Eritema no local de injeção	3	(1,4)	0,07	≥10	
	Erupção cutânea no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Estado gripal	1	(0,5)	0,02	nd	
	Fadiga	4	(1,9)	0,09	nd	
	Fármaco ineficaz	2	(1,0)	0,05	nd	
	Inflamação no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
	Mal-estar geral	1	(0,5)	0,02	nd	
	Morte	1	(0,5)	0,02	nd	
	Morte súbita	1	(0,5)	0,02	nd	
	Pápula no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥10	
	Pirexia	7	(3,4)	0,16	nd	
	Prurido no local de injeção	2	(1,0)	0,05	≥10	
	Sede	1	(0,5)	0,02	nd	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	Ameaça de trabalho de parto	1	(0,5)	0,02	nd	
	Morte fetal	1	(0,5)	0,02	nd	
	Oligoidrâmnios	1	(0,5)	0,02	nd	
	Restrição do crescimento fetal	1	(0,5)	0,02	nd	
Total		207	(100,0)			

¹(%): Percentagem de cada suspeita de RAM do total daquelas notificadas espontaneamente ao medicamento.

²NE: Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido RAM, com base no número de RAM notificadas espontaneamente e no número estimado de doentes (ver Tabela 26) tratados diariamente com o medicamento.

nd: não definido no RCM.

* Prevalência calculada no RCM a partir dos dados de notificações espontâneas.

Das 139 RAM diferentes, 65 (46,8%) tiveram prevalência inferior à esperada de acordo com o RCM do adalimumab. Em 66 casos (47,5%) não foi possível estabelecer uma comparação, porque a prevalência das RAM não foi esclarecida pelo RCM do medicamento suspeito.

“Angioedema”, “Síndrome de Stevens-Johnson”, “lúpus eritematoso sistémico”, “reação anafilática”, “esclerose múltipla”, “desmielinização”, “fibrose pulmonar”, “tuberculose” são RAM descritas no RCM do adalimumab como raras. É ainda esclarecido que a prevalência destas RAM foi calculada a partir de dados de notificação espontânea. A percentagem estimada de doentes tratados com adalimumab em que poderá ter ocorrido

4. Resultados

uma destas 8 RAM (5,8%) foi concordante com os respectivos intervalos de prevalência descritos no RCM.

4.4.3. Etanercept

Na Tabela 29 apresenta-se a estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM ao etanercept, de acordo com os dados da NE, e a comparação com a prevalência de RAM descrita no RCM.

Tabela 29 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do etanercept.

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao etanercept	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM		
		n	l (%)	² NE	RCM	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema	1	(0,5)	0,02	≥0,01	<0,1
	Dermatite exfoliativa	2	(1,0)	0,03	nd	
	Eritema	2	(1,0)	0,03	nd	
	Eritema nodoso	1	(0,5)	0,02	nd	
	Erupção cutânea tóxica	2	(1,0)	0,03	nd	
	Erupção maculopapulosa	1	(0,5)	0,02	nd	
	Mácula	1	(0,5)	0,02	nd	
	Prurido	4	(2,0)	0,07	≥1	<10
	Psoríase	2	(1,0)	0,03	≥0,1	<1
	Psoríase pustulosa	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
	Reação cutânea	1	(0,5)	0,02	nd	
	Rosácea	1	(0,5)	0,02	nd	
	Urticária	3	(1,5)	0,05	≥0,1	<1
	Vitiligo	1	(0,5)	0,02	nd	
Afeções hepatobiliares	Doenças do fígado	1	(0,5)	0,02	≥0,01	<0,1
	Estenose hepática	1	(0,5)	0,02	nd	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artrite reumatoide	1	(0,5)	0,02	nd	
	Espondilite anquilosante	1	(0,5)	0,02	nd	
	Espondiloartropatia	2	(1,0)	0,03	nd	
	Rigidez articular	1	(0,5)	0,02	nd	
Afeções oculares	Acuidade visual diminuída	1	(0,5)	0,02	nd	
	Oftalmoplegia	1	(0,5)	0,02	nd	
	Queratite	1	(0,5)	0,02	nd	
	Visão turva	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças cardíacas	Angina de peito	1	(0,5)	0,02	nd	
	Arritmia supraventricular	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Caquexia	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia	1	(0,5)	0,02	nd	
	Trombocitopenia	1	(0,5)	0,02	≥0,1	<1
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	6	(3,0)	0,10	≥1	<10
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	4	(2,0)	0,07	nd	
	Desmielinização	2	(1,0)	0,03	≥0,01	<0,1
	Esclerose múltipla	1	(0,5)	0,02	≥0,01	<0,1
	Hipoestesia	1	(0,5)	0,02	nd	
	Monoparesia	1	(0,5)	0,02	nd	
	Perda de consciência	1	(0,5)	0,02	nd	
	Pré-síncope	1	(0,5)	0,02	nd	
	Quisto da glândula pineal	1	(0,5)	0,02	nd	
	Tonturas	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Bartholinite	1	(0,5)	0,02	nd	
	Displasia cervical	1	(0,5)	0,02	nd	
	Perturbação menstrual	1	(0,5)	0,02	nd	
Doenças gastrointestinais	Descoloração da língua	1	(0,5)	0,02	nd	
	Diarreia	1	(0,5)	0,02	nd	

4. Resultados

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao etanercept	Frequência da NE	% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM	
	Dor abdominal alta	1 (0,5)	0,02	nd
	Edema da língua	2 (1,0)	0,03	nd
	Náuseas	1 (0,5)	0,02	nd
	Vômito	1 (0,5)	0,02	nd
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Broncospasmo	1 (0,5)	0,02	≥0,01 <0,1
	Disfonia	1 (0,5)	0,02	nd
	Dispneia	1 (0,5)	0,02	nd
	Doenças pulmonares	1 (0,5)	0,02	nd
	Edema faríngeo	1 (0,5)	0,02	nd
	Enfisema	1 (0,5)	0,02	nd
	Inflamação nasal	1 (0,5)	0,02	nd
	Rinite alérgica	1 (0,5)	0,02	nd
	Tosse	1 (0,5)	0,02	nd
	Tosse produtiva	1 (0,5)	0,02	nd
Exames complementares de diagnóstico	Alaninaminotransferase aumentada	1 (0,5)	0,02	≥0,01 <0,1
	Peso aumentado	1 (0,5)	0,02	nd
	Serologia de papilomavírus humano positiva	1 (0,5)	0,02	nd
	Reação à tuberculina positiva	1 (0,5)	0,02	nd
Infecções e infestações	Transaminases aumentadas	1 (0,5)	0,02	≥0,01 <0,1
	Bronquectasia	1 (0,5)	0,02	nd
	Celulite do local de injeção	1 (0,5)	0,02	≥0,1 <1
	Diverticulite	1 (0,5)	0,02	nd
	Gripe	1 (0,5)	0,02	nd
	Herpes zóster multi-dermatomal	1 (0,5)	0,02	nd
	Hidrosadenite	1 (0,5)	0,02	nd
	Infeção das vias respiratórias	1 (0,5)	0,02	≥10
	Infeção do trato urinário	2 (1,0)	0,03	≥10
	Infeção no local de injeção	1 (0,5)	0,02	nd
	Leishmaníase visceral	1 (0,5)	0,02	nd
	Pneumonia	1 (0,5)	0,02	≥0,1 <1
	Sífilis secundária	1 (0,5)	0,02	nd
	Tuberculose	1 (0,5)	0,02	≥0,01 <0,1
Tuberculose latente	1 (0,5)	0,02	≥0,01 <0,1	
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	Cancro da mama	1 (0,5)	0,02	nd
	Cancro do cólon	1 (0,5)	0,02	nd
	Cancro gástrico	1 (0,5)	0,02	nd
	Carcinoma pavimentocelular	2 (1,0)	0,03	nd
	Hipergamaglobulinemia benigna monoclonal	1 (0,5)	0,02	nd
	Melanoma coroide	1 (0,5)	0,02	nd
	Metástases	1 (0,5)	0,02	nd
	Tumor da bexiga	1 (0,5)	0,02	nd
	Tumor maligno	1 (0,5)	0,02	nd
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	1 (0,5)	0,02	nd
	Nervosismo	1 (0,5)	0,02	nd
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios	2 (1,0)	0,03	nd
	Astenia	2 (1,0)	0,03	nd
	Ausência de resposta terapêutica	2 (1,0)	0,03	nd
	Calor no local da injeção	3 (1,5)	0,05	≥10
	Dor	1 (0,5)	0,02	≥10
	Dor no local de injeção	7 (3,5)	0,12	≥10
	Dor torácica	1 (0,5)	0,02	nd
	Edema generalizado	1 (0,5)	0,02	nd
	Edema localizado	1 (0,5)	0,02	≥10
	Edema no local de injeção	3 (1,5)	0,05	≥10
	Eritema no local de injeção	16 (8,0)	0,27	≥10
	Fármaco ineficaz	5 (2,5)	0,09	nd
	Hematoma no local de injeção	1 (0,5)	0,02	≥10
	Hemorragia no local de injeção	1 (0,5)	0,02	≥10
Hipersensibilidade no local de injeção	1 (0,5)	0,02	≥10	

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao etanercept	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM	
	Induração no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥10
	Inflamação	1	(0,5)	0,02	≥10
	Inflamação no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥10
	Lesão no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥10
	Mácula no local de injeção	3	(1,5)	0,05	nd
	Mal-estar geral	2	(1,0)	0,03	nd
	Pápula no local de injeção	1	(0,5)	0,02	nd
	Pirexia	2	(1,0)	0,03	≥1 <10
	Problema de qualidade do produto	2	(1,0)	0,03	nd
	Prurido no local de injeção	13	(6,5)	0,22	≥10
	Quadro patológico agravado	2	(1,0)	0,03	nd
	Reação no local da injeção	3	(1,5)	0,05	≥10
	Sensação de calor	4	(2,0)	0,07	nd
	Tumefação	1	(0,5)	0,02	≥10
	Tumefação do local de injeção	4	(2,0)	0,07	≥10
	Urticária no local de injeção	1	(0,5)	0,02	≥0,1 <1
Total		199	(100,0)		

¹(%): Percentagem de cada suspeita de RAM do total daquelas notificadas espontaneamente ao medicamento.

²NE: Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido RAM, com base no número de RAM notificadas espontaneamente e no número estimado de doentes (ver Tabela 25) tratados diariamente com o medicamento.

nd: não definido no RCM.

Foram notificadas 119 suspeitas de RAM diferentes ao etanercept. A estimativa da prevalência de 29 (24,4%) destas foi inferior à prevalência que estava descrita no RCM. Em 81 casos (68,1%) não foi possível estabelecer uma comparação, porque a prevalência das RAM não é esclarecida pelo RCM do medicamento suspeito.

No RCM do etanercept, “desmielinização”, “doenças do fígado”, “esclerose múltipla”, “angioedema” “brôncoespasmo”, “alaninaminotransferase aumentada”, “transaminases aumentadas”, “tuberculose” e “tuberculose latente” estavam descritas como RAM raras. A prevalência estimada a partir dos dados da notificação espontânea para cada uma destas 9 RAM foi coincidente com a descrição no RCM do etanercept.

4. Resultados

4.4.4. Golimumab

Na Tabela 30 apresenta-se a estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM ao golimumab, de acordo com os dados da NE, e a comparação com a prevalência de RAM descrita no RCM.

Tabela 30 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do golimumab.

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao golimumab	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM	
		n	¹ (%)	² NE	RCM
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artropatia	1	(4,0)	0,30	nd
	Dor musculoesquelética	1	(4,0)	0,30	nd
	Espondiloartropatia	2	(8,0)	0,61	nd
	Mialgia	1	(4,0)	0,30	nd
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	1	(4,0)	0,30	≥1 <10
	Trombocitose	1	(4,0)	0,30	nd
Doenças do sistema nervoso	Desmielinização	2	(8,0)	0,61	≥0,1 <1
	Epilepsia	1	(4,0)	0,30	nd
	Monoparesia	1	(4,0)	0,30	nd
Infeções e infestações	Acne pustulosa	1	(4,0)	0,30	nd
	Erupção pustulosa	1	(4,0)	0,30	nd
	Infeção da orelha	1	(4,0)	0,30	nd
	Tuberculose disseminada	1	(4,0)	0,30	≥0,1 <1
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Linfoma	1	(4,0)	0,30	≥0,01 <0,1
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	1	(4,0)	0,30	≥1 <10
	Fadiga	1	(4,0)	0,30	nd
	Fármaco ineficaz	3	(12,0)	0,91	nd
	Mal-estar torácico	1	(4,0)	0,30	≥1 <10
	Reação imediata após uma injeção	1	(4,0)	0,30	≥1 <10
	Sensação anormal	1	(4,0)	0,30	nd
Vasculopatias	Hipertensão	1	(4,0)	0,30	≥1 <10
Total		25	(100,0)		

¹(%): Percentagem de cada suspeita de RAM do total daquelas notificadas espontaneamente ao medicamento.

²NE: Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido RAM, com base no número de RAM notificadas espontaneamente e no número estimado de doentes (ver Tabela 25) tratados diariamente com o medicamento.

ND: não definido no RCM.

Foram identificadas 21 suspeitas de RAM diferentes, das quais 5 (23,8%) tiveram prevalência inferior à esperada e 13 (61,9%) cuja prevalência não está descrita no RCM.

No RCM do golimumab estava descrito que “desmielinização”, e “tuberculose disseminada” são RAM pouco frequentes. “Linfoma” está descrito como RAM rara. Os dados da notificação espontânea foram concordantes com os descritos no RCM do golimumab quanto à prevalência de “desmielinização”, e “tuberculose disseminada”, mas indicaram que a proporção de doentes em que terá ocorrido “linfoma” foi superior àquela descrita no RCM do medicamento suspeito.

4.4.5. Infliximab

Na Tabela 31 apresenta-se a estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM ao infliximab, de acordo com os dados da NE, e a comparação com a prevalência de RAM descrita no RCM.

Tabela 31 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do infliximab.

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao infliximab	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM	
		n	¹ (%)	² NE	RCM
Afeções do ouvido e do labirinto	Deficiência auditiva	1	(0,2)	0,01	nd
	Hipoacusia	1	(0,2)	0,01	nd
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	2	(0,3)	0,02	≥1 <10
	Angioedema	2	(0,3)	0,02	nd
	Distrofia ungueal	1	(0,2)	0,01	nd
	Eczema	1	(0,2)	0,01	≥1 <10
	Eritema	23	(3,9)	0,18	nd
	Eritema generalizado	1	(0,2)	0,01	nd
	Erupção cutânea	13	(2,2)	0,11	≥1 <10
	Erupção cutânea generalizada	1	(0,2)	0,01	≥1 <10
	Erupção cutânea tóxica	3	(0,5)	0,02	nd
	Erupção maculopapulosa	1	(0,2)	0,01	nd
	Lesão da pele	1	(0,2)	0,01	≥1 <10
	Nódulo subcutâneo	1	(0,2)	0,01	nd
	Pápula	2	(0,3)	0,02	nd
	Pitiríase	1	(0,2)	0,01	nd
	Prurido	4	(0,7)	0,03	≥1 <10
	Prurido generalizado	1	(0,2)	0,01	≥1 <10
	Psoríase	10	(1,7)	0,08	≥1 <10
	Psoríase eritrodérmica	1	(0,2)	0,01	≥1 <10
Psoríase pustulosa	2	(0,3)	0,02	≥1 <10	
Reação cutânea	1	(0,2)	0,01	≥1 <10	
Urticária	4	(0,7)	0,03	≥1 <10	
Afeções hepatobiliares	Colecistite	1	(0,2)	0,01	≥0,1 <1
	Hepatite autoimune	2	(0,3)	0,02	≥0,01 <0,1
	Hepatomegalia	2	(0,3)	0,02	nd
	Hepatotoxicidade	1	(0,2)	0,01	nd
	Litíase biliar	1	(0,2)	0,01	nd
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Anomalia muscular	1	(0,2)	0,01	nd
	Artralgia	5	(0,9)	0,03	≥1 <10
	Artrite reumatoide	1	(0,2)	0,01	nd
	Artropatia psoriática	1	(0,2)	0,01	nd
	Diminuição de mobilidade	1	(0,2)	0,01	nd
	Dores nas extremidades	2	(0,3)	0,02	nd
	Dorsalgia	3	(0,5)	0,02	≥1 <10
	Espasmos musculares	3	(0,5)	0,02	nd
	Fístula	1	(0,2)	0,01	nd
	Fraqueza muscular	1	(0,2)	0,01	≥1 <10
	Mialgia	4	(0,7)	0,03	≥1 <10
	Osteoartrite	1	(0,2)	0,01	nd
	Osteoporose	1	(0,2)	0,01	nd
	Poliartrite	1	(0,2)	0,01	nd
	Protrusão do disco intervertebral	1	(0,2)	0,01	nd
	Rigidez muscular	1	(0,2)	0,01	nd
	Síndrome do tipo Lupus	2	(0,3)	0,02	≥0,1 <1
	Tumefação articular	2	(0,3)	0,02	nd
Afeções oculares	Acuidade visual diminuída	1	(0,2)	0,01	≥0,1 <1
	Cataratas	1	(0,2)	0,01	nd

4. Resultados

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao infliximab	Frequência da NE	% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM		
	Descolamento da retina	1 (0,2)	0,01	nd	
	Dor ocular	1 (0,2)	0,01	nd	
	Edema palpebral	1 (0,2)	0,01	nd	
	Edema periorbitário	1 (0,2)	0,01	≥0,1	<1
	Hipersecreção lacrimal	1 (0,2)	0,01	nd	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Armazenamento incorreto de fármacos	1 (0,2)	0,01	nd	
	Baixa qualidade do medicamento administrado	4 (0,7)	0,03	nd	
	Exposição materna antes da gravidez	2 (0,3)	0,02	nd	
	Exposição materna durante a gravidez	1 (0,2)	0,01	nd	
Doenças cardíacas	Cianose	3 (0,5)	0,02	≥0,1	<0,1
	Palpitações	1 (0,2)	0,01	≥1	<10
	Paragem cardiorrespiratória	1 (0,2)	0,01	nd	
	Taquicardia	5 (0,9)	0,04	≥1	<10
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus tipo II	1 (0,2)	0,01	nd	
	Ganho anormal de peso	1 (0,2)	0,01	nd	
	Malnutrição	1 (0,2)	0,01	nd	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	2 (0,3)	0,02	≥1	<10
	Esplenomegalia	2 (0,3)	0,02	nd	
	Leucocitose	1 (0,2)	0,01	nd	
	Leucopenia	1 (0,2)	0,01	≥1	<10
	Linfadenopatia	1 (0,2)	0,01	≥1	<10
	Pancitopenia	2 (0,3)	0,02	≥0,1	<0,1
	Trombocitopenia	2 (0,3)	0,02	≥0,1	<1
	Trombocitose	1 (0,2)	0,01	nd	
Doenças do sistema imunitário	Amiloidose secundária	2 (0,3)	0,02	nd	
	Choque anafilático	2 (0,3)	0,02	≥0,1	<0,1
	Doença do soro	2 (0,3)	0,02	≥0,1	<1
	Hipersensibilidade	18 (3,1)	0,14	nd	
	Reação anafilática	4 (0,7)	0,03	≥0,1	<1
	Reação de hipersensibilidade tipo IV	4 (0,7)	0,03	nd	
	Sarcoidose	1 (0,2)	0,01	≥0,1	<0,1
Doenças do sistema nervoso	Acidente cerebrovascular	1 (0,2)	0,01	nd	
	Acidente isquémico transitório	2 (0,3)	0,02	nd	
	Ataxia	1 (0,2)	0,01	nd	
	Cefaleia	4 (0,7)	0,03	≥10	
	Convulsão	1 (0,2)	0,01	≥0,1	<1
	Desmielinização	1 (0,2)	0,01	≥0,1	<0,1
	Enxaqueca	1 (0,2)	0,01	nd	
	Epilepsia	1 (0,2)	0,01	nd	
	Hipocinesia	1 (0,2)	0,01	nd	
	Parestesia	4 (0,7)	0,03	≥1	<10
	Pré-síncope	1 (0,2)	0,01	nd	
	Tonturas	3 (0,5)	0,02	≥1	<10
Tremor	5 (0,9)	0,04	nd		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Prurido genital	1 (0,2)	0,01	nd	
Doenças gastrointestinais	Colite ulcerosa	4 (0,7)	0,03	nd	
	Diarreia	1 (0,2)	0,01	≥1	<10
	Doença de Crohn	4 (0,7)	0,03	nd	
	Dor abdominal	1 (0,2)	0,01	≥10	
	Edema labial	3 (0,5)	0,02	nd	
	Estenose do intestino delgado	1 (0,2)	0,01	≥0,1	<1
	Fístula intestinal	1 (0,2)	0,01	nd	
	Hipoestesia oral	1 (0,2)	0,01	nd	
	Inflamação de bolsa intestinal pós-anastomótica	1 (0,2)	0,01	nd	
	Náuseas	4 (0,7)	0,03	≥10	
	Obstrução do intestino delgado	1 (0,2)	0,01	≥0,1	<1
	Obstrução intestinal	1 (0,2)	0,01	≥0,1	<1
	Pancreatite aguda	1 (0,2)	0,01	≥0,1	<1
	Tumefação labial	1 (0,2)	0,01	nd	

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao infliximab	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM		
	Vômito	3	(0,5)	0,02	nd	
Doenças renais e urinárias	Anúria	1	(0,2)	0,01	nd	
	Compromisso renal	1	(0,2)	0,01	nd	
	Glomerulonefrite rapidamente progressiva	1	(0,2)	0,01	nd	
	Hematúria	1	(0,2)	0,01	nd	
	Insuficiência renal aguda	1	(0,2)	0,01	nd	
	Insuficiência renal crónica	1	(0,2)	0,01	nd	
	Necrose tubular renal	1	(0,2)	0,01	nd	
	Nefropatia de IgA	1	(0,2)	0,01	nd	
	Oligúria	1	(0,2)	0,01	nd	
	Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Alveolite alérgica	1	(0,2)	0,01	nd
Aperto da garganta		4	(0,7)	0,03	nd	
Broncospasmo		2	(0,3)	0,02	≥0,1 <1	
Derrame pleural		2	(0,3)	0,02	≥0,1 <1	
Dispneia		32	(5,5)	0,26	≥1 <10	
Doença pulmonar intersticial		1	(0,2)	0,01	≥0,01 <0,1	
Edema da laringe		2	(0,3)	0,02	nd	
Embolia pulmonar		1	(0,2)	0,01	nd	
Estridor		2	(0,3)	0,02	nd	
Fibrose pulmonar		1	(0,2)	0,01	≥0,01 <0,1	
Hipoxia		2	(0,3)	0,02	nd	
Infiltração pulmonar		1	(0,2)	0,01	nd	
Insuficiência respiratória		1	(0,2)	0,01	nd	
Perturbação respiratória		1	(0,2)	0,01	nd	
Pneumonia de organização		1	(0,2)	0,01	nd	
Rinorreia		1	(0,2)	0,01	nd	
Taquipneia		1	(0,2)	0,01	nd	
Tosse		3	(0,5)	0,02	nd	
Exames complementares de diagnóstico		Anticorpo farmacoespecífico presente	1	(0,2)	0,01	nd
		Anticorpos antifosfolípido	1	(0,2)	0,01	nd
	Anticorpos neutralizantes	1	(0,2)	0,01	nd	
	Auto-anticorpo positivo	1	(0,2)	0,01	≥0,1 <1	
	Colesterolemia aumentada	1	(0,2)	0,01	nd	
	Creatinemia aumentada	2	(0,3)	0,02	nd	
	Enzima hepática aumentada	1	(0,2)	0,01	≥1 <10	
	Fósforo no sangue aumentado	1	(0,2)	0,01	nd	
	Hemoglobina glicosilada aumentada	1	(0,2)	0,01	nd	
	Lípidos anormais	1	(0,2)	0,01	nd	
	Peso aumentado	1	(0,2)	0,01	nd	
	Reação à tuberculina positiva	3	(0,5)	0,02	nd	
	Saturação de oxigénio diminuída	3	(0,5)	0,02	≥0,01 <0,1	
	Tensão arterial aumentada	3	(0,5)	0,02	≥1 <10	
	Teste de Staphylococcus resistente a antibiótico	1	(0,2)	0,01	nd	
	Teste do vírus Epstein-Barr positivo	1	(0,2)	0,01	nd	
	Transaminases aumentadas	3	(0,5)	0,02	≥1 <10	
	Ureia no sangue aumentada	1	(0,2)	0,01	nd	
	Velocidade de sedimentação eritrocítica aumentada	1	(0,2)	0,01	nd	
	Infecções e infestações	Abcesso	1	(0,2)	0,01	≥1 <10
Abcesso anal		1	(0,2)	0,01	nd	
Abcesso dentário		2	(0,3)	0,02	nd	
Abcesso do pulmão		1	(0,2)	0,01	nd	
Abcesso perirretal		1	(0,2)	0,01	nd	
Abcesso subdiafragmático		1	(0,2)	0,01	nd	
Apendicite		1	(0,2)	0,01	nd	
Candidíase		1	(0,2)	0,01	≥0,1 <1	
Candidíase oral		1	(0,2)	0,01	nd	
Choque séptico		1	(0,2)	0,01	nd	
Corrimento purulento		1	(0,2)	0,01	nd	
Discos intervertebrais		1	(0,2)	0,01	nd	

4. Resultados

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao infliximab	Frequência da NE	% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM	
	Esofagite herpética	1 (0,2)	0,01	nd
	Faringite	1 (0,2)	0,01	nd
	Foliculite	2 (0,3)	0,02	nd
	Hematoma infetado	1 (0,2)	0,01	nd
	Herpes oral	3 (0,5)	0,02	nd
	Herpes zóster	3 (0,5)	0,02	nd
	Impetigo	1 (0,2)	0,01	nd
	Infeção	1 (0,2)	0,01	≥10
	Infeção bacteriana	1 (0,2)	0,01	≥1 <10
	Infeção das vias respiratórias	3 (0,5)	0,02	≥10
	Infeção das vias respiratórias superiores	1 (0,2)	0,01	≥10
	Infeção estafilocócica	3 (0,5)	0,02	nd
	Infeção micobacteriana	1 (0,2)	0,01	nd
	Infeção micobacteriana atípica	1 (0,2)	0,01	nd
	Infeção por complexo mycobacterium avium	1 (0,2)	0,01	nd
	Infeção por fusarium	1 (0,2)	0,01	nd
	Infeção por vírus Epstein-Barr	1 (0,2)	0,01	nd
	Infeção pulmonar	1 (0,2)	0,01	≥1 <10
	Inflamação do tecido celular	1 (0,2)	0,01	nd
	Influenza H1N1	1 (0,2)	0,01	nd
	Listeriose	1 (0,2)	0,01	≥0,1 <0,1
	Meningite	2 (0,3)	0,02	≥0,1 <0,1
	Meningite herpética	1 (0,2)	0,01	nd
	Micose sistémica	1 (0,2)	0,01	nd
	Otitis externa	1 (0,2)	0,01	nd
	Pneumonia	7 (1,2)	0,06	≥1 <10
	Pneumonia a legionela	1 (0,2)	0,01	nd
	Pneumonia a Pneumocystis jiroveci	2 (0,3)	0,02	≥0,1 <0,1
	Pneumonia primária atípica	1 (0,2)	0,01	nd
	Sepsia por cândida	1 (0,2)	0,01	nd
	Tuberculose	4 (0,7)	0,03	≥0,1 <1
	Tuberculose disseminada	3 (0,5)	0,02	nd
	Tuberculose pulmonar	1 (0,2)	0,01	nd
	Varicela	1 (0,2)	0,01	nd
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	Afeção linfoproliferativa pós-transplante	1 (0,2)	0,01	nd
	Cancro da mama	1 (0,2)	0,01	nd
	Cancro da próstata	1 (0,2)	0,01	nd
	Cancro do cólon	1 (0,2)	0,01	nd
	Cancro do ovário	1 (0,2)	0,01	nd
	Carcinoma do intestino delgado	1 (0,2)	0,01	nd
	Carcinoma neuroendócrino da pele	1 (0,2)	0,01	nd
	Doença de Hodgkins	1 (0,2)	0,01	≥0,1 <0,1
	Hipergamaglobulinemia benigna monoclonal	1 (0,2)	0,01	nd
	Linfoma	1 (0,2)	0,01	≥0,1 <0,1
	Linfoma dos linfócitos B	1 (0,2)	0,01	nd
	Linfoma maligno difuso com grandes células B	2 (0,3)	0,02	nd
	Metástases no fígado	1 (0,2)	0,01	nd
	Neoplasma gástrico	1 (0,2)	0,01	nd
	Quisto dermoide	1 (0,2)	0,01	nd
	Tumor da mama	4 (0,7)	0,03	nd
	Tumor maligno	1 (0,2)	0,01	nd
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação	1 (0,2)	0,01	≥0,1 <1
	Ansiedade	2 (0,3)	0,02	nd
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios	3 (0,5)	0,02	≥1 <10
	Astenia	1 (0,2)	0,01	nd
	Atrofia	1 (0,2)	0,01	nd
	Dor torácica	16 (2,7)	0,13	≥1 <10
	Edema	2 (0,3)	0,02	≥1 <10
	Edema facial	3 (0,5)	0,02	nd
Edema periférico	5 (0,9)	0,04	nd	

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao infliximab	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM	
	Eritema no local de injeção	1	(0,2)	0,01	nd
	Fadiga	4	(0,7)	0,03	≥1 <10
	Fármaco ineficaz	11	(1,9)	0,09	nd
	Fármaco não eficaz para indicação não aprovada	2	(0,3)	0,02	nd
	Hipotermia	1	(0,2)	0,01	nd
	Intolerância a medicamentos	1	(0,2)	0,01	nd
	Mal-estar geral	3	(0,5)	0,02	≥ 10
	Mal-estar torácico	1	(0,2)	0,01	nd
	Morte	3	(0,5)	0,02	nd
	Nódulo	1	(0,2)	0,01	nd
	Pirexia	6	(1,0)	0,05	≥1 <10
	Quisto	1	(0,2)	0,01	nd
	Reação associada a infusão intravenosa	45	(7,7)	0,36	≥ 10
	Reação no local da aplicação	1	(0,2)	0,01	≥ 10
	Resistência ao medicamento	1	(0,2)	0,01	nd
	Resposta terapêutica diminuída	4	(0,7)	0,03	nd
	Resposta terapêutica inesperada	1	(0,2)	0,01	nd
	Sensação de calor	3	(0,5)	0,02	≥1 <10
	Sensação de frio	1	(0,2)	0,01	nd
	Úlcera	1	(0,2)	0,01	nd
Procedimentos cirúrgicos e médicos	Artroplastia do joelho	1	(0,2)	0,01	nd
	Cirurgia	2	(0,3)	0,02	nd
	Correção de fístula	1	(0,2)	0,01	nd
	Extração dentária	1	(0,2)	0,01	nd
Vasculopatias	Afrontamento	3	(0,5)	0,02	≥1 <10
	Crise hipertensiva	1	(0,2)	0,01	nd
	Flebotrombose	1	(0,2)	0,01	≥0,1 <1
	Hipertensão	5	(0,9)	0,04	≥1 <10
	Hipotensão	11	(1,9)	0,09	≥1 <10
	Palidez	2	(0,3)	0,02	nd
	Trombose de veia profunda	1	(0,2)	0,01	nd
Total		586	(100,0)		

¹(%): Percentagem de cada suspeita de RAM do total daquelas notificadas espontaneamente ao medicamento.

²NE: Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido RAM, com base no número de RAM notificadas espontaneamente e no número estimado de doentes (ver Tabela 25) tratados diariamente com o medicamento.

nd: não definido no RCM.

Das 257 suspeitas de RAM diferentes notificadas ao infliximab, 69 (26,8%) tiveram estimativa de prevalência inferior àquela esperada de acordo com o RCM do medicamento. Em 174 casos (67,7%) não foi possível estabelecer uma comparação, porque a prevalência das RAM não é esclarecida pelo RCM do medicamento suspeito.

“Hepatite autoimune”, “cianose”, “pancitopenia”, “choque anafilático”, “sarcoidose”, “desmielinização”, “doença pulmonar intersticial”, “fibrose pulmonar”, “saturação de oxigénio diminuída”, “listeriose”, “meningite”, “pneumonia a *Pneumocystis jiroveci*”, “doença de Hodgkins” e “linfoma” são as catorze RAM cuja estimativa de prevalência esteve de acordo com a descrita no RCM do infliximab. Todas elas estão descritas como raras.

4. Resultados

4.4.6. Tocilizumab

Na Tabela 32 apresenta-se a estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM ao tocilizumab, de acordo com os dados da NE, e a comparação com a prevalência de RAM descrita no RCM.

Tabela 32 – Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM: dados da notificação espontânea e do RCM do tocilizumab.

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao infliximab	Frequência da NE		% de doentes em que poderá ter ocorrido suspeitas de RAM	
		n	¹ (%)	² NE	RCM
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite alérgica	1	(11,1)	10	nd
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia	1	(11,1)	10	≥1 <10
Doenças gastrointestinais	Perfuração gástrica	1	(11,1)	10	≥0,1 <1
Infecções e infestações	Abcesso	1	(11,1)	10	nd
	Infeção bacteriana anorretal	1	(11,1)	10	nd
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	Cancro do cólon	1	(11,1)	10	nd
	Lentigo maligno estágio não especificado	1	(11,1)	10	nd
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fármaco ineficaz	1	(11,1)	10	nd
Vasculopatias	Enfarte	1	(11,1)	10	nd
Total		9	(100,0)		

¹(%): Percentagem de cada suspeita de RAM do total daquelas notificadas espontaneamente ao medicamento.

²NE: Estimativa da percentagem de doentes em que poderá ter ocorrido RAM, com base no número de RAM notificadas espontaneamente e no número estimado de doentes (ver Tabela 26) tratados diariamente com o medicamento.
nd: não definido no RCM.

Das nove suspeitas de RAM notificadas ao tocilizumab, sete (77,8%) não puderam ser objeto de comparação porque a prevalência não foi esclarecida pelo RCM do medicamento suspeito.

“Leucopenia” e “perfuração gástrica” foram as duas suspeitas de RAM (22,2%) cuja prevalência de notificação foi superior à esperada. No RCM do tocilizumab, “leucopenia” está descrita como frequente e a “perfuração gástrica” como pouco frequente.

5. Discussão

Identificação dos medicamentos biológicos

De acordo com os resultados deste estudo, existiam 164 medicamentos biológicos aprovados para comercialização pela EMA. As vacinas virais, os imunoestimulantes e os imunossuppressores representaram os três maiores grupos daqueles medicamentos. A maioria (63,4%) dos medicamentos biológicos está sujeita a receita médica especial, ou seja, a sua utilização deva ser reservada a meios especializados devido às suas características farmacológicas, à novidade dos medicamentos, por razões de saúde pública, por se destinarem a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em estabelecimentos diferenciados ou por a sua utilização ser suscetível de causar eventos adversos muito graves.³⁴ A imunogenicidade é um problema primário de segurança decorrente da utilização de medicamentos biológicos.⁴⁵ O risco aumentado de aplasia eritroide pura em doentes tratados com epoetina recombinante humana e o risco aumentado de infeções graves e de doenças malignas decorrentes da terapia com anticorpos inibidores do TNF- α em doentes com artrite reumatoide representam exemplos de eventos adversos muito graves decorrentes da utilização de medicamentos biológicos.^{46,47} Os resultados deste estudo demonstraram que a maioria dos medicamentos biológicos estava sujeita a restrições de utilização, o que poderá estar relacionado com a existência do conhecimento prévio de iatrogenia grave associada àqueles medicamentos. São, portanto, necessários mais estudos que investiguem a segurança da sua utilização na prática clínica. As bases de dados nacionais e internacionais são fontes de informação importantes.²⁹ Neste estudo, os dados de suspeitas de RAM notificadas a medicamentos biológicos em Portugal foram extraídos da base de dados do INFARMED.

Medicamentos biológicos indicados na artrite reumatoide

Após consulta dos RCM de todos os medicamentos biológicos, foram identificados nove (abatacept, adalimumab, anacinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab e tocilizumab) cujas indicações terapêuticas incluem o tratamento da AR.³⁵⁻⁴³ A associação destes medicamentos a eventos adversos graves, como o risco acrescido de infeção, reações relacionadas com a infusão, doenças malignas, síndrome tipo lúpus, síndromes desmielinizantes, desenvolvimento de anticorpos, psoríase, doença intersticial pulmonar, agravamento de insuficiência cardíaca, entre outros;^{17,48,49} as várias indicações terapêuticas,²²⁻²⁵ que poderão implicar uma maior exposição populacional; e o

5. Discussão

facto da maioria dos eventos adversos associados a estes medicamentos parecer ser independente do diagnóstico subjacente para o qual o medicamento é utilizado,¹⁸ foram as razões de estudo dos medicamentos biológicos com indicação terapêutica no tratamento da AR. A inclusão no estudo das NE de suspeitas de RAM independentemente da indicação terapêutica para a qual tivesse sido utilizado o medicamento biológico contribuiu para a identificação de suspeitas de RAM raras. Por outro lado, uma vez que a descrição da prevalência das RAM nos RCM não está discriminada por indicação terapêutica, a exclusão de notificações espontâneas poderia levar à estimativa por defeito da prevalência de uma determinada RAM e por consequência a uma comparação incorreta com os dados descritos nos RCM.

Consumo em Portugal dos medicamentos biológicos indicados na artrite reumatoide

De todos os medicamentos biológicos, o infliximab foi o mais consumido em todos os anos do estudo. O etanercept e o adalimumab foram o segundo e o terceiro medicamento mais consumido, respetivamente. De acordo com a *Merck Sharp & Dohme*[®], o golimumab começou a ser comercializado em Portugal em Outubro de 2010. Ainda assim, este medicamento foi o quarto mais consumido, seguido do abatacept e tocilizumab que tiveram ambos um consumo residual.

O anacinra e o certolizumab pegol não foram consumidos em Portugal. Podem existir algumas razões para a não utilização destes dois medicamentos. Os resultados de duas meta-análises mostraram que o anacinra é menos eficaz que os restantes medicamentos biológicos no tratamento de doentes com AR.^{50,51} Por outro lado, parece existir um risco acrescido para o desenvolvimento de infeções graves associado à utilização do anacinra.²¹ O certolizumab pegol, por sua vez, foi associado a um risco acrescido de ocorrência de eventos adversos graves.⁵² Além disso, este medicamento foi associado a um risco acrescido de infeções quando comparado com os outros medicamentos biológicos.¹⁸

O rituximab foi excluído desta análise porque a OMS não estabeleceu um valor de DDD para este medicamento. O titular de AIM confirmou que esse valor nunca foi estabelecido para o medicamento em causa.

Caracterização das suspeitas de reações adversas a medicamentos biológicos indicados na artrite reumatoide

Em Portugal, entre 2009 e 2011, o SNF recebeu 6877 casos de suspeitas de RAM.⁵³ Os medicamentos biológicos, incluídos neste estudo, foram objeto de notificação espontânea

em aproximadamente 6,6% dos casos reportados de iatrogenia medicamentosa em Portugal. Só o infliximab foi considerado medicamento suspeito em aproximadamente 2,7% de todas as notificações espontâneas recebidas pelo SNF durante os últimos 3 anos. O anacinra e o certolizumab pegol não foram consumidos em Portugal e por isso não foram objeto de qualquer notificação espontânea.

A indicação terapêutica dos medicamentos biológicos foi desconhecida em 174 NE. A informação clínica do doente é um dado importante para a avaliação adequada da relação de causalidade entre um evento adverso e um medicamento suspeito.⁵⁴ Como tal, as autoridades reguladoras deveriam assegurar que a informação contida nas notificações espontâneas é suficiente para a avaliação correta dos casos e para a fundamentação de tomada de decisões clínicas e/ou regulamentares.^{54,55} A AR, seguida da doença de Crohn e da espondilite anquilosante foram as indicações terapêuticas mais frequentes do grupo dos medicamentos biológicos. À exceção do infliximab, que na maioria dos casos (85,5%) tinha indicação terapêutica desconhecida, todos os medicamentos tinham como indicação terapêutica mais frequente o tratamento da AR.

No total foram contabilizadas 1202 suspeitas de RAM incluídas nas 451 NE recebidas pelo SNF. O infliximab foi associado a aproximadamente metade (48,8%) de todas as suspeitas de RAM. Depois do infliximab, o adalimumab, o etanercept e o rituximab foram os medicamentos associados a um maior número de suspeitas de RAM. O golimumab e o tocilizumab foram objeto de notificação de uma pequena percentagem de reações adversas, no entanto toda ela foi considerada grave. À exceção do abatacept que foi associado a apenas 3 suspeitas de RAM não graves, o etanercept foi medicamento associado à maior proporção (33,2%) de RAM não graves.

Noventa por cento das reações adversas notificadas ao conjunto dos medicamentos biológicos foi grave. De acordo com os resultados de um estudo anterior, 42,8% das suspeitas de RAM enviadas por profissionais de saúde à Unidade de Farmacovigilância do Centro de Portugal era grave.⁵⁶ No ano de 2010, 75% dos casos recebidos pelo SNF foram considerados graves.⁵⁷ Este resultado sugere que a proporção de reações adversas graves notificadas é maior no caso dos medicamentos biológicos comparativamente ao total dos medicamentos. A frequente utilização dos medicamentos biológicos para o tratamento de doenças severas e/ou que constituem risco de vida,⁵ pode contribuir para a notificação de um maior número de reações adversas graves.¹⁴ Nos EUA, por exemplo, o número de notificações de eventos adversos graves associados a medicamentos biológicos aumentou 15,8 vezes entre 1998 e 2005.⁵⁸ O infliximab e o etanercept estiveram entre os

5. Discussão

medicamentos suspeitos que mais frequentemente foram associados a eventos adversos graves.⁵⁸

Quando se analisaram as suspeitas de RAM notificadas a todos os medicamentos biológicos, verificou-se que mais de metade (56,1%) estava relacionada com perturbações gerais e alterações no local de administração, infeções e infestações, afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos e a doenças respiratórias, torácicas e do mediastino. Estes resultados estão em linha com as conclusões de uma revisão anterior sobre complicações dermatológicas decorrente da administração dos medicamentos biológicos, e com os resultados de estudos epidemiológicos e de análise de bases de dados que revelaram um risco acrescido de infeções associado a estes medicamentos, particularmente aos inibidores do TNF- α .^{59,60}

O abatacept foi suspeito de ter estado associado a três suspeitas de RAM, todas descritas no RCM do medicamento. Os dados de pós-comercialização sobre a segurança do abatacept são limitados.⁶¹ No entanto, os resultados de uma meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCTs) com abatacept no tratamento da AR indicaram que este medicamento não aumenta o risco de infeções graves em doentes com AR.⁶² As conclusões de uma revisão da Cochrane apontam ainda para um menor risco de eventos adversos graves com abatacept comparativamente aos outros medicamentos biológicos.¹⁸

Mais de metade das suspeitas de RAM notificadas ao adalimumab esteve relacionada com infeções e infestações, perturbações gerais e alterações no local de administração e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos. A pirexia, a tuberculose e a psoríase foram as suspeitas de RAM mais notificadas. O aumento de incidência de infeções graves em doentes tratados com adalimumab foi demonstrado previamente.⁶⁰ Também o risco de tuberculose é maior nos doentes tratados com adalimumab ou infliximab do que nos doentes tratados com etanercept.⁶³ A psoríase está descrita no RCM do adalimumab como sendo frequente e existem também alguns relatos de casos de doentes que desenvolveram ou agravaram lesões psoriáticas após o início do tratamento com o adalimumab.^{36,64,65}

O etanercept esteve maioritariamente associado a perturbações gerais e alterações no local de administração. Eritema, prurido e dor no local de injeção foram as RAM mais frequentes. Os resultados de uma meta-análise que incluiu RCTs de inibidores do TNF- α versus placebo indicaram que a probabilidade de ocorrência de uma reação adversa à injeção era maior nos doentes tratados com etanercept do que no grupo controlo.⁵² Uma revisão anterior concluiu ainda que cerca de 37% dos doentes tratados com etanercept sofrem reações adversas no local da injeção.⁵⁹ A hipersensibilidade ao etanercept e a falta de eficácia do mesmo foram reportadas em seis e em cinco casos, respetivamente. As injeções

repetidas poderiam ter desencadeado a formação de anticorpos ao medicamento e por consequência ter resultado na falha terapêutica do etanercept.^{17,66}

Atualmente não existem dados de pós-comercialização suficientes para a melhor avaliação da segurança do golimumab.¹⁷ Fármaco ineficaz foi a RAM mais frequentemente imputada ao golimumab, seguida de desmielinização. A desmielinização poderá ter resultado da potencial toxicidade que é específica dos inibidores do TNF- α .¹⁹ Dezasseis por cento das suspeitas de RAM ao golimumab estiveram relacionadas com infeções e infestações, sendo que dos inibidores do TNF- α apenas o adalimumab teve uma proporção maior (20,8%) de suspeitas de RAM incluídas naquele SOC. No entanto, as conclusões de uma revisão anterior sugeriram que as taxas de infeção com golimumab são comparáveis às dos outros inibidores TNF- α .⁶¹ Por outro lado, foi notificada apenas uma “reação imediata após uma injeção” de golimumab, sugerindo uma baixa incidência de reações adversas no local de administração, também identificada por um estudo anterior.⁶⁷

As perturbações gerais e alterações no local de administração, as afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, as infeções e infestações e as doenças respiratórias, torácicas e do mediastino representaram os SOC onde se incluíram a maioria das suspeitas de RAM notificada ao infliximab. Como discutido anteriormente, as reações associadas à infusão estão frequentemente associadas aos inibidores do TNF- α . Apesar de as infeções e infestações terem incluído 11,8% de todas as suspeitas de RAM notificadas ao infliximab, uma meta-análise de RCTs com infliximab usado em todas as indicações terapêuticas não indicou um risco acrescido de infeções graves com este medicamento.¹⁸ No entanto, o estudo de Askling *et al.* 2007, observacional de coorte, identificou um risco acrescido de hospitalização por infeção em doentes tratados com inibidores do TNF- α (infliximab, etanercept e adalimumab) comparativamente a doentes sob terapêutica não biológica. No entanto, esse risco só era significativo durante o primeiro ano de tratamento.⁶⁸ Também o estudo observacional prospetivo de Galloway *et al.* 2011 identificou um maior risco de infeção nos doentes tratados com inibidores do TNF- α , comparativamente aos doentes tratados com não biológicos, durante os primeiros 6 meses de tratamento.⁶⁹ As infeções graves mais comuns associadas a estes medicamentos são as infeções respiratórias altas, incluindo a sinusite e a pneumonia, e as infeções do trato urinário.¹⁹ Estas conclusões estão em linha com os resultados da análise das notificações espontâneas reportadas ao infliximab em Portugal, particularmente no caso da pneumonia. Foram ainda reportados dois casos de Pneumonia a *Pneumocystis jiroveci*. A associação do infliximab a esta infeção foi também

5. Discussão

anteriormente identificada pelo sistema de notificação espontânea da *Food and Drug Administration* (FDA), nos EUA.⁷⁰

Oito casos de infeções tuberculosas (quatro casos de tuberculose, três casos de tuberculose disseminada e um de tuberculose pulmonar) foram notificados ao infliximab. O adalimumab esteve mais vezes associado a infeções tuberculosas (seis casos de tuberculose, um de tuberculose do aparelho génito-urinário, um de tuberculose dos gânglios linfáticos, um de tuberculose extrapulmonar e quatro de tuberculose pulmonar). Com o etanercept registou-se um caso de tuberculose e outro caso de tuberculose latente e com o golimumab um caso de tuberculose disseminada. Estes resultados estão de acordo com as conclusões da análise das notificações espontâneas reportadas à FDA que indicaram um risco acrescido de tuberculose nos doentes tratados com infliximab comparativamente aqueles tratados com etanercept.⁷¹ Um estudo de coorte na Suécia concluiu que os doentes tratados com inibidores do TNF- α (infliximab ou etanercept) apresentam um risco acrescido de tuberculose, e a análise da base de dados espanhola BIOBADASER identificou um risco acrescido de tuberculose nos doentes tratados com infliximab.^{72,73} O estudo prospetivo de três anos de Tubach *et al.* 2007 indicou que o risco de tuberculose é superior nos doentes tratados com infliximab ou adalimumab comparativamente aqueles tratados com etanercept.⁶³ A presença de tuberculose latente deve ser investigada em doentes candidatos a serem tratados com inibidores do TNF- α .¹⁹

Comparativamente aos outros medicamentos biológicos, o rituximab esteve associado a uma maior proporção de suspeitas de RAM relacionadas com doenças do sangue e do sistema linfático, destacando-se a leucopenia e a neutropenia febril. A neutropenia foi anteriormente identificada em doentes com doenças reumáticas tratados com rituximab.⁷⁴ A leucoencefalopatia multifocal progressiva foi a infeção mais frequentemente notificada. Esta doença desmielinizante é causada pela reativação do poliomavírus JC e tem uma alta taxa de mortalidade.¹⁹ A doença ocorre normalmente em doentes imunodeprimidos, particularmente naqueles com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Uma revisão de Carson *et al.* 2009 identificou 57 casos desta doença em doentes não infetados pelo VIH.⁷⁵ No entanto não existem dados que indiquem quais os doentes com doenças autoimunes que apresentam maior risco de desenvolver a doença.¹⁹

A distribuição das suspeitas de RAM notificadas ao tocilizumab foi uniforme. Ainda assim, foram reportadas duas suspeitas de RAM (abcesso e infeção bacteriana anorretal) relacionadas com infeções e infestações e duas outras (cancro do cólon e lentigo maligno estágio não especificado) relacionadas com neoplasias benignas malignas e não especificadas. Apesar destes resultados, Singh *et al.* numa meta-análise e revisão Cochrane de 2011 indicou

que a taxa de infeções graves não era significativamente superior no grupo de doentes tratados com tocilizumab comparativamente ao grupo placebo.¹⁸ Os dados sobre o risco de desenvolvimento de doenças malignas em doentes tratados com rituximab são limitados.¹⁹ Um estudo aberto de extensão de um ensaio clínico de fase II identificou uma taxa de 2,8% no desenvolvimento de cancro em doentes tratados com tocilizumab.⁷⁶ Estas taxas não parecem ser significativamente superiores àquelas na população em geral, no entanto devem ser conduzidos estudos comparativos.¹⁹

A caracterização das suspeitas de RAM incluídas nas notificações espontâneas pode apresentar algumas limitações. Primeiro, os dados das notificações espontâneas obtidos através da base de dados da DGRM do INFARMED não incluíam a informação da imputação da causalidade. Logo, não se pode afirmar que todas as suspeitas de RAM notificadas tenham uma relação causal com os medicamentos suspeitos. Também o facto dos medicamentos biológicos serem utilizados para o tratamento de doenças graves concomitantemente com outros medicamentos dificulta ainda mais o estabelecimento de uma relação causal entre a exposição ao medicamento biológico e a ocorrência de um evento adverso.¹⁴ Por outro lado, estes medicamentos biológicos têm sido associados a infeções, mas os doentes com AR têm por si só um risco acrescido de desenvolverem infeções.⁷⁷ Adicionalmente, a análise dos dados pode ter sido influenciada pela possível existência de casos duplicados, isto é, pela existência de mais do que uma notificação espontânea que reporte o mesmo caso de iatrogenia medicamentosa.⁷⁸

Taxa de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos biológicos indicados na artrite reumatoide

A taxa de notificação de suspeitas de RAM (número de suspeitas de RAM por DDD/1000 habitantes/dia) mais elevada foi no caso do tocilizumab. O etanercept foi associado à taxa de notificação de suspeitas de RAM mais baixa. Estes resultados parecem indicar que os doentes tratados com tocilizumab incorrem num risco acrescido de desenvolverem RAM comparativamente aos doentes tratados com os outros medicamentos biológicos e que o etanercept é o medicamento biológico mais seguro. No entanto, não se podem tirar conclusões definitivas por existirem fatores não controlados pelo estudo, como por exemplo a subnotificação de suspeitas de RAM, que podem ter influenciado o cálculo das taxas de notificação.

Prevalência da iatrogenia notificada e da iatrogenia descrita

Até à data, não foram identificados outros estudos que tenham comparado a prevalência da iatrogenia notificada a um medicamento com a prevalência que se encontra descrita no RCM desse mesmo medicamento.

Para o cálculo da prevalência de suspeitas de RAM foi necessário identificar o número de doentes tratado anualmente com cada medicamento. No entanto, a não existência de uma base de dados pública em Portugal que disponibilize aquela informação foi um obstáculo à realização deste estudo. O IMS Health Portugal e o INFARMED foram consultados, mas ambos não tinham registo do número de doentes tratados com os medicamentos biológicos. Foi necessário contactar o titular de AIM de cada medicamento para se obter aquela informação. Os titulares de AIM indicaram estimativas de exposição populacional para o etanercept, golimumab e infliximab. No entanto, os titulares de AIM do abatacept, adalimumab, rituximab e tocilizumab não disponibilizaram aquela informação. Para o abatacept, adalimumab e tocilizumab, a exposição populacional foi estimada a partir do número de DDD consumidos por mil habitantes por dia. O rituximab não foi incluído neste cálculo porque não existe valor de DDD estabelecido pela OMS para este medicamento.³¹

Os dois métodos aplicados indicam estimativas do número aproximado de doentes que terá sido tratado com cada medicamento biológico. Nos casos do etanercept, golimumab e infliximab puderam ser aplicados os dois métodos. Os números estimados pelos titulares de AIM e os inferidos a partir dos números de DDD consumidos por mil habitantes por dia foram diferentes, mas essa diferença não se refletiu no cálculo da estimativa de prevalência de suspeitas de RAM, ou seja, se a prevalência de notificação de uma suspeita de RAM é rara quando calculada pelo primeiro método, também é rara quando calculada pelo segundo.

No caso do abatacept, as suspeitas de RAM “ansiedade”, “infecção dental” e “xerose cutânea” tiveram prevalência superior à esperada (pouco frequente).

Oito suspeitas de RAM (5,8%) notificadas ao adalimumab tiveram prevalência coincidente com a esperada (rara). Para este medicamento, o RCM referia que estas prevalências tinham sido estimadas a partir de dados da notificação espontânea.

O “linfoma” foi a suspeita de RAM cuja prevalência de notificação foi superior à esperada de acordo com o RCM do golimumab. Linfoma encontra-se descrito como raro, mas foi notificado como sendo pouco frequente. Ainda relativamente ao golimumab, a prevalência de notificação de 9,5% das suspeitas de RAM coincidiu com o intervalo descrito no RCM deste medicamento. Todas essas RAM estavam descritas como pouco frequentes.

No caso do etanercept, aproximadamente 7,6% das suspeitas de RAM foram notificadas com a prevalência que era esperada (rara).

Em relação ao infliximab, aproximadamente 5,4% das suspeitas de RAM tiveram uma prevalência de notificação coincidente com a prevalência descrita no RCM daquele medicamento (rara).

O tocilizumab foi objeto de notificação espontânea de duas suspeitas de RAM que tiveram prevalência superior à esperada. “Leucopenia” e “perfuração gástrica” estavam descritas como frequente e pouco frequente, respetivamente, mas foram notificadas como sendo muito frequentes.

Excluindo as suspeitas de RAM que não puderam ser objeto de comparação, na maioria dos casos a prevalência de notificação foi inferior à prevalência descrita nos RCM dos medicamentos suspeitos. Esta conclusão foi evidente no caso dos medicamentos com maior exposição populacional, nomeadamente o adalimumab, etanercept e infliximab. Estes resultados poderão estar relacionados com a principal limitação da notificação espontânea, que é a subnotificação de suspeitas de RAM.⁷⁹ Estima-se que apenas 5 a 10% das suspeitas de RAM são notificadas.^{80,81} Ainda assim, os resultados obtidos confirmaram a importância dos sistemas de notificação espontânea para a deteção de RAM raras.⁸²

O uso inconsistente da terminologia de classificação de suspeitas de RAM constitui uma limitação à melhor avaliação clínica dos casos de iatrogenia medicamentosa.⁸³ A não harmonização entre a terminologia aplicada para a codificação das suspeitas de RAM incluídas nas notificações espontâneas e os termos incluídos nos RCM dos medicamentos suspeitos dificultou a comparação entre a prevalência de iatrogenia notificada e descrita.

O método aplicado para o cálculo das prevalências de notificação de suspeitas de RAM representa uma estimativa, uma vez que é influenciado, principalmente, por dois fatores. Primeiro, o número de doentes expostos representa um número estimado a partir dos números de vendas dos medicamentos biológicos. Segundo, a notificação espontânea está sujeita a vieses, uma vez que as suspeitas de RAM graves e as menos expectáveis têm uma maior probabilidade de serem notificadas.⁸⁴ Tendo em conta estes dois fatores, os resultados estimados de prevalência devem ser analisados com precaução.

Em suma, a iatrogenia identificada face à exposição populacional medida indica uma prevalência de suspeitas de RAM inferior à descrita nos RCM dos medicamentos biológicos. Dado tratar-se de medicamentos com uma estreita relação benefício/risco, com necessidades acrescidas de monitorização de segurança e de recursos humanos diferenciados para essa monitorização, o seu estatuto legal quanto à cedência ao público é de medicamento sujeito a receita médica restrita. Este facto associado à suspeita da

5. Discussão

existência de subnotificação deve ser tido em conta, uma vez que existe a possibilidade de se não estar a conduzir a monitorização de segurança adequada que justificou o estatuto de medicamento sujeito a receita médica restrita.

6. Conclusões

A análise das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos biológicos indicados no tratamento da artrite reumatoide permitiu concluir diferentes aspetos.

Existem nove medicamentos biológicos aprovados e comercializados em Portugal para o tratamento da artrite reumatoide: abatacept, anacinra adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, golimumab, rituximab e tocilizumab.

Sete medicamentos biológicos (abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, rituximab e tocilizumab) foram associados a 6,6% dos casos de notificação espontânea de suspeitas de RAM em Portugal entre 2009 e 2011.

O infliximab foi o medicamento mais consumido, seguido de etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept e tocilizumab. O anacinra e o certolizumab pegol não foram consumidos em Portugal.

Noventa por cento das suspeitas de RAM foram consideradas graves, valor superior àquele que foi descrito pelo Infarmed para todos os medicamentos (75%).

Mais de metade (56,1%) das suspeitas de RAM esteve relacionada com “perturbações gerais e alterações no local de administração”, “infeções e infestações”, “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” e “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino”.

O infliximab foi o medicamento suspeito em aproximadamente metade (48,8%) de todas as suspeitas de RAM notificadas a todos os medicamentos biológicos.

O tocilizumab teve a taxa de notificação de suspeitas de RAM mais elevada e o etanercept a mais baixa.

Na maioria dos casos, a estimativa de prevalência de RAM calculada a partir dos dados da notificação espontânea foi inferior à descrita nos RCM dos medicamentos.

A “ansiedade”, “infeção dental” e “xerose cutânea” associadas ao abatacept, “linfoma” associado ao golimumab, e a “leucopenia” e “perfuração gástrica” associadas ao tocilizumab foram suspeitas de RAM cuja prevalência foi superior à esperada.

Com o presente estudo, foi ainda possível sistematizar a lista de medicamentos biológicos aprovados para comercialização em Portugal, classificados por classes terapêuticas e por estatuto legal de cedência ao público.

6. Conclusões

A prevalência de notificação de suspeitas de RAM aos medicamentos biológicos indicados na artrite reumatoide foi inferior à esperada. Presumivelmente existe subnotificação de acontecimentos adversos. Esta possibilidade sugere que a monitorização de segurança destes medicamentos pode não estar a ser rigorosa, tendo em conta o estatuto legal de receita médica restrita para os medicamentos biológicos.

7. Referências bibliográficas

1. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. EC. 2003, Official Journal of the European Union, pp. L 159/46-L 159/46.
2. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products. EC. 2004.
3. Walsh, G. Biopharmaceutical benchmarks 2010. *Nature Biotechnology*. 2010, Vol. 28, 9, pp. 917-24.
4. Positive opinion on the marketing authorisation of Glybera (alipogene tiparovec). CHMP. 2012.
5. Crommelin DJ, Storm G, Verrijck R, et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003, Vol. 266, 1-2, pp. 3-16.
6. Baumann, A. Early development of therapeutic biologics-pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*. 2006, Vol. 7, 1, pp. 15-21.
7. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Safety*. 2009, Vol. 32, 10, pp. 811-7.
8. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *The Journal of the American Medical Association*. 2008, Vol. 300, 16, pp. 1887-1890.
9. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004, Vol. 329, 7456, pp. 44-47.
10. Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. EC. 2008.
11. Ahmad SR, Marks NS, Goetsch RA. Spontaneous Reporting in the United States. [ed.] Kimmel SE Strom BL. *Textbook of Pharmacoepidemiology*. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd, 2006, pp. 91-116.
12. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M. Postmarketing safety information: how useful are spontaneous reports? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1999, Vol. 8, Suppl 1, pp. S65-71.
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England Journal of Medicine*. 2001, Vol. 345, 15, pp. 1098-104.
14. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Meyboom RH, et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Drug Safety*. 2010, Vol. 33, 10, pp. 865-78.
15. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2011, Vol. 365, 23, pp. 2205-19.
16. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001, Vol. 358, 9285, pp. 903-11.
17. Scott, DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012, Vol. 91, 1, pp. 30-43.
18. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794 DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

7. Referências bibliográficas

19. Woodrick RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011, Vol. 7, 11, pp. 639-52.
20. Keystone EC. Does anti-tumor necrosis factor- α therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: a review of longterm data. *The Journal of Rheumatology*. 2011, Vol. 38, 8, pp. 1552-62.
21. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current Understanding of Rheumatoid Arthritis Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012, Vol. 91, 4, pp. 607–620.
22. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy* 2009. 2009, Vol. 22, 1, pp. 56–60.
23. Golicki D, Macioch T, Niewada M, et al. TNF-alpha inhibitors for psoriatic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 3.
24. Zochling J, Maxwell L, Beardmore J, Boonen A. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* . 2009, Issue 1.
25. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Vol. Issue 1. [DOI: 10.1002/ 14651858.CD006893.
26. Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *European journal of pediatrics*. 2011, Vol. 170, 2, pp. 157-67.
27. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for Bcell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 4:CD003805.
28. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 2:CD006552.
29. Kremer JM, Gibofsky A, Greenberg JD. The role of drug and disease registries in rheumatic disease epidemiology. *Current Opinion in Rheumatology*. 2008, Vol. 20, 2, pp. 123-130.
30. EMA. [Online] [Citação: 16 de Agosto de 2012.] <http://www.ema.europa.eu>.
31. OMS. ATC/DDD Index 2012. [Online] [Citação: 16 de Agosto de 2012.] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
32. INE. [Online] [Citação: 16 de Agosto de 2012.] <http://www.ine.pt>.
33. OMS. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. [Online] [Citação: 16 de Agosto de 2012.] <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>.
34. *Estatuto do Medicamento. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto*. 2006.
35. Resumo das Características do Medicamento Orenia® (abatacept), de 02/04/2012.
36. Resumo das Características do Medicamento Humira® (adalimumab), de 24/07/2012.
37. Resumo das Características do Medicamento Kineret® (anacinra), de 13/12/2011.
38. Resumo das Características do Medicamento Cimzia® (certolizumab pegol), de 11/07/2012.
39. Resumo das Características do Medicamento Enbrel® (etanercept), de 24/08/2012.
40. Resumo das Características do Medicamento Simponi® (golimumab), de 07/03/2012.
41. Resumo das Características do Medicamento Remicade® (infliximab), de 30/03/2012.
42. Resumo das Características do Medicamento Mabthera® (rituximab), de 12/06/2012.

43. Resumo das Características do medicamento RoActemra® (tocilizumab), de 06/07/2012.
44. WHO. Drug utilization metrics and their applications . *Introduction to Drug Utilization Research*. Oslo : s.n., 2003.
45. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *The New England Journal of Medicine*. 2002, Vol. 346, 7, pp. 469–475.
46. Schellekens, H. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red aplasia. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. 2005, Vol. 18, 3, pp. 473-480.
47. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *The Journal of the American Medical Association*. 2006, Vol. 295, 19, pp. 2275-2285.
48. Khraishi, M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2009, Vol. 82, pp. 25-32.
49. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmunity Reviews*. 2005, Vol. 4, 3, pp. 153-61.
50. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Rheumatology*. 2006, Vol. 33, 12, pp. 2398-408.
51. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ*. 2009. DOI:10.1503/cmaj.0913.
52. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012, Vol. 7, 1, p. e30275.
53. Infarmed. Casos de RAM notificados ao SNF. [Online] [Citação: 7 de Agosto de 2012.] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/Casos%20de%20RAM%20recebidos%20no%20SNF.pdf.
54. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions - A Systematic Review. *Drug Safety*. 2008, Vol. 31, 1, pp. 21-37.
55. Brajovic S, Piazza-Hepp T, Swartz L, Dal Pan G. Quality assessment of spontaneous triggered adverse event reports received by the Food and Drug Administration. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012, Vol. 21, 6, pp. 565-570.
56. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Iatrogenia grave desconhecida, notificações e notificadores: resultados da actividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2012, Vol. 28, pp. 34-40.
57. Infarmed. Notificações de Reacções Adversas a Medicamentos em 2010. *Boletim de Farmacovigilância*. 2011, Vol. 15 (2), pp. 2-4.
58. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Archives of Internal Medicine*. 2007, Vol. 167, 16, pp. 1752-9.
59. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut*. 2009, Vol. 58, 8, pp. 1033-9.
60. Furst, DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010, Vol. 39, 5, pp. 327-46.
61. Keyser, FD. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Current Rheumatology Reviews*. 2011, Vol. 7, 1, pp. 77-87.

7. Referências bibliográficas

62. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009, Vol. 68, 1, pp. 25-32.
63. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis and Rheumatism*. 2009, Vol. 60, 7, pp. 1884-94.
64. Rallis E, Korfitis C, Stavropoulou E, Papaconstantis M. Onset of palmoplantar pustular psoriasis while on adalimumab for psoriatic arthritis: a 'class effect' of TNF-alpha antagonists or simply an anti-psoriatic treatment adverse reaction? *The Journal of Dermatological Treatment*. 2010, Vol. 21, 1, pp. 3-5.
65. Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Nuñez-Cornejo C, et al. Exacerbation of psoriatic skin lesions in a patient with psoriatic arthritis receiving adalimumab. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2008, Vol. 33, 3, pp. 321-5.
66. Bendtzen, K. Is there a need for immuno pharmacologic guidance of anti-tumor therapies? *Arthritis and Rheumatism*. 2011, Vol. 63, 4, pp. 867-70.
67. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008, Vol. 58, 4, pp. 964-75.
68. Askling J, Forged CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007, Vol. 66, 10, pp. 1339-44.
69. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011, Vol. 50, 1, pp. 124-31.
70. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007, Vol. 52, 6, pp. 1481-4.
71. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clinical Infectious Diseases*. 2004, Vol. 38, 9, pp. 1261-5.
72. Askling J, Forged CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis and Rheumatism*. 2005, Vol. 52, 7, pp. 1986-92.
73. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis and Rheumatism*. 2003, Vol. 48, 8, pp. 2122-7.
74. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis and Rheumatism*. 2011 Aug;63(8):2209-14. 2011, Vol. 63, 8, pp. 2209-14.
75. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009, Vol. 113, 20, pp. 4834-40.
76. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2009, Vol. 68, 10, pp. 1580-4.

77. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis and Rheumatism*. 2002, Vol. 46, 9, pp. 2287-93.
78. Ralph Edwards I, Lindquist M, Bate A, Niklas Norén G. Data mining in pharmacovigilance. [autor do livro] Andrews EB Mann RD. *Pharmacovigilance*. 2. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd, 2007, p. 269.
79. Wiholm BE, Olsson S, Moore N, Waller P. Spontaneous reporting systems outside the United States. [ed.] BL Strom. *Pharmacoepidemiology*. 3. s.l. : Wiley, 2000, pp. 175–92.
80. Rawlings, MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1988, Vol. 26, 1, pp. 1-5.
81. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégau B, et al. Under-reporting of adverse drug reactions – Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel scheme. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998, Vol. 54, 6, pp. 483-488.
82. Mann RD, Andrews EB. Introduction. *Pharmacovigilance*. 2. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd, 2007, p. 8.
83. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug. *Drug Safety 2005*. 2005, Vol. 28, 10, pp. 851-70.
84. Evans, S. Statistical methods of signal detection. [autor do livro] Andrews EB Mann RD. [ed.] Andrews EB Mann RD. *Pharmacovigilance*. 2. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd, 2007, p. 251.

Lista de anexos

Anexo 1 – Medicamentos biológicos aprovados para comercialização pela EMA

Anexo 2 – Artigo 118.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto

Anexo 3 – Indicações terapêuticas em que foram utilizados os medicamentos biológicos incluídos nas notificações espontâneas

Anexo 4 – Listagem de todas as suspeitas de RAM notificadas ao adalimumab e ao rituximab



Anexo I – Medicamentos biológicos aprovados para comercialização pela EMA

Tabela 33 – Lista de medicamentos biológicos aprovados para comercialização pela EMA.

Denominação comum internacional	Denominação comercial (®)	Código ATC	Titular de AIM	Data de autorização	Classificação Quanto à Dispensa	Classificação ATC - terceiro nível
abatacept	Orencia	L04AA24	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	21/05/2007	MSRM restrita - Alínea b)	Imunossuppressores
adalimumab	Humira	L04AB04	Abbott Laboratories Ltd.	08/09/2003	MSRM restrita - Alínea c)	Imunossuppressores
agalsidase alfa	Replagal	A16AB03	Shire Human Genetic Therapies AB	03/08/2001	MSRM restrita - Alínea c)	Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo
agalsidase beta	Fabrazyme	A16AB04	Genzyme Europe B.V.	03/08/2001	MSRM restrita - Alínea a)	Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo
alemtuzumab	MabCampath	L01XC04	Genzyme Europe B.V.	06/07/2001	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
alglucosidase alfa	Myozyme	A16AB07	Genzyme Europe B.V.	29/03/2006	MSRM restrita - Alínea c)	Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo
anacina	Kineret	L04AA14	Biovitrum AB (publ)	08/03/2002	MSRM restrita - Alínea b)	Imunossuppressores
antitrombina alfa	ATryn	B01AB02	GTC Biotherapeutics UK Limited	28/07/2006	MSRM restrita - Alínea b)	Agentes antitrombóticos
basiliximab	Simulect	L04AC02	Novartis Europharm Ltd.	09/10/1998	MSRM restrita - Alínea a)	Imunossuppressores
becaplermina	Regranex	D03AX06	Janssen-Cilag International NV	29/03/1999	MSRM	Adjuvantes da cicatrização
belatacept	Nulojix	L04AA28	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	17/06/2011	MSRM restrita - Alínea a)	Imunossuppressores
belimumab	Benlysta	L04AA26	Glaxo Group Ltd.	13/07/2011	MSRM restrita - Alínea a)	Imunossuppressores
besilesomab	Scintimun	V09HA03	CIS bio international	11/01/2010	MSRM restrita - Alínea a)	Deteção de infeção e inflamação
bevacizumab	Avastin	L01XC07	Roche Registration Ltd.	12/01/2005	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
canacinumab	Ilaris	L04AC04	Novartis Europharm Ltd.	23/10/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Imunossuppressores
catumaxomab	Removab	L01XC09	Fresenius Biotech GmbH	20/04/2009	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
certolizumab pegol	Cimzia	L04AB05	UCB Pharma SA	01/10/2009	MSRM restrita - Alínea c)	Imunossuppressores
cetuximab	Erbitux	L01XC06	Merck KGaA	29/06/2004	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
colagenase de <i>clostridium histolyticum</i>	Xiapex	M09AB02	Pfizer Ltd.	28/02/2011	MSRM restrita - Alínea c)	Outros medicamentos para distúrbios do sistema músculo-esquelético
conestata alfa	Ruconest	B06AC04	Pharming Group N.V.	28/10/2010	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes hematológicos
corifolitropina alfa	Elonva	G03GA09	N.V. Organon	25/01/2010	MSRM restrita - Alínea b)	Estimulantes da ovulação e gonadotropinas
darbepoetina alfa	Aranesp	B03XA02	Amgen Europe B.V.	08/06/2001	MSRM restrita - Alínea a)	Outras preparações antianémicas
denosumab	Prolia	M05B D01	Amgen Europe B.V.	26/05/2010	MSRM	Outros medicamentos que afetam a estrutura e mineralização do osso
denosumab	Xgeva	M05BX04	Amgen Europe B.V.	13/07/2011	MSRM	Outros medicamentos que afetam a estrutura e mineralização do osso
desirudina	Revasc	B01AE01	Canyon Pharmaceuticals Ltd.	09/07/1997	MSRM restrita - Alínea a)	Agentes antitrombóticos
dibotermína alfa	InductOs	M05BC01	Medtronic BioPharma B.V.	09/09/2002	MSRM restrita - Alínea a)	Outros medicamentos que afetam a estrutura e mineralização do osso
eculizumab	Soliris	L04AA25	Alexion Europe SAS	20/06/2007	MSRM restrita - Alínea c)	Imunossuppressores
epoetina alfa*	Abseamed	B03XA01	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas
epoetina alfa*	Binocrit	B03XA01	Sandoz GmbH	28/08/2007	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas

Anexo I

Denominação comum internacional	Denominação comercial (®)	Código ATC	Titular de AIM	Data de autorização	Classificação Quanto à Dispensa	Classificação ATC - terceiro nível
epoetina alfa*	Epoetin alfa Hexal	B03XA01	Hexal AG	28/08/2007	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas
epoetina beta	NeoRecormon	B03XA01	Roche Registration Ltd.	16/07/1997	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas
epoetina teta	Biopoin	B03XA01	CT Arzneimittel GmbH	23/10/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas
epoetina teta	Eporatio	B03XA01	ratiopharm GmbH	29/10/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas
epoetina zeta*	Retacrit	B03XA01	Hospira UK Limited.	18/12/2007	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas
epoetina zeta*	Silapo	B03XA01	STADA Arzneimittel AG	18/12/2007	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas
eptacog alfa (ativado)	NovoSeven	B02BD08	Novo Nordisk A/S	23/02/1996	MSRM restrita - Alínea b)	Hemostáticos
etanercept	Enbrel	L04AB01	Pfizer Ltd.	03/02/2000	MSRM restrita - Alínea c)	Imunossuppressores
fator IX da coagulação humana	Nonafact	B02BD04	Sanquin	03/07/2001	MSRM restrita - Alínea b)	Hemostáticos
fibrinogénio humano	TachoSil	B02BC30	Nycomed Austria GmbH	08/06/2004	MSRM restrita - Alínea a)	Hemostáticos
fibrinogénio humano + trombina humana	Evicel	B02BC	OMRIX biopharmaceuticals S.A.	06/10/2008	MSRM restrita - Alínea a)	Hemostáticos
filgrastim*	Biograstim	L03AA02	CT Arzneimittel GmbH	15/09/2008	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
filgrastim*	Filgrastim Hexal	L03AA02	Hexal AG	06/02/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
filgrastim*	Nivestim	L03AA02	Hospira UK Ltd.	08/06/2010	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
filgrastim*	Ratiograstim	L03AA02	Ratiopharm GmbH	15/09/2008	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
filgrastim*	Tevagrastim	L03AA02	Teva Generics GmbH	15/09/2008	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
filgrastim*	Zarzio	L03AA02	Sandoz GmbH	06/02/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
folitropina alfa	GONAL-f	G03GA05	Merck Serono Europe Ltd.	20/10/1995	MSRM restrita - Alínea b)	Estimulantes da ovulação e gonadotropinas
folitropina alfa + lutropina alfa	Pergoveris	G03GA05	Merck Serono Europe Ltd.	25/06/2007	MSRM restrita - Alínea c)	Estimulantes da ovulação e gonadotropinas
folitropina beta	Fertavid	G03GA06	Merck Sharp & Dohme Ltd.	19/03/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Estimulantes da ovulação e gonadotropinas
folitropina beta	Puregon	G03GA06	N.V. Organon	03/05/1996	MSRM restrita - Alínea b)	Estimulantes da ovulação e gonadotropinas
galsulfase	Naglazyme	A16AB	BioMarin Europe Ltd.	24/01/2006	MSRM restrita - Alínea a)	Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo
golimumab	Simponi	L04AB06	Janssen Biologics B.V.	01/10/2009	MSRM restrita - Alínea c)	Imunossuppressores
gonadotropina coriónica	Ovitrelle	G03GA08	Merck Serono Europe Limited	02/02/2001	MSRM restrita - Alínea b)	Estimulantes da ovulação e gonadotropinas
hormona paratiroideia	Preotact	H05AA03	Nycomed Danmark ApS	24/04/2006	MSRM	Hormonas paratiroideias e análogos
ibritumomab tiuxetano	Zevalin	V10XX02	Bayer Pharma AG	16/01/2004	MSRM restrita - Alínea a)	Outros radiofármacos para terapia
idursulfase	Elaprase	A16AB09	Shire Human Genetic Therapies AB	08/01/2007	MSRM restrita - Alínea a)	Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo
imiglucerasse	Cerezyme	A16AB02	Genzyme Europe B.V.	17/11/1997	MSRM restrita - Alínea b)	Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo
imunoglobulina humana contra a hepatite B	Zutectra	J06BB04	Biotest Pharma GmbH	30/11/2009	MSRM	Imunoglobulinas
imunoglobulina humana normal	Hizentra	J06BA01	CSL Behring GmbH	14/04/2011	MSRM restrita - Alínea a)	Imunoglobulinas
imunoglobulina humana normal	Flebogamma DIF	J06BA02	Instituto Grifols S.A.	23/07/2007	MSRM	Imunoglobulinas
imunoglobulina humana normal	Kiovig	J06BA02	Baxter AG	19/01/2006	MSRM	Imunoglobulinas

Denominação comum internacional	Denominação comercial (®)	Código ATC	Titular de AIM	Data de autorização	Classificação Quanto à Dispensa	Classificação ATC - terceiro nível
imunoglobulina humana normal	Privigen	J06BA02	CSL Behring GmbH	25/04/2008	MSRM	Imunoglobulinas
infiximab	Remicade	L04AB02	Janssen Biologics B.V.	13/08/1999	MSRM restrita - Alínea c)	Imunossuppressores
inibidor da esterase CI humana	Cinryze	B02AB03	ViroPharma SPRL	15/06/2011	MSRM restrita - Alínea a)	Agentes antitrombóticos
insulina aspartico	NovoRapid	A10AB05	Novo Nordisk A/S	07/09/1999	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina aspartico	NovoMix	A10AD05	Novo Nordisk A/S	01/08/2000	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina detemir	Levemir	A10AE05	Novo Nordisk A/S	01/06/2004	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina glargina	Lantus	A10AE04	sanofi-aventis Deutschland GmbH	09/06/2000	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina glargina	Optisulin	A10AE04	sanofi-aventis Deutschland GmbH	27/06/2000	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina glulisina	Apidra	A10AB06	sanofi-aventis Deutschland GmbH	27/09/2004	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina humana	Actrapid	A10AB01	Novo Nordisk A/S	07/10/2002	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina humana	Insulin Human Winthrop	A10ABCD01	Sanofi-aventis Deutschland GmbH	17/01/2007	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina humana	Insuman	A10ABCD01	sanofi-aventis Deutschland GmbH	21/02/1997	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina humana	Insulatard	A10AC01	Novo Nordisk A/S	07/10/2002	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina humana	Protaphane	A10AC01	Novo Nordisk A/S	07/10/2002	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina humana	Actraphane	A10AD01	Novo Nordisk A/S	07/10/2002	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina humana	Mixtard	A10AD01	Novo Nordisk A/S	07/10/2002	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina lispro	Humalog	A10AC04	Eli Lilly Nederland B.V.	30/04/1996	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
insulina lispro	Liprolog	A10AC04	Eli Lilly Nederland B.V.	01/08/2001	MSRM	Insulinas e análogos injetáveis
interferão alfa-2b	IntronA	L03AB05	Merck Sharp & Dohme Limited	09/03/2000	MSRM restrita - Alínea c)	Imunoestimulantes
interferão beta-1a	Avonex	L03AB07	Biogen Idec Ltd.	13/03/1997	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
interferão beta-1a	Rebif	L03AB07	Merck Serono Europe Ltd.	04/05/1998	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
interferão beta-1b	Betaferon	L03AB08	Bayer Pharma AG	30/11/1995	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
interferão beta-1b	Extavia	L03AB08	Novartis Europharm Ltd.	20/05/2008	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
ipilimumab	Yervoy	L01XC11	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	13/07/2011	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
laronidase	Aldurazyme	A16AB05	Genzyme Europe B.V.	10/06/2003	MSRM restrita - Alínea a)	Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo
lepirudina	Refludan	B01AE02	Celgene Europe Ltd.	13/03/1997	MSRM restrita - Alínea a)	Agentes antitrombóticos
lutropina alfa	Luveris	G03GA07	Merck Serono Europe Ltd.	29/11/2000	MSRM restrita - Alínea b)	Estimulantes da ovulação e gonadotropinas
mecasermina	Increlex	H01AC03	Ipsen Pharma	03/08/2007	MSRM restrita - Alínea a)	Hormonas do lobo anterior da hipófise e análogos
metoxipolietilenoglicol-epoetina beta	Mircera	B03XA03	Roche Registration Ltd.	20/07/2007	MSRM restrita - Alínea b)	Outras preparações antianémicas
moroctocog alfa	ReFacto AF	B02BD02	Pfizer Ltd.	13/04/1999	MSRM restrita - Alínea b)	Hemostáticos
natalizumab	Tysabri	L04AA23	Elan Pharma International Ltd.	27/06/2006	MSRM restrita - Alínea a)	Imunossuppressores
nonacog alfa	BeneFIX	B02BD09	Wyeth Europa Ltd	27/08/1997	MSRM restrita - Alínea b)	Hemostáticos
octocog alfa	Advate	B02BD02	Baxter AG	02/03/2004	MSRM restrita - Alínea b)	Hemostáticos
octocog alfa	Helixate NexGen	B02BD02	Bayer Pharma AG	04/08/2000	MSRM restrita - Alínea b)	Hemostáticos
octocog alfa	Kogenate Bayer	B02BD02	Bayer Pharma AG	04/08/2000	MSRM restrita - Alínea b)	Hemostáticos
ofatumumab	Arzerra	L01XC10	Glaxo Group Ltd	19/04/2010	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
omalizumab	Xolair	R03DX05	Novartis Europharm Ltd.	25/10/2005	MSRM restrita - Alínea a)	Outros antiasmáticos para uso sistémico
palfifermina	Kepivance	V03AF08	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)	25/10/2005	MSRM restrita - Alínea a)	Todos os outros produtos terapêuticos

Anexo I

Denominação comum internacional	Denominação comercial (®)	Código ATC	Titular de AIM	Data de autorização	Classificação Quanto à Dispensa	Classificação ATC - terceiro nível
palivizumab	Synagis	J06BB16	Abbott Laboratories Ltd.	13/08/1999	MSRM restrita - Alínea a)	Imunoglobulinas
panitumumab	Vectibix	L01XC08	Amgen Europe B.V.	03/12/2007	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
pegfilgrastim	Neulasta	L03AA13	Amgen Europe B.V.	22/08/2002	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
peginterferon alfa-2a	Pegasys	L03AB11	Roche Registration Ltd.	20/06/2002	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
peginterferon alfa-2b	PegIntron	L03AB10	Merck Sharp & Dohme Limited	25/05/2000	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
peginterferon alfa-2b	ViraferonPeg	L03AB10	Merck Sharp & Dohme Ltd.	29/05/2000	MSRM restrita - Alínea b)	Imunoestimulantes
pegvisomant	Somavert	H01AX01	Pfizer Limited	13/11/2002	MSRM restrita - Alínea b)	Hormonas do lobo anterior da hipófise e análogos
proteína C humana	Ceprocin	B01AD12	Baxter AG	16/07/2001	MSRM restrita - Alínea a)	Agentes antitrombóticos
proteína osteogénica-I:BMP-7	Opgenra	M05BC02	Olympus Biotech International Limited	19/02/2009	MSRM restrita - Alínea a)	Outros medicamentos que afetam a estrutura e mineralização do osso
proteína osteogénica-I:BMP-7	Osigraft	M05BC02	Olympus Biotech International Limited	17/05/2001	MSRM restrita - Alínea a)	Outros medicamentos que afetam a estrutura e mineralização do osso
ranibizumab	Lucentis	S01LA04	Novartis Europharm Ltd.	22/01/2007	MSRM restrita - Alínea a)	Agentes anti-neovascularização
rasburicase	Fasturtec	V03AF07	SANOFI-AVENTIS	23/02/2001	MSRM restrita - Alínea a)	Todos os outros produtos terapêuticos
reteplase	Rapilysin	B01AD08	Actavis Group PTC ehf	29/08/1996	MSRM restrita - Alínea a)	Agentes antitrombóticos
riloncept	Riloncept Regeneron	L04AC08	Regeneron UK Limited	23/10/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Imunossuppressores
rituximab	MabThera	L01XC02	Roche Registration Ltd.	02/06/1998	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
romiplostim	Nplate	B02BX04	Amgen Europe B.V.	04/02/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Hemostáticos
somatropina	NutropinAq	H01AC01	IPSEN Limited	16/02/2001	MSRM restrita - Alínea b)	Hormonas do lobo anterior da hipófise e análogos
somatropina*	Omnitrope	H01AC01	Sandoz GmbH	12/04/2006	MSRM restrita - Alínea b)	Hormonas do lobo anterior da hipófise e análogos
somatropina*	Valtropin	H01AC01	BioPartners GmbH	24/04/2006	MSRM restrita - Alínea b)	Hormonas do lobo anterior da hipófise e análogos
sulesomab	LeukoScan	V09HA04	Immunomedics GmbH	14/02/1997	MSRM restrita - Alínea b)	Deteção de infeção e inflamação
tasonermina	Beromun	L03AX11	Boehringer Ingelheim International GmbH	13/04/1999	MSRM restrita - Alínea a)	Imunoestimulantes
tenecteplase	Metalyse	B01AD11	Boehringer Ingelheim International GmbH	23/02/2001	MSRM restrita - Alínea a)	Agentes antitrombóticos
teriparatida	Forsteo	H05AA02	Eli Lilly Nederland B.V.	10/06/2003	MSRM	Hormonas paratiroideias e análogos
tirotropina	Thyrogen	H01AB01	Genzyme Europe B.V.	09/03/2000	MSRM restrita - Alínea b)	Hormonas do lobo anterior da hipófise e análogos
tocilizumab	RoActemra	L04AC07	Roche Registration Ltd.	16/01/2009	MSRM restrita - Alínea a)	Imunossuppressores
toxina botulínica do tipo B	NeuroBloc	M03AX01	Eisai Ltd.	22/01/2001	MSRM restrita - Alínea a)	Relaxante muscular, agentes com ação periférica
trastuzumab	Herceptin	L01XC03	Roche Registration Ltd.	28/08/2000	MSRM restrita - Alínea a)	Outros agentes antineoplásicos
ustecinumab	Stelara	L04AC05	Janssen-Cilag International NV	16/01/2009	MSRM restrita - Alínea b)	Imunossuppressores
vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada	Prevenar 13	J07AL02	Wyeth Lederle Vaccines S.A.	09/12/2009	MSRM	Vacinas bacterianas
vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada	Prevenar	J07AL02	Wyeth Lederle Vaccines S.A.	02/02/2001	MSRM	Vacinas bacterianas
vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada	Synflorix	J07AL52	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	30/03/2009	MSRM	Vacinas bacterianas
vacina contra a cólera	Dukoral	J07AE01	Crucell Sweden AB	28/04/2004	MSRM	Vacinas bacterianas

Denominação comum internacional	Denominação comercial (®)	Código ATC	Titular de AIM	Data de autorização	Classificação Quanto à Dispensa	Classificação ATC - terceiro nível
vacina contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa e a hepatite B	Tritanrix HepB	J07CA05	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	19/07/1996	MSRM	Vacinas bacterianas e viras, combinação
vacina contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa, a hepatite B e a poliomielite	Infanrix Penta	J07CA12	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	23/10/2000	MSRM	Vacinas bacterianas e viras, combinação
vacina contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa, a hepatite B, a poliomielite e o haemophilus tipo b	Infanrix Hexa	J07CA09	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	23/10/2000	MSRM	Vacinas bacterianas e viras, combinação
vacina contra a encefalite japonesa	Ixiaro	J07BA02	Intercell AG	31/03/2009	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a gripe	IDflu	J07BB02	Sanofi Pasteur S.A.	24/02/2009	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a gripe	Intanza	J07BB02	Sanofi Pasteur MSD, SNC	24/02/2009	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a gripe	Optaflu	J07BB02	Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG	01/06/2007	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a hepatite A e a hepatite B	Twinrix Paediatric	J07BC20	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	10/02/1997	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a hepatite A e a hepatite B	Twinrix Adult	J07BC20	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	20/09/1996	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a hepatite A e a hepatite B	Ambirix	J07BC20	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	30/08/2002	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a hepatite B	Fendrix	J07BC01	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	02/02/2005	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a hepatite B	HBVaxPro	J07BC01	Sanofi Pasteur MSD, SNC	27/04/2001	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pandemia da gripe	Celvapan	J07BB01	Baxter AG	04/03/2009	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pandemia da gripe	Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter	J07BB01	Baxter AG	16/10/2009	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pandemia da gripe	Daronrix	J07BB01	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	21/03/2007	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pandemia da gripe	Focetria	J07BB02	Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.	02/05/2007	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pandemia da gripe	Foclivia	J07BB02	Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.	19/10/2009	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pandemia da gripe	Pumarix	J07BB02	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	04/03/2011	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pandemia da gripe	Pandemrix	J07BB02	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	20/05/2008	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pandemia da gripe	Pandemic influenza vaccine (H5N1) GlaxoSmithKline Biologicals	J07BB02	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	19/10/2009	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pré-	Prepandemic Influenza	J07BB02	Novartis Vaccines and Diagnostics	29/11/2010	MSRM	Vacinas virais

Anexo I

Denominação comum internacional	Denominação comercial (®)	Código ATC	Titular de AIM	Data de autorização	Classificação Quanto à Dispensa	Classificação ATC - terceiro nível
pandemia da gripe	vaccine Novartis Vaccines and Diagnostics		S.r.l.			
vacina contra a pré-pandemia da gripe	Aflunov	J07BB02	Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.	29/11/2010	MSRM	Vacinas virais
vacina contra a pré-pandemia da gripe	Prepandrix	J07BB02	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	14/05/2008	MSRM	Vacinas virais
vacina contra o meningococo	Menveo	J07AH08	Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.	15/03/2010	MSRM	Vacinas bacterianas
vacina contra o papilomavírus humano (tipos 16, 18)	Cervarix	J07BM02	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	20/09/2007	MSRM	Vacinas virais
vacina contra o papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16, 18)	Silgard	J07BM01	Merck Sharp & Dohme Ltd.	20/09/2006	MSRM	Vacinas virais
vacina contra o papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16, 18)	Gardasil	J07BM01	Sanofi Pasteur MSD, SNC	20/09/2006	MSRM	Vacinas virais
vacina contra o sarampo, a papeira e a rubéola	M-M-RVAXPRO	J07BD52	Sanofi Pasteur MSD, SNC	05/05/2006	MSRM	Vacinas virais
vacina contra o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela	ProQuad	J07BD04	Sanofi Pasteur MSD, SNC	06/04/2006	MSRM	Vacinas virais
vacina viva contra a zona (Herpes zoster)	Zostavax	J07BK02	Sanofi Pasteur MSD, SNC	19/05/2006	MSRM	Vacinas virais
vacina viva contra o rotavírus	Rotarix	J07BH01	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	21/02/2006	MSRM	Vacinas virais
vacina viva contra o rotavírus	RotaTeq	J07BH02	Sanofi Pasteur MSD, SNC	27/06/2006	MSRM	Vacinas virais
velaglucerase alfa	Vpriv	A16AB10	Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd.	26/08/2010	MSRM restrita - Alínea b)	Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo

* medicamentos biossimilares

Anexo 2 – Artigo 118.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto

Diário da República, 1.ª Série – N.º 167 – 30 de Agosto de 2006

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto

Artigo 118.º

Receita médica restrita

1 - Estão sujeitos a receita médica restrita os medicamentos cuja utilização deva ser reservada a certos meios especializados por preencherem, designadamente, uma das seguintes condições:

a) Destinarem-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública;

b) Destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios;

c) Destinarem-se a pacientes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser suscetível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento.

2 - Os medicamentos sujeitos a receita médica restrita que não sejam de uso exclusivo hospitalar podem ser vendidos nas farmácias de oficina em termos a definir por regulamento do INFARMED.



Anexo 3 – Indicações terapêuticas em que foram utilizados os medicamentos biológicos incluídos nas notificações espontâneas

Tabela 34 – Indicações terapêuticas do abatacept.

Indicação terapêutica	n	(%)
Artrite reumatoide	1	(100,0)
Total	1	(100,0)

Tabela 35 – Indicações terapêuticas do adalimumab.

Indicação terapêutica	n	(%)
Artrite reumatoide	30	(30,6)
Doença de Crohn	30	(30,6)
Espondilite anquilosante	14	(14,3)
Indicação terapêutica desconhecida	6	(6,1)
Artrite psoriática	5	(5,1)
Psoríase	2	(2,0)
Artrite idiopática juvenil	1	(1,0)
Artropatia soronegativa; Espondiloartropatia	1	(1,0)
Colite ulcerativa	1	(1,0)
Doença de Behçet	1	(1,0)
Doença inflamatória intestinal	1	(1,0)
Espondiloartropatia; Psoríase	1	(1,0)
Exposição ao medicamento materno	1	(1,0)
Pioderma gangrenoso	1	(1,0)
Psoríase em placas	1	(1,0)
Síndrome de Behçet	1	(1,0)
Uveíte	1	(1,0)
Total	98	(100,0)

Tabela 36 – Indicações terapêuticas do etanercept.

Indicação terapêutica	n	(%)
Artrite reumatoide	40	(49,4)
Espondilite anquilosante	11	(13,6)
Psoríase	9	(11,1)
Artrite psoriática	7	(8,6)
Indicação terapêutica desconhecida	3	(3,7)
Psoríase vulgar	3	(3,7)
Psoríase em placas	2	(2,5)
Artrite psoriática; Distrofia ungueal	1	(1,2)
Artropatia psoriática	1	(1,2)
Artropatia psoriática; Psoríase vulgar	1	(1,2)
Placa psoriática	1	(1,2)
Artropatia soronegativa; Antígeno leucocitário B-27 positivo; Psoríase	1	(1,2)
Espondiloartropatia; Psoríase	1	(1,2)
Total	81	(100,0)

Anexo 3

Tabela 37 – Indicações terapêuticas do golimumab.

Indicação terapêutica	n	(%)
Espondilite anquilosante	3	(37,5)
Artrite	1	(12,5)
Psoríase	1	(12,5)
Artrite reumatoide	1	(12,5)
Artropatia soronegativa; Antígeno leucocitário B-27 positivo; Espondiloartropatia	1	(12,5)
Espondiloartropatia; Psoríase	1	(12,5)
Total	8	(100,0)

Tabela 38 – Indicações terapêuticas do infliximab.

Indicação terapêutica	n	(%)
Indicação terapêutica desconhecida	159	(85,5)
Doença de Crohn	14	(7,5)
Colite ulcerativa	5	(2,7)
Artrite reumatoide	4	(2,2)
Espondilite anquilosante	2	(1,1)
Psoríase	1	(0,5)
Sarcoidose	1	(0,5)
Total	186	(100,0)

Tabela 39 – Indicações terapêuticas do rituximab.

Indicação terapêutica	n	(%)
Artrite reumatoide	15	(21,1)
Linfoma não-Hodgkin	10	(14,1)
Linfoma difuso de grandes células B	9	(12,7)
Complicação oncológica	5	(7,0)
Indicação terapêutica desconhecida	5	(7,0)
Leucemia linfocítica crônica	4	(5,6)
Linfoma de células do manto	3	(4,2)
Síndrome de lúpus sistêmica	3	(4,2)
Linfoma	2	(2,8)
Linfoma nodular (folicular)	2	(2,8)
Linfoma do centro folicular, grau I, II, III estágio IV	2	(2,8)
Artrite idiopática juvenil	1	(1,4)
Artrite reumatoide soropositiva	1	(1,4)
Cancro	1	(1,4)
Dermatite atópica	1	(1,4)
Imunossupressão	1	(1,4)
Linfoma de células B	1	(1,4)
Linfoma folicular de células B não-Hodgkin	1	(1,4)
Lúpus eritematoso	1	(1,4)
Mieloma múltiplo	1	(1,4)
Síndrome de lúpus	1	(1,4)
Vasculite	1	(1,4)
Total	71	(100,0)

Tabela 40 – Indicações terapêuticas do tocilizumab.

Indicação terapêutica	n	(%)
Artrite reumatoide	5	(83,3)
Indicação terapêutica desconhecida	1	(16,7)
Total	6	(100,0)

Anexo 4 – Listagem de todas as suspeitas de RAM notificadas ao rituximab

Tabela 41 – Listagem completa das suspeitas de RAM ao rituximab.

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao rituximab	Frequência da NE		
		n	(%)	
Afeções do ouvido e do labirinto	Hipoacusia	1	(0,6)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Abcesso subcutâneo	1	(0,6)	
	Afasia	1	(0,6)	
	Afrontamento	3	(1,7)	
	Alteração cognitiva	1	(0,6)	
	Anomalia da parede abdominal	1	(0,6)	
	Aperto da garganta	1	(0,6)	
	Arrepios	4	(2,3)	
	Ascite	1	(0,6)	
	Afeções hepatobiliares	Basalioma	1	(0,6)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Bradycardia	1	(0,6)	
	Cancro gástrico	1	(0,6)	
	Cefaleia	3	(1,7)	
	Cesariana	1	(0,6)	
Afeções oculares	Choque	1	(0,6)	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Cianose	2	(1,2)	
	Cianose central	1	(0,6)	
	Cirrose biliar primária	1	(0,6)	
	Coagulação intravascular disseminada	1	(0,6)	
Doenças cardíacas	Concentração de hemoglobina diminuída	1	(0,6)	
	Coordenação anormal	1	(0,6)	
	Criança prematura	2	(1,2)	
	Crise hipertensiva	1	(0,6)	
	Defeito de memória	1	(0,6)	
	Deficiência da fala	1	(0,6)	
	Dermatite alérgica	1	(0,6)	
	Doenças do sangue e do sistema linfático	Dermatite atópica	1	(0,6)
		Derrame pleural	1	(0,6)
Diplopia		1	(0,6)	
Disfagia		1	(0,6)	
Disfunção ventricular esquerda		2	(1,2)	
Dispneia		5	(2,9)	
Doença pulmonar intersticial		1	(0,6)	
Doença pulmonar obstrutiva crónica		1	(0,6)	
Doenças do sistema imunitário	Doença pulmonar obstrutiva crónica	1	(0,6)	
Doenças do sistema nervoso	Dor torácica	4	(2,3)	
	Dores nas extremidades	1	(0,6)	
	Edema da laringe	1	(0,6)	
	Edema facial	1	(0,6)	
	Edema periférico	4	(2,3)	
	Embolia pulmonar	1	(0,6)	
	Eritema	1	(0,6)	
	Erupção cutânea	1	(0,6)	
	Esplenomegalia	1	(0,6)	
	Exposição fetal durante a gravidez	2	(1,2)	
	Doenças gastrointestinais	Exposição materna durante a gravidez	1	(0,6)
		Fármaco ineficaz	2	(1,2)
		Fasciite necrotizante	1	(0,6)
Fibrose pulmonar		1	(0,6)	
Fístula pós-operatória		1	(0,6)	
Fração de ejeção diminuída		1	(0,6)	
Doenças renais e urinárias		Ganglioneurinoma	1	(0,6)
	Hemorragia	1	(0,6)	
	Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Herpes zóster	3	(1,7)
Hiperidrose		2	(1,2)	
Hipertermia		3	(1,7)	
Hipertensão		2	(1,2)	

Anexo 4

SOC	Suspeita de RAM (PT) ao rituximab	Frequência da NE
	Hipotensão	4 (2,3)
	Hipotermia	1 (0,6)
	Imunoglobulina M no sangue diminuída	1 (0,6)
	Infeção das vias respiratórias	1 (0,6)
	Infeção das vias respiratórias superiores	2 (1,2)
	Inflamação do tecido celular	1 (0,6)
	Insuficiência cardíaca	2 (1,2)
	Insuficiência renal	1 (0,6)
	Insuficiência respiratória	1 (0,6)
	Insuficiência respiratória aguda	1 (0,6)
	Irritação da garganta	1 (0,6)
Exames complementares de diagnóstico	Lesão da pele	1 (0,6)
	Leucemia mieloide aguda	1 (0,6)
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	4 (2,3)
	Leucopenia	5 (2,9)
	Linfoma extraganglionar de células B da zona marginal (tipo MALT)	1 (0,6)
	Linfopenia	1 (0,6)
	Mal-estar geral	1 (0,6)
Infeções e infestações	Massa abdominal	1 (0,6)
	Mialgia	1 (0,6)
	Miopericardite	1 (0,6)
	Monoparesia	1 (0,6)
	Morte	1 (0,6)
	Movimentos tónico-clónicos	1 (0,6)
	Náuseas	4 (2,3)
	Neutropenia	2 (1,2)
	Neutropenia febril	5 (2,9)
	Número de plaquetas diminuído	1 (0,6)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)	Palidez	1 (0,6)
	Palpitações	1 (0,6)
	Perturbação respiratória	1 (0,6)
	Pirexia	1 (0,6)
	Pneumonia	3 (1,7)
	Progressão de doença	1 (0,6)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Proteína C reativa aumentada	2 (1,2)
	Proteinúria	1 (0,6)
	Prurido	2 (1,2)
	Quadro patológico agravado	1 (0,6)
	Queda	1 (0,6)
	Reação anafilática	1 (0,6)
	Reação associada a infusão intravenosa	1 (0,6)
	Saturação de oxigénio diminuída	1 (0,6)
	Sepsia	1 (0,6)
	Síndrome mielodisplásico	1 (0,6)
	Síndrome de Sjögren	1 (0,6)
	Taquicardia	1 (0,6)
	Tendossinovite	1 (0,6)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	Tonturas	1 (0,6)
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	Tosse	1 (0,6)
	Tosse produtiva	1 (0,6)
Vasculopatias	Trabalho de parto prematuro	1 (0,6)
	Tremor	5 (2,9)
	Trombocitopenia	1 (0,6)
	Tuberculose	1 (0,6)
	Urticária	3 (1,7)
	Velocidade de sedimentação eritrocítica aumentada	1 (0,6)
	Vómito	3 (1,7)
TOTAL		173 (100,0)

NE: notificação espontânea.

