

USO E PRESCRIÇÃO OFF-LABEL

Catarina Pereira da Silva*

Sumário: Definição de uso off-label. Dimensão do problema. O “velho” dilema do off-label. O novo dilema do off-label – Saúde, Finanças, e a conveniência da indefinição. Motivos que levam à prescrição off-label. Case studies de prescrição off-label. Case studies de prescrição Off-Label – O tema do nosso tempo: COVID 19. Off-label e COVID-19. O papel da AIM. Estado regulador. Estado pagador. Responsabilidade dos médicos e farmacêuticos. Responsabilidade dos hospitais. Responsabilidade das companhias farmacêuticas. Perspetivas futuras. Referências Bibliográficas.

Resumo: O *off-label* consiste na prescrição ou no uso de medicamentos em indicação/doença/doente diferente das indicações terapêuticas aprovadas para aquele medicamento, ou efetuada em populações não estudadas, ou ainda utilizando formas farmacêuticas, vias de administração e dosagens não aprovadas. Essencialmente, uma prescrição médica de um medicamento em condições distintas das preconizadas no resumo das características do medicamento. Este é um problema com uma enorme dimensão, havendo diversos estudos quantificados relativamente à dimensão quantitativa da utilização do *off-label*. Como tal, o

* Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

tema do *off-label*, quer na sua vertente de prescrição pelos médicos, quer na vertente da sua aquisição e comparticipação pelos sistemas públicos de saúde, quer no que diz respeito às responsabilidades que possam decorrer do mau trabalho deste tema por parte das companhias farmacêuticas, é, em qualquer uma destas três situações, um tema financeiramente muitíssimo relevante. Devido à pandemia surgiu uma necessidade aguda e imediata de um medicamento que travasse a progressão ou combatesse a mortalidade causada por esta doença. Sendo uma doença desconhecida, nada no arsenal terapêutico se encontrava aprovado para o seu tratamento e, como tal, o *off-label* foi o primeiro lugar onde se procurou solução devido aos custos reduzidos, uso imediato, acessível e de produção em massa. Ao longo deste trabalho serão mencionados mais exemplos como este que demonstram a importância deste tema nos dias de hoje assim como as entidades e mecanismos envolvidos no *off-label*.

Palavras-Chave: *Off-label*; Prescrição, Medicamento; Regulação; Infarmed

Abstract: The off-label consists on the prescription or use of drugs in an indication/disease/patient different from the approved therapeutic indications for that drug, or carried out in populations not studied, or even using non-approved pharmaceutical forms, routes of administration and dosages. Essentially, a medical prescription for a drug under conditions different from those recommended in the summary of drug characteristics. This is a problem with a huge dimension, with several studies quantified regarding the quantitative dimension of the use of off-label. As such, the issue of off-label, whether in terms of prescription by physicians, or in terms of its acquisition and reimbursement by public health systems, or with regard to the responsibilities that may arise from the poor work of this topic by pharmaceutical companies, is, in any of these three situations,

a financially relevant issue. Due to the pandemic there was an acute and immediate need for a drug that would halt the progression or combat the mortality caused by this disease. As an unknown disease, nothing in the therapeutic arsenal was approved for its treatment and, as such, the off-label was the first place where a solution was sought due to its reduced costs, immediate use, accessible and mass production. Throughout this work, more examples like this will be mentioned that demonstrate the importance of this topic today as well as the entities and mechanisms involved in the off-label.

Keywords: Off-label; Prescription; Drug; Regulation; Informed

DEFINIÇÃO DE USO OFF-LABEL



uso *off-label* significa que o medicamento está a ser utilizado de uma forma não especificada no rótulo ou folheto informativo aprovado pela FDA. Cada medicamento vendido com receita médica comercializado nos EUA contém um rótulo individual aprovado pela FDA, sendo este rótulo um relatório escrito que fornece instruções detalhadas sobre os usos e doses aprovados, que são baseados nos resultados de estudos clínicos que o fabricante do fármaco apresentou à FDA¹.

Quando se fala de *off-label* referimo-nos a esta prática, que consiste na prescrição ou no uso de medicamentos em indicação/doença/doente diferente das indicações terapêuticas aprovadas para aquele medicamento, ou efetuada em populações não estudadas, ou ainda utilizando formas farmacêuticas, vias de administração e dosagens não aprovadas. Essencialmente, uma prescrição médica de um medicamento em condições distintas

¹ Miller K. Off-Label Prescription Drugs Use: Benefits and Risks. WebMD [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 31];1-4. Available from: <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/features/off-label-drug-use-what-you-need-to-know>

das preconizadas no RCM (Resumo das Características do Medicamento).

Quais são os motivos que levam à prescrição *off-label*? Há muitas modalidades em que se preconiza esta prática.

Uma primeira, e a mais corrente, é a utilização de medicamentos para tratamento de doenças distintas das indicações aprovadas. Um exemplo prático desta prática é o da prescrição de um beta-bloqueador receitado para a ansiedade.

Uma segunda é a utilização do medicamento que está aprovado para uma determinada indicação, mas por opção do médico, ser administrado com dose ou frequência distinta daquelas que são a base do RCM do medicamento. Tem-se assim o exemplo da etravirina, para tratamento do HIV, cujo regime terapêutico aprovado é de 200mg duas vezes por dia, mas que é utilizado pelos doentes numa toma única diária.

E a terceira modalidade, com uma dimensão estatística bastante relevante, com a utilização do medicamento em populações não aprovadas, que não foram especificamente alvo de ensaios ou outro tipo de estudos clínicos que antecederam a aprovação do medicamento. Um exemplo desta modalidade passa pela utilização de medicamentos apenas aprovado para populações idosas numa pessoa mais jovem.

No entanto, é importante notar que existem situações que se assemelham à prática *off-label* mas que não o são.

No caso da utilização de um medicamento não autorizado não estamos perante um prescriptor que recomenda a um doente a utilização de um determinado medicamento que, por qualquer razão, está disponível no mercado, mas que não foi objeto de uma autorização de introdução no mercado (AIM), nem tem quaisquer indicações aprovadas. Como tal, neste caso não é considerada uma prática *off-label* mas sim a utilização de um medicamento não autorizado, apresentando todo outro quadro jurídico que se desvia do que é a utilização *off-label*. Estamos, portanto, a referir-nos a um medicamento não autorizado,

ainda que utilizado ao abrigo de AUE (autorização de utilização excepcional), não tem quaisquer indicações aprovadas, nem foi ainda objeto de avaliação de eficácia e de segurança.

Outro dos casos que também não é considerado como *off-label* é a utilização de um medicamento em ensaios clínicos. Os ensaios clínicos visam avaliar uma hipótese terapêutica a partir de uma situação de incerteza, com requisitos exigentes e controlados por autoridades públicas como o Infarmed e a comissão de ética competente. Por outras palavras, os ensaios clínicos avaliam a hipótese de um determinado medicamento ou composto químico ser passível de contribuir positivamente para uma situação de doença de um determinado doente.

Em contrapartida, o *off-label* é uma situação concreta de um doente específico e na qual o médico, baseado numa avaliação científica e em evidência anterior, considera que vale a pena, naquele caso concreto, administrar ou prescrever aquele medicamento àquele doente. É uma intervenção feita pelo médico, sem a intervenção de qualquer regulador, no exercício de liberdade de prescrição médica e face a uma situação concreta. Numa prescrição *off-label* não se está a tentar validar uma hipótese terapêutica, isso é um aventureirismo de prescrição se feito fora do quadro exigente e regulamentado. Já a prática de atos médicos, incluindo *off-label*, pauta-se unicamente pelo juízo criterioso do médico e pelo seu respeito pelas *leges artis* (conjunto de regras científicas e técnicas e princípios profissionais que o médico tem a obrigação de conhecer e utilizar tendo em conta o estado da ciência e o estado concreto do doente), sem intervenção de reguladores.

Existem diferentes tipos de *off-label*, distinguindo-se quanto ao fim e relação com o Resumo de Características do Medicamento (RCM). Estes são a utilização *beyond label* e a utilização *against the label*. No que diz respeito à utilização *beyond label*, o medicamento é utilizado em indicações não incluídas na AIM, como é o caso do tratamento de doenças de base

fisiopatológica análogas às aprovadas (tem-se como exemplo o tratamento de doenças raras), ou para populações não avaliadas. Por outro lado, na utilização *against the label* o medicamento é utilizado em situações contraindicadas na AIM, por exemplo em grávidas ou na existência de outras situações clínicas.

Podem considerar-se diferentes situações e com graduações diferentes por exemplo ao nível do surgimento de um incidente no qual tem de se averiguar a culpa e, no fim, a responsabilidade do prescriptor, de uma companhia ou de outra entidade que intervenha e que tenha que ver com o que é *beyond label*, diferentemente daquilo que é *against the label*. São duas situações muito distintas, na primeira é como que ir para além daquilo que está incluído no RCM de um determinado medicamento enquanto que na outra é ir contra o que o RCM refere. Por exemplo, se o médico prescrever um medicamento para uma indicação não incluída no RCM, está a ir *beyond the label* mas, no entanto, se der esse medicamento e o prescrever a uma grávida, tendo em conta que o RCM do medicamento tem a gravidez como uma das contraindicações na sua administração, então o médico está a ir *against the label*.

DIMENSÃO DO PROBLEMA

Este é um problema com uma enorme dimensão, havendo diversos estudos quantificados relativamente à dimensão quantitativa da utilização do *off-label*. Em determinadas áreas terapêuticas ou situações clínicas estima-se que a prescrição *off-label*, para essas mesmas áreas ou situações clínicas, chega a superar os 70%. As áreas tipicamente permeáveis ao *off-label* incluem a pediatria, geriatria, oncologia e doenças raras. É também mais provável em medicamentos especialmente inovadores, assim como em medicamentos indicados para certos grupos demográficos. Este problema acarreta também uma dimensão financeira e de responsabilidade consideravelmente alta. É um

gigante financeiro para os sistemas de saúde, quer com as participações públicas no preço dos medicamentos, quer com as aquisições hospitalares, as opções *off-label* ou *on-label* podem significar quem paga, isto é, para os sistemas de saúde, poupanças ou não poupanças de muitos milhões de euros. Este constituiu o *driver* do reaparecimento do tema do *off-label* nos últimos anos, sobretudo na Europa e nos Estados Unidos mas é também um problema/questão com uma dimensão financeira enorme para as companhias farmacêuticas. Alguns dos exemplos ocorreram nos Estados Unidos e tratam-se de situações em que houve uma promoção *off-label* indevida e ilícita por parte de determinadas companhias farmacêuticas. São assim de notar o caso do Risperdal nos Estados Unidos, em 2013, que conduziu a uma compensação por parte da Johnson & Johnson de mais de 2 mil milhões de euros², o da promoção do antiepiléptico Neurontin, em 2014, que levou a uma dívida de 325 milhões de euros para a Pfizer³, o do Seroquel que se traduziu em 520 milhões de euros, em 2010, para a AstraZeneca⁴ e, por fim, o caso do Zyprexa por parte da Lilly no valor de 1,4 mil milhões de euros⁵.

² DOJ. Johnson & Johnson to Pay More Than \$2.2 Billion to Resolve Criminal and Civil Investigations | OPA | Department of Justice [Internet]. Department of Justice. 2013 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.justice.gov/opa/pr/johnson-johnson-pay-more-22-billion-resolve-criminal-and-civil-investigations>

³ Staton T. Pfizer to plunk down \$190M to wrap up Neurontin class action | FiercePharma [Internet]. Pfizer to plunk down \$190M to wrap up Neurontin class action. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/regulatory/pfizer-to-plunk-down-190m-to-wrap-up-neurontin-class-action>

⁴ Finance. AstraZeneca to pay US\$520m fine for off-label drug marketing [Internet]. AstraZeneca to pay US\$520m fine for off-label drug marketing. 2010 [cited 2021 Oct 31]. Available from: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/AstraZeneca_to_pay_US_520m_fine_for_offlabel_drug_marketing/50459

⁵ Thepharmaletter. Lilly accused of off-label Zyprexa promotion - Pharmaceutical industry [Internet]. Lilly accused of off-label Zyprexa promotion - Pharmaceutical industry. 2006 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.thepharmaletter.com/article/lilly-accused-of-off-label-zyprexa-promotion>

Como tal, o tema do *off-label*, quer na sua vertente de prescrição pelos médicos, quer na vertente da sua aquisição e participação pelos sistemas públicos de saúde, quer no que diz respeito às responsabilidades que possam decorrer do mau trabalho deste tema por parte das companhias farmacêuticas, é, em qualquer uma destas três situações, um tema financeiramente muitíssimo relevante.

O “VELHO” DILEMA DO *OFF-LABEL*

Tradicionalmente, o dilema do *off-label* coloca-se entre a normalidade do *on-label* versus a liberdade de prescrição médica. O sistema de proteção dos doentes através de um sistema normativo e regulatório à volta de medicamentos protege o *on-label* e considera-o como normal, isto é, os medicamentos que são prescritos e usados, são prescritos e usados nas condições que foram previamente avaliadas por parte das autoridades competentes, de acordo com juízos sérios, numa posição de independência face aos interesses em jogo, tal como os seus parâmetros de qualidade, segurança e eficácia. E, portanto, a normalidade tende para que a prescrição, assim como o uso dos medicamentos, se faça *on-label*, nos termos das condições que foram aprovados.

Todavia, este princípio está, e sempre esteve, em tensão com essa outra realidade que coexiste, que é a liberdade de prescrição médica. A soberania do médico de, perante o doente que tem à sua frente, decidir, de acordo com a sua consciência, mas sobretudo de acordo com o seu conhecimento técnico e com a disponibilidade da literatura científica com a qual possa formar-se tanto a si como à sua opinião, prescrever o medicamento que em concreto considera, face àquele dia e àquele doente, a terapêutica adequada. E essa liberdade de prescrição médica está em tensão com o *on-label* pois a liberdade de prescrição médica pode ir além ou, em determinados pontos, contra aquela que é a

situação normal de prescrição dentro daquilo que são as indicações e outras características do medicamento que constam no RCM. Esta é a base do dilema, esta é a tensão base desta discussão: Onde é que acaba a liberdade de prescrição médica no respeito por um interesse prevalecente que seria o respeito incondicional da normalidade do *on-label*?

O NOVO DILEMA DO *OFF-LABEL* – SAÚDE, FINANÇAS, E A CONVENIÊNCIA DA INDEFINIÇÃO

Recentemente o tema ganhou novos contornos porque, à tensão mencionada anteriormente, acrescentam-se hoje outros elementos de detenção num cocktail de valores e interesses que é mais rico do que é na sua formação base. Tem que ver com preocupações de natureza financeira, sobretudo do estado pagador dos medicamentos, que em determinada medida devem ser compatibilizados com um grau adequado de proteção da saúde pública, mas com tutela também do interesse financeiro do estado. Aqui coloca-se o problema da prescrição *off-label* poder ser uma boa solução em termos de acessibilidade efetiva dos doentes aos medicamentos de que precisam.

Durante décadas, as autoridades públicas e, em particular, agências do medicamento pela Europa e também nos Estados Unidos da América regeram-se quase ilimitadamente, quase incondicionalmente pelo *on-label*, puxando o uso e a prescrição para dentro do sistema, limitando dessa forma, embora não normativamente, a liberdade de prescrição por parte dos médicos. No entanto, nos últimos tempos, o *on-label* convive com uma tensão que puxa para o lado oposto em que o *off-label*, justamente na proteção da acessibilidade efetiva que depende da comportabilidade financeira do custo dos medicamentos, é, numa primeira fase, consentido e, numa segunda fase, incentivado pelas próprias autoridades públicas.

O que cria aquilo que é, numa primeira aparência, uma

disfunção que resulta numa confluência mais equilibrada entre os valores e os interesses que têm de ser conjugados neste domínio. Mas há efetivamente esta realidade nova, este dilema novo, que conduz a posições das autoridades públicas menos veementes relativamente à prática *off-label*, menos contrárias a essa prática, inclusive depois com uma evolução jurisprudencial. Esta discussão parte numa formulação mais simples de tentativa de atrair para o *on-label* a prescrição em quaisquer circunstâncias para um alargamento desta discussão fazendo entrar considerações de natureza financeira desde logo porque a poupança que o estado faça através do menor investimento num determinado medicamento, liberta recursos que são relevantes para que, em geral, os sistemas de saúde possam adequadamente tratar os utentes de uma forma mais eficiente.

MOTIVOS QUE LEVAM À PRESCRIÇÃO *OFF-LABEL*

Por que é que com tantos medicamentos, com tanta atividade das companhias farmacêuticas e com tantas agências do medicamento a nível nacional ou supranacional, esta é ainda uma prática que tem tanto peso? Porquê recorrer à prescrição *off-label*, se está repleta de incertezas?

O primeiro motivo passa pelo facto de nem sempre as autorizações conseguirem acompanhar o fulgurante desenvolvimento científico, assim como aquilo que a prática científica vem revelar como potencialidades positivas do uso do medicamento. Muitas das descobertas de determinadas indicações terapêuticas para o medicamento resultam, não da sua antevisão da companhia que o lança, mas justamente da prática clínica que evidencia, muitas das vezes por acaso, uma determinada virtualidade de um medicamento que era até aí desconhecido. Ficamos assim num momento em que há um RCM testado e há uma prática clínica que revela novos atributos.

O segundo motivo é o facto de existirem certas doenças

para as quais não estão disponíveis medicamentos autorizados, ou para as quais existem alternativas terapêuticas, mas com um leque de escolhas muito limitado, ou os medicamentos disponíveis são proibitivamente caros. Nessas circunstâncias o médico tem um dilema porque pretende fazer o melhor pelo seu doente e arranjar uma alternativa terapêutica que lhe permita melhorar o seu estado de saúde.

Outra dimensão do problema é quando existem esses medicamentos, mas eles são proibitivamente caros, quer numa lógica de financiamento individual ou público dos custos de saúde. Em qualquer uma destas hipóteses, a escolha do medicamento, que embora não esteja aprovado pela agência do medicamento do país em causa para uma determinada indicação terapêutica ou para uma determinada população etária, mas para a qual o médico dispõe de confiança, se isso viabilizar a efetivo a administração desse medicamento àquela pessoa, então esta pode também ser uma prescrição de recurso, e é, ao *off-label*.

Uma razão menos sã é a de que as empresas farmacêuticas muitas vezes desistem de investir naquilo que é a aprovação de uma nova indicação terapêutica. Aprovar um medicamento é um processo muito prolongado no tempo e que requer um investimento financeiro de muitos milhões ou dezenas de milhões de euros, ao longo de muito tempo, e portanto, as empresas apenas se lançam nesse inferno burocrático, mas sobretudo de investigação científica da validade daquele medicamento para uma determinada indicação ou população, se virem nisso algum interesse e podem até ser tentadas a, perante um medicamento seu que é abundantemente utilizado e prescrito *off-label*, desinteressarem-se de promover a aprovação dessa indicação. Isto acontece porque nesse caso lhes custaria muito dinheiro, acarretaria gastos de energia administrativa e sobretudo científica de enormíssimo montante e, portanto, decidem investir apenas numa utilização terapêutica do medicamento. Muitas das vezes isso acontece porque o medicamento já está a ser usado perante a

tolerância das autoridades e sem responsabilidade pela empresa que colocou o fármaco no mercado numa determinada indicação. Acabam, no fundo, por adotar uma posição de passividade relativamente a esta situação por ser a mais conveniente.

Um dado curioso, objeto de alguns estudos é o de que a prescrição *off-label* aparece muitas vezes não só por uma opção livre e, em determinado sentido, unilateral do médico, mas em resultado de um fenómeno do *patient empowerment*, isto é, o poder que o paciente tem perante o seu próprio médico. Este é um fenómeno que se reflete em muitos campos, sendo um deles a prescrição *off-label*.

CASE STUDIES DE PRESCRIÇÃO *OFF-LABEL*

Esta conveniência na indefinição deste regime e uma conveniência promotora desta prática resulta da equação feita pelas próprias entidades públicas e sobretudo aquelas que são responsáveis pelo pagamento dos custos da saúde.

Um dos exemplos que tem suscitado mais polémica está relacionado com o uso *off-label* do medicamento Avastin (bevacizumab) da Roche que, embora apenas aprovado para o tratamento de diversos tipos de cancros, é também utilizado no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI), sem nunca ter sido tomada nenhuma medida para incluir a DMI como nova indicação⁶.

A sua utilização *off-label*, no contexto da DMI, obrigava a várias modificações desde a embalagem do produto, dosagem utilizada, posologia adotada e o método de administração, nomeadamente quanto à diluição do produto destinado à administração intra-vítrea, aumentando assim o risco de erros de dosagem, infeção e contaminação no olho. A sua utilização chegou a

⁶ Notícias J. São João suspendeu utilização do Avastin [Internet]. São João suspendeu utilização do Avastin. 2009 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.jn.pt/sociedade/sao-joao-suspendeu-utilizacao-do-avastin-1316532.html>

provocar alguns casos de cegueira em Santa Cruz⁷.

Este medicamento, no entanto, era cerca de 12 a 15 vezes mais barato que o outro, tornando-se por isso uma decisão muito complicada de tomar para o decisor público preferir o *on-label* e, desta forma, privar um número elevado de doentes ao acesso deste medicamento. Surge assim uma questão legítima: Deve ser considerado o uso *off-label* de um medicamento licenciado ou deve ser criado um novo medicamento?

A sua prática *off-label* mantém-se, ainda que tenha sido aprovado um medicamento para a degenerescência macular relacionado com a idade, o Lucentis. Assim, os únicos motivos que subsistem na sua utilização resumem-se ao seu menor custo.

Pode aceitar-se que haja, por parte de entidades de saúde, e por motivos meramente económicos, a promoção *off-label* de medicamentos para indicações não aprovadas, quando existe um medicamento para essa indicação? Estas atitudes podem comprometer a segurança do doente, prejudicar o rigoroso quadro regulamentar de aprovação de medicamentos e desincentivar a investigação de novos medicamentos e novas indicações, constituindo uma barreira à inovação? Além de estar em contradição com a legislação da União Europeia que coloca a proteção da saúde pública, incontestavelmente, acima das considerações económicas?

Este foi o caso que mais discussão provocou na sociedade e acabou por ter reflexos jurídicos tendo sido levado ao tribunal de justiça da união europeia (TJUE) que proferiu o acórdão, que é o mais famoso no domínio do *off-label*, de 21.11.2018 (processo C-29/17) que, no fundo, se ocupou da validade de uma lei italiana pensada para este caso Avastin/Lucentis e que permitia a inclusão na lista de medicamentos comparticipados, medicamentos em *off-label*, o que na altura foi completamente

⁷ Correio da manhã. Avastin pode causar cegueira - Sociedade - Correio da Manhã [Internet]. Avastin pode causar cegueira. 2012 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.cmjornal.pt/sociedade/detalhe/avastin-pode-causar-cegueira>

revolucionário, considerado como uma rutura na política regulatória em geral na europa e um atentado à harmonização europeia do direito do medicamento e foi por isso e por essa “porta” que chegou através de um reenvio prejudicial de um tribunal italiano junto do TJUE. E aqui o tribunal de justiça deu a volta e de uma posição de maior reserva relativamente ao *off-label*, o tribunal de justiça valida sem qualquer resistência esta legislação italiana e, portanto, a possibilidade de na lista oficial de medicamentos comparticipados pelo estado poder constar para uma determinada indicação terapêutica um medicamento que não está aprovado para essa mesma indicação terapêutica. Desta forma o TJUE acolheu a recomposição dos termos em que a tensão se coloca.

*Acórdão do Tribunal de Justiça (Primeira Secção) de 21 de novembro de 2018*⁸

“Reenvio prejudicial – Medicamentos para uso humano – Diretiva 2001/83/CE – Artigo 3.º, ponto 1 – Artigo 6.º – Diretiva 89/105/CEE – Regulamento (CE) n.º 726/2004 – Artigo 3.º, 25.º e 26.º – Reacondicionamento de um medicamento tendo em vista a sua utilização para um tratamento não abrangido pela sua autorização de introdução no mercado (*off label*) – Tomada a cargo pelo regime nacional de seguro de saúde | Pedido de decisão prejudicial apresentado pelo Consiglio di Stato, Itália.

Conclusão:

O artigo 3.º, ponto 1, da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, conforme alterada pela Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2012, deve ser interpretado no sentido de que o Avastin está

⁸ Associados RSM e. Unidade Económica da Farmácia e do Medicamento | Julho - Dezembro 2018 [Internet]. Unidade Económica da Farmácia e do Medicamento. 2018 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.pra.pt/pt/communication/news/unidade-economica-da-farmacia-e-do-medicamento-julho-dezembro-2018/>

abrangido pelo âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83, conforme alterada pela Diretiva 2012/26, após ter sido reacondicionado nas condições previstas pelas medidas nacionais em causa no processo principal.

Conclusões:

O artigo 6.º da Diretiva 2012/83, conforme alterada pela Diretiva 2012/26, deve ser interpretado no sentido de que não se opõe a medidas nacionais como as que estão em causa no processo principal, que definem as condições em que o Avastin pode ser reacondicionado para efeitos da sua utilização para o tratamento de indicações oftalmológicas não abrangidas pela respetiva autorização de introdução no mercado.

Os artigos 3.º, 25.º e 26.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, conforme alterado pelo Regulamento (UE) n.º 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2012, devem ser interpretados no sentido de que se opõem a uma medida nacional como a que resulta do artigo 1.º, n.º 4-A, do decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante «Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del teto do spesa per l'anno 1996», convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n. 648 (Decreto-Lei n.º 536, de 21 de outubro de 1996, que estabelece «Medidas para o controlo das despesas farmacêuticas e a redefinição do nível máximo das despesas para o ano de 1996», convertido na Lei n.º 648, de 23 de dezembro de 1996), conforme alterado pelo decreto-legge del 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n. 79 (Decreto-Lei n.º 36, de 20 de março de 2014, convertido na Lei n.º 79 de 16 de maio de 2014), que autoriza a AIFA a fiscalizar medicamentos como o Avastin, cuja utilização off label é reembolsada pelo SNS, e a decretar, se for caso disso, as medidas

necessárias à proteção da segurança dos doentes.”

Houve outras “guerras” junto da agência nacional do medicamento, em que o problema se colocava relativamente à avaliação fármaco-económica do medicamento ter como comparador um medicamento que não estava aprovado para uma determinada indicação terapêutica. O Informed defendeu a viabilidade dessa solução numa altura em que este acórdão ainda não tinha saído, antecipando aquilo que viria a ser uma prática europeia que nos dias de hoje está instalada, incluindo no UK que tem o seu sistema bastante trancado nestas medidas.

CASES STUDIES DE PRESCRIÇÃO *OFF-LABEL* – O TEMA DO NOSSO TEMPO: COVID 19

A Ritalina (metilfenidato), originariamente utilizado para situações de défice de atenção em crianças hiperativas, perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA) e, que hoje em dia é utilizado como um estimulante para maratonas de estudo, assim como para a depressão⁹. Este fármaco pertence à classe das anfetaminas, com possíveis efeitos secundários como enxaquecas, insónias, diminuição do apetite e convulsões e, como tal, a sua utilização acarreta riscos. A Aspirina é outro dos casos que tem também alguma dimensão da utilização do *off-label*¹⁰. O Avastin (bevacizumab), já mencionado anteriormente, aprovado para o cancro colon-rectal, dos pulmões e da mama, mas igualmente prescrito para casos de DMI, doença ocular da retina. Ao ser utilizado *off-label* há uma obrigatoriedade de diluição do produto destinado à administração intra-vítrea, aumentando assim o risco de erros de dosagem, infeção e contaminação no olho. No entanto, a sua prática *off-label* mantém-se, ainda que

⁹ Trenque T, Herlem E, Abou Taam M, Drame M. Methylphenidate off-label use and safety. SpringerPlus [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 31];3(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25279275/>

¹⁰ Zhi-cha H. Off-label Use of Aspirin in Outpatients of Sun Yat-sen Memorial Hospital in 2013: A Retrospective Survey. undefined. 2015;

tenha sido entretanto, aprovado um medicamento para a degenerescência macular relacionada com a idade¹¹ (6,7). Assim, os únicos motivos que subsistem na sua utilização resumem-se ao seu menor custo.

Uma situação mais atual nos dias de hoje passa pelo aparecimento do Covid-19 que nos dá uma nova dimensão neste problema¹². O covid constitui a primeira grande pandemia desde a fundação da moderna intervenção pública no medicamento, quer ao nível normativo quer ao nível regulatório. Claro que existiram algumas situações com as quais o sistema normativo e de regulação tiveram que cuidar, nomeadamente HIV, o Ébola, mas nada com a dimensão que temos hoje. A última grande pandemia deste tipo foi há 100 anos, quando ainda não existia nada parecido com os modelos de intervenção pública no sector do medicamento que temos hoje a nível nacional ou europeu. E foi/está a ser um teste geral que põe em causa a robustez do sistema, mas também a sua flexibilidade naquilo que é uma aparente inviabilidade. O sistema tem que se manter robusto porque é um dado adquirido do nosso modo de estar por termos uma agência do medicamento que nos confirma e assegura níveis de segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos que estão no mercado e, portanto, o sistema tem de ser robusto mas suficientemente flexível ao mesmo tempo para que possa responder a uma emergência. A pandemia acaba por ser, por um lado, um teste ao *on-label* e aos processos de aprovação do medicamento.

¹¹ Notícias J. São João suspendeu utilização do Avastin [Internet]. São João suspendeu utilização do Avastin. 2009 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.jn.pt/sociedade/sao-joao-suspendeu-utilizacao-do-avastin-1316532.html>. Correio da manhã. Avastin pode causar cegueira - Sociedade - Correio da Manhã [Internet]. Avastin pode causar cegueira. 2012 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.cmjornal.pt/sociedade/detalhe/avastin-pode-causar-cegueira>

¹² Organization WH. Off-label use of medicines for COVID-19. World Health Organisation [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 31];(March):3–5. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>

Isto verifica-se especificamente no caso das vacinas e, por outro lado, um teste ao *off-label* porque numa situação de uma emergência rápida, no contexto de uma pandemia, é um campo imediato de recurso ao *off-label*. As vacinas contra covid-19 receberam AIM condicionada. No entanto, é de notar que a AIM condicionada não foi criada por força da Covid-19, existindo desde a publicação de regulamento 507/2006, de 29 de março¹³. Ao contrário do que se possa julgar, o processo de aprovação da AIM condicionada é rigoroso e transparente, a urgência de saúde pública explica a sua celeridade, concentração de esforços na análise destes medicamentos mas está longe de significar “relaxamento” por parte das agências do medicamento.

A AIM condicionada, ao abrigo do Art. 14.º do Regulamento 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Medicamentos¹⁴.

Deste modo, a AIM pode ser concedida para responder a necessidades médicas não satisfeitas dos doentes, nomeadamente no que diz respeito ao tratamento, à prevenção ou diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente mortais. Quando não exista um método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento autorizado na União Europeia, ou o tratamento a autorizar constitua uma vantagem substancial para os doentes. Esta AIM implica que o requerente tenha submetido dados pré-clínicos ou farmacêuticos completos, mas não possua ainda todos os dados clínicos normalmente exigidos. Pode ainda ser fornecida sem dados pré-clínicos ou farmacêuticos, em resposta a emergências de saúde pública.

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) deve confirmar que o balanço risco-benefício dos dados preliminares é

¹³ Europeia JO da U. REGULAMENTO (CE) N. o 507/2006 DA COMISSÃO.

¹⁴ 2017/1399 R (UE). Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho. Vol. 0435, Comissão Europeia. 2013.

positivo, que o benefício para a saúde pública da disponibilidade imediata do medicamento supera o risco inerente à necessidade de dados adicionais e que o requerente será capaz de fornecer dados completos. No que diz respeito ao condicionamento, são exigidas obrigações específicas indicadas no RCM, revistas anualmente como a conclusão dos estudos em curso, a realização de novos estudos e a recolha de dados de farmacovigilância. Este é temporário, tendo a AIM condicionada validade inicial de 1 ano. Este sistema é assim concebido para que AIM se converta em AIM “comum” após apresentação dos dados completos. É um processo que se caracteriza pela transparência pois a EMA tem de divulgar as obrigações impostas aos titulares de AIM condicionada, com os respetivos prazos de cumprimento.

Excecionalmente, pode ser concedida uma AIM “sempre” condicionada, designadamente quanto à segurança do medicamento ou outras condições, se o requerente demonstrar que é incapaz de fornecer dados completos sobre o medicamento em condições normais de utilização, por razões objetivas e comprováveis (artigo 14.^a n.º 8 do Regulamento 726/2004)¹⁵.

Todas as vacinas aprovadas até ao momento foram aprovadas de forma condicional e as condições de aprovação das mesmas são públicas, nomeadamente o fornecimento de informações adicionais e a manutenção de um nível exigente de monitorização dos termos em que estes medicamentos estão a ser utilizados.

Alguns factos e curiosidades de realçar passam pelo número de AIM condicionadas concebidas entre 2006 e 2016, perfazendo um total de 30. Destas apenas duas foram retiradas por razões comerciais e não clínicas. De 2017 a 2020, a EMA já emitiu mais de 20 opiniões favoráveis a AIM condicionadas, entre elas as vacinas já autorizadas para o vírus covid-19 e outras ainda em apreciação. São vários os medicamentos objeto de AIM condicionada, nomeadamente medicamentos inovadores

¹⁵ Europeia JO da U. REGULAMENTO (CE) N. o 507/2006 DA COMISSÃO.

para doenças raras e continuará a ser assim enquanto existirem necessidades médicas não satisfeitas e grandes inovações científicas.

OFF-LABEL E COVID-19

Devido à pandemia surgiu uma necessidade aguda e imediata de um medicamento que travasse a progressão ou combatesse a mortalidade causada por esta doença. Sendo uma doença desconhecida, nada no arsenal terapêutico se encontrava aprovado para o seu tratamento e, como tal, o *off-label* foi o primeiro lugar onde se procurou solução devido aos custos reduzidos, uso imediato, acessível e de produção em massa¹⁶. Porém, Adarsh Bhimraj, um dos principais autores das diretrizes de tratamento para a COVID-19 da Sociedade de doenças infecciosas da América (IDSA): “Nenhuma das infecções respiratórias virais que conhecemos tem uma bala de prata”.

As tentativas iniciais de tratamento de COVID-19 recorreram a combinações entre medicamentos originalmente desenvolvidos para combater vírus, e tratamentos comprovadamente seguros e eficazes no tratamento dos sintomas (como esteroides utilizados para atenuar a resposta imunitária excessiva)¹⁷. Na tabela seguinte encontram-se esquematizados alguns dos medicamentos e fármacos utilizados no combate a esta pandemia.

Medicamentos utilizados contra a COVID-19	
Kaletra (combinação lopinavir e ritonavir)	Aprovada para o HIV
Fosfato de cloroquina	Aprovado para tratamento da malária
Dexametasona	Aprovado para problemas inflamatórios do corpo, como artrite reumatoide,

¹⁶ Shojaei A, Salari P. COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Oct 31];28(2):789–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385829/>

¹⁷ Organization WH. Off-label use of medicines for COVID-19. World Health Organisation [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 31];(March):3–5. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/off-label-use-of-medicines-for-covid-19-scientific-brief>

	asma grave ou urticária
Remdesivir	Aprovado para tratar hepatite C e reaproveitado para o ébola
Tocilizumab	Tratamento artrite reumatoide
Interferon beta inalado	Tratamento da esclerose múltipla

O PAPEL DA AIM

A lenta construção do edifício jurídico do *on-label* assegura que nenhum medicamento pode ser usado sem AIM e que AIM é feita após a verificação de níveis adequados de qualidade, segurança e eficácia. Nos primórdios era pela via da responsabilização do farmacêutico e do médico, e apenas por essa via, que se protegia o interesse de nos serem prescritos, administrados e vendidos apenas medicamentos com padrões de qualidade e de segurança aceitáveis.

O pontapé de saída no direito farmacêutico é dado pelas leis americanas de 1938 (focada exclusivamente na segurança do medicamento, só se faziam testes à segurança do medicamento e, em consequência verificou-se que se vendiam medicamentos que apesar de muito seguros eram também ineficazes. Qualquer empresa podia reclamar um medicamento se ele tivesse o selo da FDA e, portanto, fosse seguro, até que foi revisto o mecanismo de aprovação nos Estados Unidos em 1962) e 1962 (quando passou a ser verificada não apenas a segurança do medicamento, mas também a sua eficácia).

A primeira reação europeia deu-se com a Diretiva 65/65 no caso da Talidomida, uma lógica interesseira de construção do mercado interno do medicamento mais ainda, nessa altura, de proteção de saúde pública, prevalência da saúde pública como valor que preside à regulação farmacêutica de base europeia é posterior, a primeira razão tem que ver com a livre circulação de medicamentos¹⁸.

¹⁸ Diretiva 65/65 no caso da Talidomida [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from:

Nos dias de hoje está presente a Diretiva 2001/83/CE – Art. 6.º, o Regulamento n.º 726/2004 – Art. 3.º para medicamentos que seguem o procedimento centralizado na agência europeia do medicamento. Para além disso, a imposição constitucional explícita – Art. 64 da Constituição nº3 em que se diz que para assegurar o direito de proteção à saúde cumpre prioritariamente ao estado disciplinar e controlar a produção, a distribuição e a comercialização de produtos, entre outros, farmacêuticos e meios de tratamento. Aquilo que era há meia dúzia de décadas uma realidade inexistente é hoje uma imposição constitucional, esta da existência de uma regulação sobre a produção, distribuição e comercialização do uso de produtos farmacêuticos.

A AIM de um medicamento é concedida com base num juízo positivo de risco/benefício quanto à sua segurança e eficácia, e qualidade. Assim, a obtenção de AIM atribui ao medicamento um perfil de segurança que pode orientar a sua prescrição *off-label*, e baliza o risco associado à administração do medicamento. É com a AIM que é aprovado o RCM, sendo isso o *on-label*.

O resumo das características do medicamento contém informações essenciais sobre este e faz parte do pedido de AIM aprovado pela EMA ou Infarmed. É aqui que nasce o *label* do medicamento e inclui secções como indicações terapêuticas, posologia, modo de administração, faixa etária a que se destina (quando aplicável), duração do tratamento e contraindicações.

ESTADO REGULADOR

A posição do Infarmed afirma-se como o guardião do *on-label*. Surge assim a seguinte questão: sendo guardião do *on-label* não implica regulamentar os termos do uso do *off label*? A

circular informativa n.º 184/CD de 12 de dezembro de 2010 regula a utilização de medicamentos *off-label*¹⁹. Não compete ao Infarmed pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM, a utilização de um medicamento fora do RCM constitui prerrogativa soberana e é da inteira responsabilidade do médico prescriptor. É competência das comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição, pronunciarem-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes.

A responsabilidade do Regulador está regulada segundo a circular normativa n.º 184/CD, de 12.11.2010, que menciona as responsabilidades dos médicos e dos hospitais (Posição comum aos demais reguladores europeus). Assim, o Infarmed não controla a utilização *off-label*²⁰.

A prescrição médica e dispensa de medicamentos (tal como atos médicos em geral) não são competência da União Europeia, tal como o financiamento de medicamentos que também não é competência da União Europeia, mas sim de competência nacional. Não faz sentido haver um sistema harmonizado e em certos campos uniformizado do *on-label* e deixar a regulação, os termos e a dimensão do *off-label* para a disparidade dos ordenamentos nacionais. Seria por isso favorável uma intervenção europeia neste domínio. O *off-label* desencadeia questões de saúde, ao nível da segurança e eficácia do medicamento; concorrência (acordos anticoncorrenciais e colusão) e promoção *off-label*.

É um problema Europeu, e tem sido objeto de decisões notáveis do TJUE: Acórdão C-185/10 Comissão v. República da Polónia; Acórdão C 535/11 Novartis Pharma GmbH v. Apozyt GmbH; Acórdão C 179/16 F. Hoffmann-La Roche Ltd e Outros

¹⁹ Infarmed. Utilização de medicamentos Off-label. Infarmed. 2010;1.

²⁰ Meadows WA, Hollowell BD. 'Off-label' drug use: An FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. International Journal of Impotence Research. 2008 Mar;20(2):135-44. Sneed RC, May WL, Stencel C. Policy versus practice: Comparison of prescribing therapy and durable medical equipment in medical and educational settings. Pediatrics. 2004 Nov;114(5).

v. Autorita “Garante della Concorrenza e del Mercato”; Acórdão C-29/17 Novartis Farma SpA.

Embora não seja objeto de uma intervenção europeia de natureza normativa, é absolutamente viável baseado na jurisprudência do tribunal de justiça, baseado naquilo que é um consenso da generalidade dos ordenamentos jurídicos nacionais da união, vislumbrar aqui aquilo que são os requisitos para um *off-label* aceitável. Um consentimento informado do doente, um conjunto de provas de informações científicas convincentes. A soberania do médico também. A doutrina defende, porém, pressupostos de licitude da prescrição *off-label*, baseados em Direito Europeu. O regime europeu e doméstico permite porém identificar alguns requisitos como dever ser obtido o consentimento informado do doente, no respeito pelo direito do doente à informação; a administração deve ser segura, e assentar em provas ou informações científicas convincentes, ou na prática clínica bem estabelecida (além da do médico prescritor); a decisão deve partir de um médico, com base na sua liberdade de prescrição (e não pelo governo, autoridades de saúde ou administração hospitalar); o uso *off-label* só deve acontecer se não existir medicamento autorizado no mercado nacional, ou o existente não satisfazer as necessidades do doente (vd. Ac. Comissão vs. Polónia e Ac. Abcur) – discussão do *off-label* económico. O TJUE está aberto a excluir a aplicação da diretiva (permitindo uso *off-label*) quando tais requisitos estejam cumpridos.

No entanto, alguns podem ter de ser adaptados quando a prescrição se realize por razões económicas. Nestes casos, existe um medicamento autorizado, mas, sem o medicamento *off-label* mais barato, o doente não tem acesso ao medicamento e, como tal, é do interesse do doente poder reclamar *off-label* económico.

ESTADO PAGADOR

O SiNATS, Sistema Nacional de Avaliação de

Tecnologias da Saúde, faz a avaliação prévia e comparticipação de medicamentos realizada por indicação terapêutica (cf. Art. 14.º/1 a) e art. 25.º/3 a) do SiNATS). Os medicamentos sujeitos a avaliação prévia não podem ser utilizados por Hospitais do SNS em indicações que não estejam refletidas no respetivo contrato (art. 25.º/11) – respeito pelo *on-label* mas também por previsibilidade quando não comportabilidade orçamental. A comparticipação pode ser retirada caso existam dados que indiciem o seu uso fora das indicações em que foi reconhecido o preenchimento das condições de comparticipação (art. 15.º/1c)). O Infarmed é agnóstico quanto ao *off-label*, mas está atento aos seus riscos financeiros e defende-se contra pagar o *off-label* que encareça o tratamento e aumente a despesa pública. No entanto, as farmacêuticas não têm defesa semelhante, se *off-label* desviar procura e reduzir riscos, é um grande risco de negócio. O problema põe-se quando a comportabilidade financeira sai beneficiada pelo uso *off-label*.

Depois existe uma outra questão jurídica à volta disto que se põe também no interesse do estado pagador. Determinados medicamentos estão ainda protegidos para uma determinada indicação terapêutica, mas já não o estão para outra e, portanto, pode haver um genérico, mas esse genérico só pode reclamar indicações terapêuticas que já estejam livres da patente. No entanto, pode dizer-se que a aquisição hospitalar daquele medicamento genérico é feita para a indicação já não protegida sabendo-se de antemão que isso não é o que se vai passar na realidade, ou seja, está a ser adquirido por uma entidade pública um medicamento para uma determinada indicação terapêutica sabendo que isso não vai ser na prática a situação que se vai passar e que aquele genérico não vai ser utilizado para a situação não protegida mas vai ser indicado para a situação ainda protegida, sendo que o medicamento que tem no RCM a indicação protegida apresenta um valor mais elevado que o outro.

No caso dos direitos de propriedade industrial, algumas

patentes protegem o uso de medicamentos em determinada indicação terapêutica, por exemplo um medicamento para cancro no colo do útero que se vem a descobrir, durante a sua utilização, que é eficaz contra o cancro no estômago, a proteção de patente conta desde a descoberta da eficácia no cancro do estômago. Isto significa que um medicamento pode estar protegido por patentes para uso, por exemplo no cancro do estômago, mas já não beneficiar dessa proteção no cancro do colo do útero e, como tal, podem fornecer produtos genéricos para uso no cancro do colo do útero, mas, se o fornecerem para tratamento do cancro do estômago, violam a patente. Por vezes, os genéricos retiram a indicação protegida por patente do RCM (*carve-out*), de maneira que o uso do genérico na indicação protegida por patente seja *off-label*, constituindo assim uma forma indireta de assegurar o respeito pela patente. O Estado Pagador é assim tentado a comprar medicamentos genéricos mais baratos, e usá-los *off-label* para tratamento da indicação “patenteada”.

RESPONSABILIDADE DOS MÉDICOS E FARMACÊUTICOS

No que diz respeito às responsabilidades dos médicos, segundo o Art. 32.º do Código Deontológico da Ordem dos Médicos: “o médico tem liberdade de escolha de meios de diagnóstico e terapêutica (...)”, isto tendo em conta que o médico é um profissional qualificado e certificado por uma associação de direito público para o exercício daquela profissão e, portanto, deve reconhecer-se essa liberdade que resulta de uma situação única irrepetível que é aquele doente, naquele dia, à frente daquele médico²¹. O médico tem assim a liberdade de escolha da terapêutica e tratamento a seguir, devendo escolher de acordo com a sua melhor opinião, conhecimento científico e respeito pela vida, integridade física e saúde do doente. No entanto, existem limites à

²¹ Artigo 6. DEVERES DOS MÉDICOS Princípio Geral.

prescrição.

As próprias regras deontológicas da ordem dos médicos regulam essa situação, em primeiro lugar invocando as leis *leges artis*, primeiro padrão de comportamento exigível a um médico e, em segundo lugar, as mesmas realidades referidas anteriormente como sendo alargadas no contexto europeu, como sendo o consentimento informado do paciente, sendo este real e por escrito para segurança do próprio médico e para o doente saber também do que se trata.

Os pressupostos são os que se apresentam em seguida:

- Art. 35.º CDOM: “O médico deve abster-se de quaisquer actos que não estejam de acordo com as *leges artis*” com exceção dos “atos não reconhecidos pelas *leges artis*, mas sobre os quais se disponha de dados promissores, em situações que não haja alternativa, desde que consentimento do doente ou do seu representante legal, no caso daquele o não poder fazer, e ainda os actos que se integram em protocolos de investigação, cumpridas as regras que condicionam a experimentação em e com pessoas humanas”.

- Consentimento informado do paciente, por escrito.
- No entanto, se o objetivo é restituir saúde ao doente, não parece legítimo que o médico sujeite o doente a um risco não justificado, quando dispõe de uma alternativa terapêutica autorizada segura e eficaz.
- Efeitos benéficos para o paciente.
- Produto de decisão livre e autónoma do médico
- Decisão fundamentada em dados científicos convincentes, ou em prática clínica sedimentada, não pode ser experimentalismo, não pode ser o estudo clínico de uma hipótese.
- O médico deve manter um registo completo e atual das prescrições *off-label*, dos motivos que a fundamentaram e dos respetivos resultados.

O não respeito destas regras/requisitos, pode fazer o

médico incorrer em responsabilidade a vários títulos, nomeadamente responsabilidade disciplinar profissional, responsabilidade disciplinar, responsabilidade civil ou responsabilidade penal. No que diz respeito à responsabilidade disciplinar profissional esta é junto da ordem a que pertence e ao abrigo do art. 2.º Estatuto Disciplinar dos Médicos que atribui como possíveis penas disciplinares a advertência, censura, suspensão até 5 anos ou expulsão. Relativamente à responsabilidade disciplinar, esta é aplicável a médicos em contexto do SNS, ou seja, exercício de funções públicas (art. 180.º Lei Geral do Trabalho em Públicas) e as sanções previstas abrangem a repreensão escrita, multa, suspensão, inatividade, despedimento disciplinar ou demissão. Quanto à responsabilidade civil, aplica-se perante o próprio doente que pode sofrer danos. Neste caso recairá sobre o médico a obrigação de reparar o dano produzido pela sua intervenção, seja esse de natureza física, moral ou até a própria morte do doente, uma vez demonstrado o respetivo nexo de causalidade (a aferir nos termos previstos no Código Civil). E, por fim, a responsabilidade penal (art. 148.º a 150.º, 156.º a 157.º do Código Penal) cujas normas estão estabelecidas ao abrigo dos seguintes artigos:

Artigo 148.º do Código Penal:

“1. Quem, por negligência, ofender o corpo ou a saúde de outra pessoa, é punido com pena de prisão até 1 ano ou com pena de multa até 120 dias.

2. No caso previsto no número anterior, o tribunal pode dispensar de pena quando:

a) O agente for médico no exercício da sua profissão e do acto médico não resultar doença ou incapacidade para o trabalho por mais de 8 dias; (...)”²².

Artigo 149.º/1 do Código Penal: “para efeito de consentimento a integridade física considera-se livremente disponível”²³.

²² Código Penal Português. DL n.º 48/95, de 15 de Março. DL n.º 48/95, de 15 de Março [Internet]. 1995 [cited 2021 Oct 31]; Available from: http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=109&tabela=leis&so_miolo=

²³ Artigo 149 - Código Penal - Decreto-Lei n.º 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Vade Mecum On-line [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from:

Artigo 150.º/1 do Código Penal:

“1. As intervenções e os tratamentos que, segundo o estado dos conhecimentos e da experiência da medicina, se mostrarem indicados e forem levados a cabo, de acordo com as “leges artis”, por um médico ou por uma outra pessoa legalmente autorizada, com intenção de prevenir, diagnosticar, debelar ou minorar doença, sofrimento, lesão ou fadiga corporal, ou perturbação mental, não se consideram ofensa à integridade física.”²⁴

Artigo 150.º/2 do Código Penal:

“2. As pessoas indicadas no número anterior que, em vista das finalidades nele apontadas, realizarem intervenções ou tratamentos violando as “leges artis” e criarem, desse modo, um perigo para a vida ou perigo de grave ofensa para o corpo ou para a saúde são punidas com pena de prisão até 2 anos ou com pena de multa até 240 dias, se pena mais grave lhes não couber por força de outra disposição legal.”

Artigo 156.º do Código Penal:

“1 – As pessoas indicadas no artigo 150.º que, em vista das finalidades nele apontadas, realizarem intervenções ou tratamentos sem consentimento do paciente são punidas com pena de prisão até 3 anos ou com pena de multa.

2 – O facto não é punível quando o consentimento:

- a) Só puder ser obtido com adiamento que implique perigo para a vida ou perigo grave para o corpo ou para a saúde; ou
- b) Tiver sido dado para certa intervenção ou tratamento, tendo vindo a realizar-se outro diferente por se ter revelado imposto pelo estado dos conhecimentos e da experiência da medicina como meio para evitar um perigo para a vida, o corpo ou a saúde;

E não se verificarem circunstâncias que permitam concluir com segurança que o consentimento seria recusado.”²⁵

https://www.meuvademeconline.com.br/legislacao/codigos/3/codigo-penal-decreto-lei-n-2-848-de-7-de-dezembro-de-1940/artigo_149

²⁴ Art. 150 do Código Penal - Decreto Lei 2848/40 [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/topicos/10620916/artigo-150-do-decreto-lei-n-2848-de-07-de-dezembro-de-1940>

²⁵ Raposo VL. Do Regime das Intervenções Médico-Cirúrgicas Arbitrárias no Código Penal Português. Revista Peruana de Ciencias Penales [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 31];26:1–22. Available from: https://www.vda.pt/xms/files/v1/Publicacoes/Artigo_VLR_-

Artigo 157.º do Código Penal:

“Para efeito do disposto no artigo anterior, o consentimento só é eficaz quando o paciente tiver sido devidamente esclarecido sobre o diagnóstico e a índole, alcance, envergadura e possíveis consequências da intervenção ou do tratamento (...)”²⁶.

Sob o ponto de vista do médico, o uso *off-label* não acarreta automaticamente responsabilidade para o médico, mas aumenta substancialmente o risco de essa responsabilidade se vir a imputar.

Por outro lado, no que toca à responsabilidade dos farmacêuticos, hoje em dia existem casos nos Estados Unidos de responsabilização do farmacêutico que vendeu o medicamento. A questão que se coloca é: Se o farmacêutico, detetando que o medicamento que está a vender ao seu utente não se enquadra no RCM do medicamento e, apesar de vir acompanhado de uma prescrição médica, tem o dever jurídico de informar o seu utente de que aquela prescrição não se enquadra do RCM. E se a violação desse dever jurídico é ou não é passível de responsabilizar civilmente e até penalmente o farmacêutico. Há uma base que faz sentido, sobretudo quando o doente revelar desconhecimento da situação. Por outro lado, esta situação pode colocar-se sob o ponto de vista dos OTC's no caso em que for patente para o farmacêutico que o doente lhe está a solicitar um medicamento para uma determinada indicação terapêutica anunciando-lhe que a vai usar para outra diferente. E se a quebra do cumprimento desse dever de informação é passível de responsabilizar o farmacêutico ou não.

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos – Art. 6.º alínea h): “Integram o conteúdo de ato farmacêutico as seguintes atividades: h) Informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre

_Do_Regime_das_Intervencoes_Medico-

Cirurgicas_Arbitrarias_no_Codigo_Penal_Portugues_-Out2013-.pdf

²⁶ Artigo 157 - Código Penal Comentado - Estrutura do Roubo [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.gabarite.com.br/dica-concurso/275-artigo-157-codigo-penal-comentado-estrutura-do-roubo>

dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, juntos de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização (...)”²⁷ (26).

A falta de informação referente à dosagem adequada, o risco de efeitos adversos e a ausência de dados provenientes de ensaios clínicos, foram os principais motivos de preocupação apontados pelos farmacêuticos aquando da dispensa de medicamentos para uso *off-label*. Também os farmacêuticos estão sujeitos a regras deontológicas, uma vez que prestam aconselhamento sobre medicamentos não sujeitos a receita médica.

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo primordial o doente. O n.º1 do artigo 10.º deste código destaca que “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. No artigo 36.º realça-se os deveres para com os utentes “Nas relações com os utentes o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes”²⁸.

RESPONSABILIDADE DOS HOSPITAIS

O mesmo problema também se aplica ao nível dos hospitais, quer de um doente que esteja hospitalizado e, portanto, à guarda de um hospital, quer no contexto de um tratamento em ambulatório em que é administrado um determinado medicamento, ou ainda no contexto da dispensa de medicamentos

²⁷ Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. 1998;1–9.

²⁸ Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. 1998;1–9.

hospitalares, de dispensa obrigatória em farmácia hospitalar. Posto isto, também a responsabilidade dos hospitais exige alguma atenção.

Responsabilidade civil extracontratual: Responsabilidade civil extracontratual do Estado pelo exercício de funções administrativas (Lei 67/2007) – é possível, no âmbito do SNS, para além da responsabilidade civil, penal e disciplinar do médico²⁹.

Responsabilidade pelo risco (art. 11.º/1 da Lei 67/2007): Pessoas coletivas de direito público respondem pelos danos decorrentes de atividades, coisas ou serviços administrativos especialmente perigosos, independentemente da respetiva ilicitude³⁰.

Art. 5.º Da Lei de Gestão Hospitalar: “os hospitais devem pautar a respetiva gestão pelos seguintes princípios: (...) b) garantia aos utentes da prestação de cuidados de saúde de qualidade com um controlo rigoroso dos recursos”³¹.

RESPONSABILIDADE DAS COMPANHIAS FARMACÊUTICAS

O campo de eleição da responsabilização das companhias farmacêuticas neste tema é a do campo da promoção *off-label*. Apesar de prescrição e uso *off-label* serem lícitos, a promoção *off-label* é uma prática de publicidade proibida.

“A publicidade de medicamentos (...) deve conter elementos que estejam de acordo com as informações constantes do resumo das características do medicamento, tal como foi autorizado” *Art. 150.º/3 do Estatuto do Medicamento* (consistente

²⁹ Lei n.º 67-A/2007 | DRE [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/67-a-2007-529450>

³⁰ Lei n.º 67/2007 | DRE [Internet]. Diário da República n.º 251/2007, Série I de 2007-12-31, páginas 9117 - 9120. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/67-2007-628004>

³¹ Decreto-Lei n.º 18/2017 | DRE [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/18-2017-106434234>

com art. 87.º da Diretiva 2001/83/CE)³² (30).

O RCM é, em matéria de promoção, o parâmetro de licitude primeiro e mais relevante. A promoção tem de ser compatível com o RCM. Ou seja, promover um medicamento fora do *on-label* não é permitido. Assim colocam-se as seguintes questões: Disseminar informação científica que refira a utilização *off-label* é promoção? E, portanto, nessa medida, proibido? Neste caso temos de recorrer ao arsenal de mecanismos jurídicos de articulação entre o direito europeu e o direito nacional, nomeadamente através de uma interpretação do estatuto do medicamento conforme a diretiva nesta matéria. O estatuto é mais amplo porque diz que qualquer acto que tenha como efeito o aumento da prescrição, é promoção, enquanto a diretiva diz que qualquer acto que vise (...), por exemplo, a disseminação de informação científica por uma autoridade independente numa revista, não visa promover uma determinada indicação terapêutica *off-label* num medicamento e pode contribuir para que haja um conhecimento na comunidade médica mais alargado de melhoramentos científicos que tenham sido feitos.

A violação corresponde a contra-ordenação, punida com multa entre 2.000€ e 15% do volume de negócios do infrator, ou 180.000€, o que for inferior, e possíveis sanções acessórias.

A promoção *off-label* de medicamentos representa um risco para o doente, e até de saúde pública (pois perverte, ou influencia indevidamente a prescrição médica), um risco de concorrência desleal e um risco de aumento imprevisível da despesa pública com um medicamento.

A proibição da promoção *off-label* tem desvantagens, nomeadamente a limitação do conhecimento de alternativas terapêuticas aplicáveis a patologias mais raras ou subgrupos de doentes. Cada vez mais o fator custo vai aparecendo relacionado à

³² INFARMED. Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. Diário da República [Internet]. 2006;1–250. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f

decisão da prática *off-label*. Um exemplo paradigmático de promoção e uso *off-label* de medicamentos em que a vertente económica surge como fator determinante é o do bevacizumab no tratamento da DMI, quando o mesmo não possui aprovação formal para tal indicação.

O bevacizumab (Avastin) foi aprovado para administração intravenosa no tratamento de vários tipos de cancros em estádios avançados e/ou metastáticos. Contudo, rapidamente começou a ser usado o modo *off-label* no tratamento da DMI desde que se constatou que os doentes com neoplasia do cólon tratados com bevacizumab melhoram a visão. Apesar da falta de dados consistentes acerca da eficácia e segurança, a compreensão do sucedido levou a que o Avastin começasse a ser utilizado no tratamento de doenças oculares em que a neovascularização é a causa da perda de visão, tal como já mencionado anteriormente.

Antes da aprovação do ranibizumab (Lucentis) em 2007 para o tratamento da DMI, o Avastin já tinha demonstrado ser eficaz no tratamento desta patologia, como tal, o uso *off-label* neste caso, era até então considerado legítimo, por não haver alternativa terapêutica. Com o registo do Lucentis, o panorama alterou-se e, posteriormente, o fator custo sobressaiiu, uma vez que o custo da injeção intravítrea com Avastin é muito menor comparativamente ao Lucentis. O medicamento Lucentis começou por ser comercializado por um preço aproximadamente de 1000 euros enquanto o Avastin era cerca de 50 vezes mais barato.

É da responsabilidade das Companhias Farmacêuticas quando o laboratório tenha procedido à promoção *off-label* do seu medicamento, quando tenham conhecimento do mesmo e nada façam para desincentivar, quando o laboratório não tenha efetivo conhecimento do referido uso *off-label* mas o mesmo seja razoavelmente previsível, sem que nada tenha feito para o desincentivar. Assim têm um dever jurídico de alertar a agência europeia do medicamento se souberem que a utilização de um medicamento *off-label* acarreta determinados riscos para um

doente.

PERSPETIVAS FUTURAS

Como se deve então lidar com esta situação do *off-label*? Podem ser criados incentivos para indústria farmacêutica registar novas indicações terapêuticas (prorrogação da exclusividade de mercado por um ano), incentivo à investigação e análises de risco-benefício, posição mais robusta para prescritores.

Através da admissão de dados científicos além de ensaios clínicos aleatorizados torna-se possível extrair dados concretos de monitorização de pacientes *off-label* no mundo-real, informação de registos de pacientes e de notificações voluntárias de reações adversas. Desta forma a informação de uso *off-label* pode ser compilada e utilizada como base para autorização, reduzindo os custos associados à investigação e desenvolvimento.

Permissão para prescrever uso *off-label*/ recomendações temporárias de uso? França e Hungria exemplos de países que tentaram ligar a AIM à prescrição de medicamentos na prática médica. A Hungria exige que médico prescritor peça permissão para prescrever *off-label* à autoridade competente, que avalia a segurança e eficácia da solução. França recorre a um esquema de recomendações temporárias, que sujeita o uso *off-label* a um protocolo que obriga ao controlo dos doentes, melhorando a eficácia e segurança do uso *off-label*.

Quanto às medidas de financiamento, o ideal é só financiar o uso *off-label* quando exista suporte científico apropriado, quando não existe alternativa terapêutica no mercado. As medidas de financiamento são particularmente críticas para casos em que existe um medicamento *on-label*, mas substancialmente mais caro.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Miller K. Off-Label Prescription Drugs Use: Benefits and Risks. WebMD [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 31];1–4. Available from: <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/features/off-label-drug-use-what-you-need-to-know>
- DOJ. Johnson & Johnson to Pay More Than \$2.2 Billion to Resolve Criminal and Civil Investigations | OPA | Department of Justice [Internet]. Department of Justice. 2013 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.justice.gov/opa/pr/johnson-johnson-pay-more-22-billion-resolve-criminal-and-civil-investigations>
- Staton T. Pfizer to plunk down \$190M to wrap up Neurontin class action | FiercePharma [Internet]. Pfizer to plunk down \$190M to wrap up Neurontin class action. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/regulatory/pfizer-to-plunk-down-190m-to-wrap-up-neurontin-class-action>
- Finance. AstraZeneca to pay US\$520m fine for off-label drug marketing [Internet]. AstraZeneca to pay US\$520m fine for off-label drug marketing. 2010 [cited 2021 Oct 31]. Available from: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/AstraZeneca_to_pay_US520m_fine_for_offlabel_drug_marketing/50459
- Thepharmaletter. Lilly accused of off-label Zyprexa promotion - Pharmaceutical industry [Internet]. Lilly accused of off-label Zyprexa promotion - Pharmaceutical industry.

- 2006 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.thepharmaletter.com/article/lilly-accused-of-off-label-zyprexa-promotion>
- Notícias J. São João suspendeu utilização do Avastin [Internet]. São João suspendeu utilização do Avastin. 2009 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.jn.pt/sociedade/sao-joao-suspendeu-utilizacao-do-avastin-1316532.html>
- Correio da manhã. Avastin pode causar cegueira - Sociedade - Correio da Manhã [Internet]. Avastin pode causar cegueira. 2012 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.cmjornal.pt/sociedade/detalhe/avastin-pode-causar-cegueira>
- Associados RSM e. Unidade Económica da Farmácia e do Medicamento | Julho - Dezembro 2018 [Internet]. Unidade Económica da Farmácia e do Medicamento. 2018 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.pra.pt/pt/communication/news/unidade-economica-da-farmacia-e-do-medicamento-julho-dezembro-2018/>
- Trenque T, Herlem E, Abou Taam M, Drame M. Methylphenidate off-label use and safety. SpringerPlus [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 31];3(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25279275/>
- Zhi-cha H. Off-label Use of Aspirin in Outpatients of Sun Yat-sen Memorial Hospital in 2013: A Retrospective Survey. undefined. 2015;
- Organization WH. Off-label use of medicines for COVID-19. World Health Organisation [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 31];(March):3–5. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>
- Europeia JO da U. REGULAMENTO (CE) N. o 507/2006 DA

COMISSÃO.

- 2017/1399 R (UE). Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho. Vol. 0435, Comissão Europeia. 2013.
- Shojaei A, Salari P. COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Oct 31];28(2):789–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385829/>
- Organization WH. Off-label use of medicines for COVID-19. World Health Organisation [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 31];(March):3–5. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/off-label-use-of-medicines-for-covid-19-scientific-brief>
- Diretiva 65/65 no caso da Talidomida [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.bing.com/search?q=Diretiva+65%2F65+n+o+caso+da+Talidomida&cvid=37da116acc3c47d0aa59111a82d6531f&aqs=edge..69i57.341j0j4&FORM=ANAB01&PC=ASTS>
- Infarmed. Utilização de medicamentos Off-label. *Infarmed*. 2010;1.
- Meadows WA, Hollowell BD. ‘Off-label’ drug use: An FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *International Journal of Impotence Research*. 2008 Mar;20(2):135–44.
- Sneed RC, May WL, Stencil C. Policy versus practice: Comparison of prescribing therapy and durable medical equipment in medical and educational settings. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5).
- Artigo 6. DEVERES DOS MÉDICOS Princípio Geral. Código Penal Português. DL n.º 48/95, de 15 de Março. DL n.º 48/95, de 15 de Março [Internet]. 1995 [cited 2021 Oct 31]; Available from: http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php

- ?nid=109&tabela=leis&so_miolo=
- Artigo 149 - Código Penal - Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Vade Mecum On-line [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: https://www.meuvademecumonline.com.br/legislacao/codigos/3/codigo-penal-decreto-lei-n-2-848-de-7-de-dezembro-de-1940/artigo_149
- Art. 150 do Código Penal - Decreto Lei 2848/40 [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/topicos/10620916/artigo-150-do-decreto-lei-n-2848-de-07-de-dezembro-de-1940>
- Raposo VL. Do Regime das Intervenções Médico-Cirúrgicas Arbitrárias no Código Penal Português. Revista Peruana de Ciencias Penales [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 31];26:1–22. Available from: https://www.vda.pt/xms/files/v1/Publicacoes/Artigo_VLR_-_Do_Regime_das_Intervencoes_Medico-Cirurgicas_Arbitrarias_no_Codigo_Penal_Portugues_-_Out2013-.pdf
- Artigo 157 - Código Penal Comentado - Estrutura do Roubo [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.gabarite.com.br/dica-concurso/275-artigo-157-codigo-penal-comentado-estrutura-do-roubo>
- Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. 1998;1–9.
- Lei n.º 67-A/2007 | DRE [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/67-a-2007-529450>
- Lei n.º 67/2007| DRE [Internet]. Diário da República n.º 251/2007, Série I de 2007-12-31, páginas 9117 - 9120. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/67-2007-628004>
- Decreto-Lei n.º 18/2017 | DRE [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/18->

2017-106434234

INFARMED. Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. Diário da República [Internet]. 2006;1–250. Available from:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f