



USO *OFF-LABEL*

Ana Filipa Fernandes*

Resumo: O uso *off-label* de medicamentos é definido pela prescrição de um dado medicamento em indicações terapêuticas distintas, populações ou doses diferentes daquelas que se encontram descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM). A prescrição *off-label* não é proibida em termos legais e a sua utilização é comum em diversas áreas médicas, como oncologia, psiquiatria e especialmente pediatria, em situações que se justifique, ou por carência de alternativas ou por ser a melhor alternativa terapêutica. Por ser uma prática recorrente, o seu impacto financeiro é um tópico que não pode ser descurado.

É um tema controverso, em termos éticos, relativamente à eficácia e segurança da utilização de um medicamento que não foi estudado nem aprovado para uma dada indicação.

Durante a pandemia causada pela COVID-19 surgiu a necessidade de recorrer a terapias já existentes e não aprovadas para esta indicação específica, visto não existir nenhum tratamento conhecido para combater a doença.

Palavras-Chave: *Off-label*; Medicamento; Autorização de

* Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Introdução no Mercado; Infarmed.

Abstract: The off-label use of medicines is defined by the prescription of certain medicine in distinct therapeutical indications, different populations, or dosages from the ones studied and approved, described in the Summary of Product Characteristics. Off-label use is not legally forbidden, and it is very common in different medical areas, such as oncology, psychiatry, and more often in pediatrics, but ideally in situations where justified. Since it is a common practice, its financial influence is a topic that cannot be neglected.

It is a quite controversial topic, ethical speaking, especially due to the efficacy and safety of an unstudied and unapproved medicine for a certain therapeutical indication.

During the COVID-19 pandemic and since there was not a known treatment to stop the illness, there was a great need to use medicines already in the market and not approved for this specific indication.

Keywords: Off-label; Medicine; Market Authorisation; Infarmed.

Sumário: Definição de uso *off-label*. Prevalência do uso *off-label*. Prescrição *off-label* em Portugal. Dimensão do problema. Estratégias de promoção do uso *off-label*. Regulamentação. Utilização de vacinas *off-label*. COVID-19 e AIM condicionada. COVID-19 e uso *off-label*. Conclusões.

DEFINIÇÃO DE USO *OFF-LABEL*



uso *off-label* consiste na prescrição médica intencional de um medicamento numa dada indicação terapêutica, faixa etária, dose, posologia, forma farmacêutica ou via de administração não

aprovada e não visada no Resumo das Características do Medicamento, documento aprovado pelas entidades reguladoras do medicamento, Infarmed e Agência Europeia do Medicamento (EMA), no caso de Portugal.¹ Estas entidades declaram a segurança, qualidade e eficácia do medicamento com base na evidência. A definição de *off-label* remonta aos anos 50.²

O uso *off-label* não é proibido, em termos legais.

Podem ser distinguidos diferentes tipos de prescrição médica *off-label*, prescrição de medicamentos em indicações clínicas não aprovadas, por exemplo, o uso do anti-psicótico quetiapina na depressão; prescrição em populações não aprovadas, como é o caso do uso da paroxetina para tratamento da depressão em crianças ou prescrição numa indicação aprovada, mas com métodos de administração ou doses não aprovadas.³

Além destes, a prescrição *off-label* pode ser feita com base num efeito de classe, ou seja, presume-se que fármacos da mesma classe têm efeitos similares numa doença específica, por exemplo, o uso de uma dada estatina numa prevenção primária que só foi estudada na prevenção secundária; extensão de terapias aprovadas em situações clínicas severas para situações mais moderadas; extensão para condições relacionadas; ampliação para condições distintas que partilhem vias fisiológicas ou ainda a ampliação a condições cujos sintomas se sobrepõem a sintomas de uma indicação aprovada, na crença de

¹ Gaspar A., M. S., Morgado M. (2020). Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição *off-label*. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento*.

² James Beck, advogado e analista de políticas de ciências da vida, no seu artigo de revisão sobre *Off-Label Use in the Twenty-First Century: Most Myths and Misconceptions Mitigated*, refere que o termo *off-label* surgiu antes do discurso comercial ser protegido pela Primeira Emenda, nos Estados Unidos da América

³ Gazarian, M., Kelly, M., McPhee, J. R., Graudins, L. V., Ward, R. L., & Campbell, T. J. (2006, Nov 20). Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*, 185(10), 544-548. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x>

que o tratamento *off-label* será igualmente eficaz.⁴

O uso de medicamentos não aprovados ou medicamentos em ensaios clínicos não é uso *off-label*, uma vez que em ambas as situações os medicamentos ainda não foram sujeitos a todos os testes de eficácia, qualidade e segurança necessários para serem aprovados.⁵

PREVALÊNCIA DO USO *OFF-LABEL*

O uso *off-label* de fármacos seguros, bem tolerados e com custo reduzido usualmente não leva a grandes problemas. No entanto, a administração *off-label* de medicamentos dispendiosos em patologias específicas, como por exemplo, uso de terapias biológicas recentes para tratamento de cancro, pode chegar a 75%.

Quer seja um paciente de ambulatório ou que esteja internado no hospital, a prescrição *off-label* ocorre em praticamente todas as classes de fármacos, sendo que umas são mais prevalentes que outras, como o uso de anti-epiléticos em tratamento de enxaquecas, anti-depressivos em dor crónica, beta-bloqueadores no tremor essencial, entre outros.

Nalguns casos, existe boa evidência disponível para o uso em determinadas condições específicas, como o caso do uso de beta-bloqueadores no tremor essencial, anteriormente referido. Contudo, não há aprovação de tal indicação. É convém referir que apenas o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) pode legalmente alterar ou adicionar uma indicação terapêutica, adenda que não pode ser realizada pelas autoridades.

⁴ Carneiro, A. V., & Costa, J. (2013, Sep). [Off-label prescription: practice and problems]. *Rev Port Cardiol*, 32(9), 681-686. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.01.006> (A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas.)

⁵ Segundo uma conferência em 2018 no Infarmed ministrada por John Lisman, consultor e advogado da Lisman Legal Life Sciences, nos Países Baixos.

Variados números são providenciados na literatura, oscilando entre 20% a 50% nos Estados Unidos da América, 60% em hospitais australianos, 30% em pacientes de ambulatório no Reino Unido e 23% na Europa.

As áreas médicas onde mais se pratica a prescrição *off-label* é na psiquiatria, cardiologia, oncologia, em doentes com patologias raras e principalmente na pediatria. A falta de medicamentos para crianças, especialmente abaixo de 2 anos faz com que a prescrição *off-label* seja prática recorrente quer em contexto hospitalar ou em ambulatório, estando referenciado em diversos protocolos pediátricos. Não obstante, há uma série de fatores clínicos, éticos e de segurança que devem ser considerados, uma vez que não existem *guidelines* para a prescrição *off-label*. A decisão deve ser tomada com base na indicação clínica, opções de tratamento e análise do risco-benefício, pois deve ser evitado a exposição da criança a riscos desnecessários.⁶

A prevalência de prescrição *off-label* referente à pediatria é cerca de 75%.⁷

PRESCRIÇÃO OFF-LABEL EM PORTUGAL

Em Portugal, o uso *off-label* não é ilegal nem restrito e isto foi esclarecido pelo Infarmed, a Autoridade Nacional do Medicamento, através da Circular Normativa 184/CD, publicada no dia 12 de novembro de 2010, onde é referido que que não é

⁶ Gonçalves, M. G., & Heineck, I. (2016, Jan-Mar). [Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil]. *Rev Paul Pediatr*, 34(1), 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.06.008> (Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil.)

⁷ Andrade, S. R. A., Santos, P., Andrade, P. H. S., & da Silva, W. B. (2020, Nov). Unlicensed and off-label prescription of drugs to children in primary health care: A systematic review. *J Evid Based Med*, 13(4), 292-300. <https://doi.org/10.1111/jebm.12402>

competência desta Autoridade pronunciar-se acerca da utilização dos medicamentos numa indicação terapêutica distinta do que constam nos respetivos Resumos das Características dos Medicamentos; a utilização de um dado fármaco fora das indicações terapêuticas devidamente aprovadas é da total responsabilidade do prescriptor, que considera que se apropria a uma dada indicação terapêutica não aprovada, face a um caso particular e que as comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética são as que possuem a devida competência para se pronunciarem sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes. Ademais, a Circular Normativa esclarece que tanto o Infarmed como a EMA dispõem de comissões especializadas, como a Comissão de Avaliação de Medicamentos, que emitem pareceres em assuntos de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos no âmbito das Autorizações de Introdução no Mercado.

A Direção-Geral da Saúde emitiu algumas normas acerca do uso *off-label* de medicamentos. Por exemplo, a Norma nº 015/2013, da Direção-Geral da Saúde determina o formato do Consentimento informado, esclarecido e livre para atos terapêuticos ou diagnósticos e para a participação em estudos de investigação, é dado por escrito em determinadas situações previstas em lei, regulamento ou normas, e onde é contemplado o uso *off-label* de medicamentos. A Norma 05/2012 examina a Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto e refere a utilização *off-label* do princípio ativo antineoplásico, Mitoxantrona, num contexto específico da esclerose múltipla, com o mais alto grau de evidência.

A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) também tem referenciado o uso de medicamentos em indicações terapêuticas não aprovadas, com suporte clínico, assegurando a proteção dos doentes através da aprovação de cada caso. As orientações de 8 de maio de 2020 da CNFT sobre a utilização de Imunoglobulina Humana Normal, abordam que a

utilização maioritária e crescente desta tem sido feita em regime *off-label*, ocupando o 2º lugar no que diz respeito ao maior valor gasto nos consumos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) por Denominação Comum Internacional (DCI). Tal utilização crescente condiciona o envolvimento das instituições e da autoridade reguladora na definição de critérios de utilização, baseados em níveis de evidência. A prescrição nestas condições, acompanhada de evidência científica, carece de parecer positivo da CFT, da Comissão de Ética e de autorização do Conselho de Administração. Além disso, os pedidos de regime *off-label* devem ser avaliados caso a caso pela CFT local, com informação sobre a doença ou problema a tratar; quais as alternativas terapêuticas e racional para não serem utilizadas nesse caso; o objetivo clínico, quantificado, que se pretende obter, tempo mínimo e máximo de utilização; o esquema posológico e a bibliografia com evidência quantificada (grau de evidência e nível de recomendação).

Não existem restrições no que toca à comparticipação de medicamentos na prescrição *off-label* e o Infarmed não possui nenhum regulamento em relação a este assunto. Contrariamente e como termo de comparação, Espanha contempla diversos critérios para a comparticipação, sendo que, em teoria, o uso fora das indicações terapêuticas aprovadas não é comparticipado, contudo na prática não é isso que se verifica.⁸

O regime *off-label* levanta muitas dúvidas e é um assunto que gera controvérsia. Alguns autores explanam que a prescrição *off-label* de medicamentos será lícita quando o consentimento informado, esclarecido e livre for fornecido ao doente; a relação benefício/risco de resultados terapêuticos for claramente positiva par o doente; for suportada com resultados cientificamente evidentes; não exista uma alternativa terapêutica aprovada eficaz e segura no mercado para o caso clínico em

⁸ Segundo o estudo da Comissão Europeia, de 2017, sobre o uso *off-label* de produtos medicinais na União Europeia.

questão e que seja sempre realizada uma monitorização adequada do doente, ou seja, uma farmacovigilância ativa, uma vez que, a prescrição *off-label* não foi motivo de estudo por uma autoridade reguladora, estando potencialmente associada a uma maior probabilidade de reações adversas. Por exemplo, a nível exclusivo hospitalar, o anticorpo monoclonal Avastin (bevacizumab) tem sido utilizado no tratamento de afeções oculares específicas, como a degenerescência macular relacionada com a idade, não visadas no seu RCM, e mesmo já existindo alternativa farmacológica, Lucentis (ranibizumab), a utilização deste anticorpo é mais vantajosa economicamente e também nos termos de seleção e aquisição de medicamentos para a grande maioria dos hospitais nacionais.⁹ O uso *off-label* do Avastin ao invés do Lucentis estima-se que tenha poupado ao Serviço Nacional de Saúde de Inglaterra 102 milhões de libras por ano.¹⁰

DIMENSÃO DO PROBLEMA

As grandes empresas farmacêuticas ao fomentarem, junto de médicos, a prescrição de dados medicamentos em indicações terapêuticas não aprovadas, têm um lucro bastante significativo e assim, evitam o processo rigoroso, moroso e dispendioso de extensão de autorização de introdução no mercado.¹¹ Tendo em conta o tempo e a demora deste processo, não existem grandes incentivos para submeter a testagem adicional medicamentos

⁹ Segundo o Boletim Janeiro-Março de 2020 do Centro de Informação do Medicamento, referente a Medicamentos Frequentemente sujeitos a prescrição *off-label*, que se debruçou sobre alguns medicamentos frequentemente sujeitos a essa mesma prescrição em ambiente hospitalar.

¹⁰ Haughey, S. (2019). Impact of the Avastin case on prescribing medicines off-label. *Prescriber*, 30(9), 28-31. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/psb.1788>

¹¹ Soares JÚNior, W. d. C. (2022). Off-Label Use of Medicines: A Comparative Study on the Regulation of Medicinal Products in Selected European Union Member States. *European Journal of Risk Regulation*, 13(2), 311-332. <https://doi.org/10.1017/err.2020.104>

com a AIM concedida. Aliás, se um medicamento aprovado tem um extenso uso *off-label*, há um risco financeiro significativo para a empresa farmacêutica que possui a patente e que o produz em procurar a aprovação na indicação terapêutica na qual é amplamente usado fora do seu RCM, uma vez que se os ensaios clínicos revelarem segurança ou eficácia negativa o medicamento praticamente desaparecerá.

Em tom de exemplo, a Pfizer, em 2002 ganhou 2,27 mil milhões de dólares com a venda do Neurontin (gabapentina), dos quais 2,12 mil milhões, quase 94% das vendas totais do medicamento, advieram do seu uso *off-label*.¹²

Devido à promoção do uso *off-label*, algumas farmacêuticas já foram sancionadas. Em 2004, devido ao marketing do Neurontin para indicações não aprovadas, para cefaleias e dor, a Pfizer foi sancionada em 430 milhões de dólares.¹³ Decorridos 10 anos, a situação repete-se com o mesmo medicamento e a Pfizer é penalizada em abril, em 190 milhões de dólares e em junho, em 325 milhões de dólares.¹⁴

Em 2009, devido à promoção de medicamentos em indicações terapêuticas não aprovadas e com posologias diferentes das recomendadas, a Pfizer, com o anti-inflamatório Bextra (valdecoxib), entre outros, e Eli Lilly, com o anti-psicótico Zyprexa (olanzapina), foram sancionadas em 2,3 mil milhões¹⁵ e 1,415 mil milhões de dólares¹⁶.

Embora estas penalizações sejam avultadas, os seus

¹² Fazal Khan, J. H. (2012). Verify, Then Trust: How to Legalize Off-Label Drug Marketing. *117 Penn State Law Review* 407, *UGA Legal Studies Research Paper No. 2013-18*.

¹³ Krautkramer, C. J. (2006, Jun 1). Neurontin and off-label marketing. *Virtual Mentor*, 8(6), 397-402. <https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2006.8.6.hlaw1-0606>

¹⁴ Stempel, J. (2014). Pfizer to pay \$325 million in Neurontin settlement. *Reuters*.

¹⁵ Cfr. a página do *website* do Departamento de Justiça dos Estados Unidos da América de 2009. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-announces-largest-health-care-fraud-settlement-its-history>

¹⁶ Cfr. a página do *website* Departamento de Justiça dos Estados Unidos da América de 2009. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/eli-lilly-and-company-agrees-pay-1415-billion-resolve-allegations-label-promotion-zyprexa>

efeitos dissuasores quase que são mínimos, em comparação com os lucros financeiros astronômicos que advêm do marketing *off-label*.¹⁷

ESTRATÉGIAS DE PROMOÇÃO DO USO *OFF-LABEL*

Existem diversos tipos de estratégias de promoção do uso *off-label*. A estratégia mais recorrente é a expansão a diferentes patologias, mas com sintomas de base similares, por exemplo, a utilização do modafinil, aprovado para o uso na sonolência excessiva associada e narcolepsia e também utilizado na sonolência não associada a narcolepsia, indicação terapêutica não contida no RCM ou do Bextra, acima referido, aprovado para o alívio da dor em indicações limitadas, mas utilizado em indicações mais abrangentes. Segue-se a expansão a indicações não aprovadas, tendo diferentes subtipos, a promoção de uso *off-label* em diferentes variações da mesma condição, isto é, a utilização de um medicamento aprovado para formas severas da doença em formas mais moderadas ou leves. Em tom de exemplo, o Natreco (nesiritide), aprovado em insuficiência cardíaca altamente descompensada é utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca estável como medida preventiva. Além deste subtipo, observa-se a promoção em subgrupos de pacientes diferentes dos aprovados, como foi reportado no caso do Loprox (gel ciclopirox), indicado para dermatoses fúngicas em pacientes com idade superior a 10 anos, mas, alegadamente, promovido pelo fabricante no tratamento de dermatomicoses causadas pela fralda em bebês. Por último e a estratégia menos comum é a ampliação a dosagens não aprovadas, em que os fabricantes promoviam doses mais elevadas, encorajando, assim, a uma maior venda de um dado medicamento, aumentando o seu lucro. Por exemplo, a empresa detentora do Trileptal (oxcarbazepina) promoveu o uso deste anti-epilético em monoterapia usando

¹⁷ Cfr. nota 12.

altas doses.

O atingimento das estratégias anteriormente referidas é alcançado através de díspares práticas. As tentativas de promoção do uso *off-label* de um determinado medicamento podem passar por práticas envolvendo o prescritor, consumidor, pagador ou ainda práticas internas.

A tentativa de promoção do uso *off-label* de um determinado medicamento envolvendo o prescritor é amplamente utilizada, sendo um dos focos das queixas por parte dos denunciante e pode ser promovida através de práticas como incentivos financeiros diretos; apresentações distorcidas ou com falta de veracidade das provas de evidência; conferências de palestrantes a incentivar o uso *off-label* em seminários de prescritores; publicações de artigos revistos por colegas (incluindo *ghostwriting*); recrutamento como investigadores de ensaios clínicos; amostras gratuitas.

Relativamente a práticas internas, englobam reuniões e seminários onde são discutidas técnicas de promoção, realização de brochuras e outros materiais destinadas a comerciais de venda e cientistas para disseminação, ocultação de atividades de marketing *off-label*, avisos para evitar a promoção de *off-label* por parte de departamentos jurídicos, eliminação de relatórios internos e memorandos mencionando *off-label*, incentivos financeiros ou outras formas de compensação aos trabalhadores que implementem uma estratégia de prescrição *off-label* eficaz, concursos de vendas entre os trabalhadores para ver quais demonstram melhor desempenho a encorajar o uso *off-label* e ainda transferências diretas a trabalhadores de modo a desencorajá-los a reportar estas práticas.

As práticas envolvendo pagadores abrangem a discussão com prescritores de maneira a assegurarem-se que serão reembolsados através de seguros por prescreverem *off-label* e também com os pagadores, em que é instruído aos prescritores maneiras de gerir a faturação de modo a que as prescrições *off-*

label sejam reembolsadas, incluindo conselhos sobre maneiras de contornar restrições de seguro em prescrições de um dado medicamento, outra estratégia comumente utilizada é o encorajamento de prestadores a falsificar códigos de faturação. Ainda, a garantia de que os medicamentos estão contidos num formulário de medicamentos de prescrição *off-label* ou o desenvolvimento de protocolos que incluam o uso *off-label* foram reportados também como práticas envolvendo pagadores.

O exemplo mais comum de estratégias abrangendo consumidores é a identificação direta e abordagem de consumidores através do médico ou farmácia, preferencialmente utentes que possam ser utilizadores de medicamentos de prescrição *off-label*. Outra prática usada para encorajar o uso fora do RCM de dado medicamento diretamente é através de pagamentos a organizações sem fins lucrativos destinadas a melhorar o diagnóstico, gestão, tratamento e outras atividades de uma determinada doença, em troca de apoio do uso *off-label*.¹⁸

REGULAMENTAÇÃO

Até à década de 60, as áreas farmacêuticas e médicas não estavam regulamentadas. O ponto de viragem foi a tragédia da talidomida¹⁹, que fez com que entidades reguladoras começassem a ser criadas e as já existentes impusessem

¹⁸ Um grupo de investigadores da Faculdade de Saúde Pública de Harvard desenvolveu uma tipologia de estratégias e práticas de promoção *off-label*, através de queixas de denunciantes contra empresas farmacêuticas nos Estados Unidos da América entre 1996 e 2010. Kesselheim, A. S., Mello, M. M., & Studdert, D. M. (2011, Apr). Strategies and practices in off-label marketing of pharmaceuticals: a retrospective analysis of whistleblower complaints. *PLoS Med*, 8(4), e1000431. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000431>

¹⁹ A talidomida é um medicamento que no fim dos anos 50 e início dos anos 60 era indicado grávidas que padecessem de náuseas. Contudo e sem conhecimento prévio dos prescritores e consumidores, causava danos teratogénicos, que mais tarde foram associados ao uso deste medicamento e que resultaram em defeitos à nascença de milhares de recém-nascidos. Atualmente, é utilizado terapêuticamente no diagnóstico de mieloma múltiplo

condições mais rigorosas em relação à aprovação de medicamentos para posterior comercialização.²⁰

Em 1965, a Diretiva nº 65/65/CEE, publicada no Jornal Oficial das Comunidades Europeias, foi a primeira legislação referente às especialidades farmacêuticas, que determinava que todos os medicamentos tinham de cumprir requisitos harmonizados e requerer aprovação na Europa.²¹

Em 1975, surgiram duas diretivas, a Diretiva nº 75/318/CEE, que abordava as legislações referentes aos protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos dos ensaios de especialidades farmacêuticas e a Diretiva nº 75/319/CEE, que visava as disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos. Esta diretiva com finalidade de simplificar a adoção de uma posição comum pelos Estados-membros da União Europeia (EU) relativamente às autorizações de colocação no mercado, instituiu um Comité das Especialidades Farmacêuticas (CPMP), composto por representantes dos Estados-membros e da Comissão. Apesar da criação do CPMP, as opiniões não eram unânimes e o sistema era lento, burocrático e ineficaz.

Em 1985, um mercado único foi criado e incluía planos para a criação de uma Agência Europeia do Medicamento. Volvidos 2 anos, foi instituída a Diretiva nº 87/22/CEE, relativamente à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, especialmente dos resultantes da biotecnologia, estabelecendo um mecanismo comunitário de concertação que preceda

²⁰ Rusz, C. M., Ósz, B. E., Jitcă, G., Miklos, A., Bătrînu, M. G., & Imre, S. (2021, Oct 4). Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. *Int J Environ Res Public Health*, 18(19). <https://doi.org/10.3390/ijerph181910447>

²¹ A diretiva visava a criação de um mercado único para as farmacêuticas na União Europeia, ao invés do sucedido na altura, em que cada país tinha o seu processo de aprovação e as empresas farmacêuticas tinham de submeter os documentos de aprovação em cada país.

qualquer decisão nacional relativa a um medicamento deste tipo, tendo em vista obter decisões uniformes em toda a Comunidade.

Um marco importante deu-se em 1993 com a publicação do Regulamento (CEE) nº 2309/93, que estabeleceu procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e instituiu uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, atualmente conhecida como Agência Europeia do Medicamento, criando um mecanismo centralizado ao invés de um mecanismo baseado na concertação.²²

É importante fazer a distinção, a nível regulamentar, entre os medicamentos para uso humano e o seu uso na prática médica.

A EU estabeleceu legislação de maneira a harmonizar a legislação nacional com a finalidade de salvaguardar a saúde pública e alcançar o objetivo de existir um mercado único para medicamentos destinados ao uso humano. A exigência de AIM é uma regra geral no quadro legal destes. De acordo com o artigo 6 (1) da Diretiva 2001/83/CE, é proibido comercializar medicamentos que não tenham autorização de mercado. A decisão de garantir uma AIM é feita com base na avaliação da qualidade, eficácia e segurança e tendo em conta o risco-benefício avaliado pelos Comitês Científicos da EMA e pelas autoridades nacionais competentes.

A legislação da UE não regulamenta a utilização de medicamentos destinados a uso humano na prática médica. A prescrição de um dado medicamento, quer esta seja *on-label* ou *off-label* é uma decisão tomada entre o paciente e o profissional de saúde que o acompanha. O modo como os Estados-Membros organizam o seu Sistema de Saúde e a praxis dos profissionais de saúde não são tópicos que façam parte das competências da

²² O CPMP, outrora desconsiderado, foi essencial para emitir as opiniões da Agência na concessão de autorizações de mercado de acordo com o procedimento centralizado. Mais tarde foi renomeado como Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

UE, uma vez que a UE tem competências limitadas no que toca à saúde pública, sendo que a responsabilidade da implementação de políticas de saúde e prestação dos serviços de saúde e cuidados médicos recai sobre os Estados-Membros, assim como descrito no artigo 168 (7) do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia. O Tribunal de Justiça da União Europeia aquando do caso T-452/14 entre os Laboratórios CTRS e A Comissão (parágrafo 79) afirmou que a prescrição *off-label* não é proibida, nem regulada, por nenhuma lei da UE e que não existe nenhuma disposição que impeça os prescritores de prescrever um medicamento para tratamento de outra indicação terapêutica diferente das aprovadas e para as quais a AIM foi acreditada. No entanto, o uso *off-label* é reconhecido como conceito por uma lei farmacêutica da UE, presente nas considerações preliminares da Regulamentação Pediátrica e disposições de farmacovigilância na Diretiva 2010/84/UE.²³

UTILIZAÇÃO DE VACINAS *OFF-LABEL*

Não só a prescrição *off-label* engloba o uso de medicamentos, como também pode ser referida ao uso de vacinas. O processo de introdução das vacinas no mercado, assim como qualquer medicamento, é um processo que contempla diferentes procedimentos e o resultado de uma interação complexa entre diferentes entidades. O primeiro passo é assegurar a autorização no mercado da vacina pela entidade reguladora nacional, determinando que a qualidade, eficácia e segurança da utilização da vacina numa dada indicação terapêutica e na população indicada. O passo seguinte envolve um comité de saúde pública que determina recomendações de uso da vacina.

No entanto, as recomendações de saúde pública podem

²³ STAMP. (2017). Off-label use of medicinal products. *European Commission: Directorate-General for Health and Food Safety*.

diferir das indicações contidas no RCM. De modo similar ao que se verifica na prescrição *off-label* de medicamentos, já anteriormente referido, as discrepâncias resultam da administração de vacinas em outras indicações terapêuticas, a outra população que não a visada nos estudos clínicos ou de pautas posológicas diferentes das aprovadas. Está contido no RCM de algumas vacinas restrições de administração na população de mulheres gestantes, devido a falta de evidência de segurança neste grupo. Contudo, as autoridades de saúde pública podem recomendar que as mesmas vacinas sejam usadas neste grupo, com base na análise risco-benefício e dados pós-comercialização.²⁴ Em tom de exemplo, no Reino Unido, antes de 2012, foi notificado um aumento da prevalência da tosse convulsa, particularmente em recém-nascidos que não poderiam ser vacinados. Para evitar mortes e formas severas da doença, o Comitê da Vacinação e Imunização decidiu que a maneira mais eficaz seria administrar a vacina da tosse convulsa a mulheres grávidas, assegurando que os bebês nascessem com elevados níveis de anticorpos. A inoculação da vacina em grávidas resultou num decréscimo significativo de casos de tosse convulsa e de mortes e levou à conclusão de que a vacina contra a tosse convulsa era segura e eficaz para a mulher gestante e para o feto.²⁵ Com base neste caso *off-label* de sucesso de vacinação, as entidades reguladoras determinaram que a vacina deve ser administrada durante a gravidez, passando a estar *on-label*, sendo assim referido no RCM.

COVID-19 e AIM CONDICIONADA

²⁴ Neels, P., Southern, J., Abramson, J., Duclos, P., Hombach, J., Marti, M., Fitzgerald-Husek, A., Fournier-Caruana, J., & Hanquet, G. (2017, 2017/04/25). Off-label use of vaccines. *Vaccine*, 35(18), 2329-2337. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.056>

²⁵ Caso referido num guia realizado em 2019 pelo *National Health Service* (NHS), pelo departamento de Saúde Pública, sobre *Off-label vaccines: An introductory guide for healthcare professionals*.

Sendo a COVID-19 um assunto ainda atual e que foi tão impactante, não poderia deixar de ser abordado. Devido a um esforço conjunto de cientistas, reguladores e produtores a EMA garantiu uma AIM condicionada.²⁶ O conceito de AIM condicionada já existia antes do aparecimento do SARS-CoV-2, uma vez que no Regulamento (CE) nº 507/2006 é referida a autorização de introdução no mercado condicionada de medicamentos para uso humano abrangidos pelo âmbito de aplicação do Regulamento (CE) nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho.²⁷

De modo que um medicamento de uso humano necessita de obter uma AIM de um ou vários Estados-Membros, necessita de ser previamente submetido a estudos que garantam a sua qualidade, eficácia e segurança na população a que se destina. Os procedimentos e regras para a obtenção de uma AIM estão explanados na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, que visou estabelecer um código comunitário relativo a medicamentos e no Regulamento nº 726/2004.

Uma AIM condicionada é uma AIM com base em menos dados completos que o normal, quando se trata de determinadas categorias de medicamentos e de modo que as necessidades médicas de pacientes sejam satisfeitas. As categorias devem ser quer medicamentos com a finalidade de tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente fatais, quer ainda de medicamentos órfãos, visado nos termos do Regulamento (CE) nº 141/2000 e quer medicamentos destinados a situações de emergência em resposta a ameaças à saúde pública reconhecidas pela Organização

²⁶ Cavaleri, M., Enzmann, H., Straus, S., & Cooke, E. (2021). The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *The Lancet*, 397(10272), 355-357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00085-4)

²⁷ Segundo a página web da Agência Europeia do Medicamento (EMA) sobre *Conditional marketing authorisation*.

Mundial de Saúde ou pela Comunidade Europeia, no âmbito da Decisão nº 2119/98/CE, que institui uma rede de vigilância epidemiológica e de controlo das doenças transmissíveis, como foi o caso das vacinas contra a COVID-19.

A AIM condicionada embora necessite de dados menos completos, a relação risco-benefício tem de ser positiva, estando esclarecido na Diretiva 2001/83/CE. Não só é essencial isto, como também as vantagens da disponibilidade imediata em termos de saúde pública as vantagens em termos de saúde pública devem ser superiores ao risco inerente de serem precisos mais dados.

Uma autorização condicional de introdução no mercado é concedida nos casos em que parte clínica do dossiê do pedido possui dados menos completos do que o habitual. Apenas são aceites dados pré-clínicos ou farmacêuticos incompletos na situação de medicamentos que respondem a ameaças de saúde, em emergências, como foi o caso das vacinas contra a COVID-19.

A autorização condicionada não se pretende que permaneça condicionada para sempre, ou seja, presume-se que quando os dados em falta forem fornecidos, seja possível substituí-la por uma AIM que não esteja sujeita a obrigações específicas. Todavia, o dossiê nunca ficará tão completo em comparação com pedidos de AIM não condicionais.

Os pedidos de AIM condicionais podem ser sujeitos a um procedimento acelerado de avaliação, de acordo com os termos do artigo 14 do Regulamento (CE) nº 726/2004. Nos termos do regulamento referido, a validade da autorização de introdução no mercado condicionada é de um ano, podendo ser renovável. De modo a garantir que os medicamentos não sejam retirados do mercado (salvo exceções), a autorização condicional de introdução no mercado deverá permanecer válida até que a Comissão tome uma decisão baseada no procedimento de avaliação da renovação, desde que o devido pedido de renovação

seja apresentado dentro do prazo,

Não só devem ser fornecidas aos profissionais de saúde informações claras sobre a natureza condicionada da autorização, como também aos pacientes, devendo tal informação ser exposta no RCM e no folheto informativo.

A farmacovigilância dos medicamentos aos quais tenha sido concedida uma AIM condicionada deve ser aumentada, segundo as disposições da Diretiva 2001/83/CE e do Regulamento (CE) nº 726/2004.

Entre 2006 e 2016, apenas 30 autorizações de introdução no mercado condicionais foram concedidas, das quais 11 foram convertidas em autorizações ditas normais, 2 foram retiradas, devido a opinião negativa do CHMP e desistência por parte do requerente, e 17 continuavam condicionais.²⁸

COVID-19 E USO *OFF-LABEL*

A pandemia despoletada pela disseminação do vírus Sars-CoV-2, um vírus para o qual não havia tratamento conhecido *a priori*, uma vez que era um vírus novo, levou a que tentativas iniciais se baseassem em medicamentos ou combinações de medicamentos já conhecidos, por exemplo antivirais. Visto que a COVID-19 era uma doença nova, não estava visada em nenhum RCM como indicação terapêutica, fazendo com que qualquer medicamento ou combinação fosse uma prescrição *off-label*. Medicamentos como a cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir/ritonavir, azitromicina, que por exemplo, têm uma panóplia de efeitos adversos cardíacos e sabendo que os mais idosos foram os que mais padeceram de sintomas graves e que, na sua maioria, sofre de afeções cardiovasculares, estes medicamentos poderiam aumentar o risco de fatalidade associada ao sistema

²⁸ EMA. (2017). Conditional marketing authorisation: Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. (EMA/471951/2016).

cardiovascular. Outros medicamentos como o remdesivir, anti-inflamatórios esteróides, foram associados ao aumento da mortalidade e infecções oportunistas.^{29 30}

Não só medicamentos foram prescritos *off-label*, como também vacinas foram administradas. Cinco hipóteses foram consideradas para o uso de vacinas *off-label*, a administração a pessoas que já tinham tido COVID-19, a administração de apenas uma dose, a administração em grupos etários diferentes do recomendado, a administração de uma segunda dose com um intervalo diferente do preconizado e a administração de uma segunda dose com uma vacina diferente. A administração da vacina a pessoas que tenham tido uma infecção recente é um assunto controverso, uma vez que, no caso de falta de vacinas e se administre a vacina a uma pessoa já previamente infetada, uma pessoa que nunca esteve infetada, não irá estar imunizada e irá receber a vacina mais tardiamente do que o expectável, aumento o risco de contágio.³¹ Não só tem esta desvantagem, como contribui para um impacto económico negativo, pois irão ser administradas mais vacinas o que resulta em mais encargos financeiros.

Atualmente, já existem alguns medicamentos com indicação terapêutica aprovada para a COVID-19, sendo eles anti-víricos ou anticorpos monoclonais isolados ou em combinação. Segundo a EMA, os tratamentos autorizados na União Europeia consistem na utilização dos anticorpos monoclonais Evusheld (tixagevimab/cilgavimab), Regkirona

²⁹ Huffman, A. (2022, Jun). The Ethics of Using Off-Label Medications to Treat COVID-19. *Ann Emerg Med*, 79(6), A13-15.

³⁰ Kalil, A. C. (2020, May 19). Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *Jama*, 323(19), 1897-1898. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>

³¹ Ferorelli, D., Spagnolo, L., Marrone, M., Corradi, S., Silvestre, M., Misceo, F., Bianchi, F. P., Stefanizzi, P., Solarino, B., Dell'Erba, A., & Tafuri, S. (2021, Apr 23). Off-Label Use of COVID-19 Vaccines from Ethical Issues to Medico-Legal Aspects: An Italian Perspective. *Vaccines (Basel)*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/vaccines9050423>

(regdanvimab), Ronapreve (casirivimab / imdevimab), Xevudy (sotrovimab), RoActemra (tocilizumab) ³² e dos anti-víricos Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) e Veklury (remdesivir). Fora destas duas classes de fármacos também está aprovado o Kineret (anakinra) ³³.

Duas autorizações de introdução no mercado foram submetidas referentes ao Lagevrio (molnupiravir) e Olumiant (baricitinib) e estão a ser avaliadas. ³⁴

CONCLUSÕES

A necessidade da criação e aprimoramento contínuo de uma estrutura de normas tem se vindo a evidenciar ao longo do tempo, com a finalidade de regular o correto uso dos medicamentos, evitando o seu uso em situações que não tenham sido sujeitas anteriormente a avaliação e validação pelas devidas entidades reguladoras.

A prescrição *off-label* representa uma falha na organização regulamentar, numa altura em que a regulamentação de medicamentos é cada vez mais exigente, levantando uma panóplia questões legais e éticas.

É uma prática comum, sendo especialmente observada no caso de doentes pediátricos, muitas vezes não incluídos nos ensaios clínicos. A falta de opções terapêuticas, o baixo custo e a complexidade da aprovação de novas indicações e/ou alteração das indicações previstas no RCM são justificações comumente utilizadas para o uso *off-label*.

Indubitavelmente é uma prática vantajosa, tornado mais

³² O RoActemra, cujo princípio ativo é o tocilizumab, não tem só como indicação terapêutica o tratamento para a COVID-19, uma vez que é utilizado no tratamento de doenças do foro reumatismal, como artrite reumatóide ou artrite idiopática juvenil sistêmica, normalmente em combinação com Metotrexato.

³³ Similarmente à nota anterior, o Kineret, DCI anakinra, além de indicação terapêutica na COVID-19, é maioritariamente utilizado para patologias reumáticas e anti-inflamatórias, também em associação com Metotrexato.

³⁴ Segundo o *website* da EMA referente aos tratamentos para a COVID-19.

fácil o acesso a medicamentos, antecipadamente, baseado em evidências clínicas, e também, facilitando a evolução e inovação clínica. Contudo, tem de se ter em consideração o risco-benefício para o doente, sendo que pode sempre haver comprometimento da segurança do doente.

Em termos económicos, a prescrição *off-label* de medicamentos dispendiosos, mais em comparação com os aprovados para a mesma indicação, pode levar a grandes encargos para os sistemas de saúde.

O uso *off-label* não é ilegal e em determinadas situações, é inevitável. O que é ilegal é a promoção de forma direta ou indireta de utilização de um dado medicamento em casos para os quais não foi aprovado.

Os ensaios clínicos randomizados e dados científicos fazem com que seja possível a obtenção de dados de informação, reações adversas e monitorização de doentes aos quais tenha sido prescrito no âmbito *off-label*, levando a uma compilação de valiosa informação, altamente útil como evidência clínica.

Em suma, existe uma grande necessidade de criação de novos critérios e normas de prescrição, visado a regulamentação da prescrição *off-label* e assegurando a sua qualidade, de modo que as evidências clínicas deste tipo de prática sejam cada vez mais e mais fidedignas.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade, S. R. A., Santos, P., Andrade, P. H. S., & da Silva, W. B. (2020, Nov). Unlicensed and off-label prescription of drugs to children in primary health care: A systematic review. *J Evid Based Med*, 13(4), 292-300. <https://doi.org/10.1111/jebm.12402>

- Carneiro, A. V., & Costa, J. (2013, Sep). [Off-label prescription: practice and problems]. *Rev Port Cardiol*, 32(9), 681-686. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.01.006> (A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas.)
- Cavaleri, M., Enzmann, H., Straus, S., & Cooke, E. (2021). The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *The Lancet*, 397(10272), 355-357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00085-4)
- EMA. (2017). Conditional marketing authorisation: Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. (EMA/471951/2016).
- Fazal Khan, J. H. (2012). Verify, Then Trust: How to Legalize Off-Label Drug Marketing. *117 Penn State Law Review* 407, *UGA Legal Studies Research Paper No. 2013-18*.
- Ferorelli, D., Spagnolo, L., Marrone, M., Corradi, S., Silvestre, M., Misceo, F., Bianchi, F. P., Stefanizzi, P., Solarino, B., Dell'Erba, A., & Tafuri, S. (2021, Apr 23). Off-Label Use of COVID-19 Vaccines from Ethical Issues to Medico-Legal Aspects: An Italian Perspective. *Vaccines (Basel)*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/vaccines9050423>
- Gaspar A., M. S., Morgado M. (2020). Medicamentos frequentemente sujeitos a precificação *off-label*. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento*.
- Gazarian, M., Kelly, M., McPhee, J. R., Graudins, L. V., Ward, R. L., & Campbell, T. J. (2006, Nov 20). Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*, 185(10), 544-548. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x>
- Gonçalves, M. G., & Heineck, I. (2016, Jan-Mar). [Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil]. *Rev Paul Pediatr*,

- 34(1), 11-17.
<https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.06.008> (Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil.)
- Haughey, S. (2019). Impact of the Avastin case on prescribing medicines off-label. *Prescriber*, 30(9), 28-31.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/psb.1788>
- Huffman, A. (2022, Jun). The Ethics of Using Off-Label Medications to Treat COVID-19. *Ann Emerg Med*, 79(6), A13-15.
- Kalil, A. C. (2020, May 19). Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *Jama*, 323(19), 1897-1898. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>
- Kesselheim, A. S., Mello, M. M., & Studdert, D. M. (2011, Apr). Strategies and practices in off-label marketing of pharmaceuticals: a retrospective analysis of whistleblower complaints. *PLoS Med*, 8(4), e1000431.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000431>
- Krautkramer, C. J. (2006, Jun 1). Neurontin and off-label marketing. *Virtual Mentor*, 8(6), 397-402.
<https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2006.8.6.hlaw1-0606>
- Neels, P., Southern, J., Abramson, J., Duclos, P., Hombach, J., Marti, M., Fitzgerald-Husek, A., Fournier-Caruana, J., & Hanquet, G. (2017, 2017/04/25/). Off-label use of vaccines. *Vaccine*, 35(18), 2329-2337.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.056>
- Rusz, C. M., Ősz, B. E., Jîtcă, G., Miklos, A., Bătrînu, M. G., & Imre, S. (2021, Oct 4). Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. *Int J Environ Res Public Health*, 18(19).

<https://doi.org/10.3390/ijerph181910447>

Soares Júnior, W. d. C. (2022). Off-Label Use of Medicines: A Comparative Study on the Regulation of Medicinal Products in Selected European Union Member States. *European Journal of Risk Regulation*, 13(2), 311-332. <https://doi.org/10.1017/err.2020.104>

STAMP. (2017). Off-label use of medicinal products. *European Commission: Directorate-General for Health and Food Safety*.

Stempel, J. (2014). Pfizer to pay \$325 million in Neurontin settlement. *Reuters*.