

II CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DIREITO E ECONOMIA DA SAÚDE E DO MEDICAMENTO

3 FEV > 7 JUL 2022

USO *OFF-LABEL* DOS MEDICAMENTOS: DOIS LADOS

Eduarda Maria Portela Teixeira da Silva*

Resumo: O princípio fundamental subjacente à legislação farmacêutica é a proteção da saúde pública. Assim sendo, um medicamento antes de ser colocado no mercado tem que garantir a Qualidade, Segurança e Eficácia, com uma evidência em que o benefício supera o risco. O uso de medicamentos fora do aprovado na Autorização de Introdução do Mercado é considerado uso *off-label* dos medicamentos.

Esta modalidade já é bastante recorrente na prática clínica, principalmente nas áreas de pediatria e oncologia, sendo uma realidade inevitável hoje em dia nos sistemas de saúde. Apesar desta prática trazer muitos benefícios para cima da mesa como a existência de novas opções terapêuticas quando carecem ou existem opções terapêuticas falhadas, mas também uma inovação no progresso científico. No entanto, devido à ausência de uma avaliação benefício-risco, a prescrição *off-label* levanta questões éticas, colocando em risco a segurança dos pacientes, pela qual deve ser considerada excepcional e extremamente monitorizada.

* Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, com duas Pós-Graduações em Direito e Economia da Saúde e do Medicamento pela Faculdade de Direito da Universidade de Lisboa e Health Consulting pela Universidade Católica Portuguesa. Atualmente, Farmacêutica consultora na área do Acesso ao Mercado

Os vários intervenientes na área do medicamento, autoridades regulamentares, profissionais de saúde, indústrias farmacêuticas e os pacientes estão constantemente a ser desafiados pelos obstáculos que a prescrição *off-label* acarreta.

Hoje em dia, não existem normas harmonizadas na União Europeia. Cada Estado-Membro apresenta a própria legislação no que diz respeito à prescrição *off-label*. Contudo, é insuficiente para os desafios que o uso *off-label* acarreta e para uma equidade entre a sociedade da União Europeia.**

Palavras-Chave: Uso *off-label*, Prescrição *off-label*; Indústrias Farmacêuticas; Pacientes; Autoridades Reguladoras; Profissionais de Saúde

Abstract: The fundamental principle behind pharmaceutical legislation is the protection of public health. Therefore, a drug before entering the market must guarantee Quality, Safety, and Efficacy, with evidence that the benefits outweigh the risks. The use of drugs outside of what is approved in the Market Authorization is considered off-label use.

This modality is already quite recurrent, mainly in the pediatric

** Abreviaturas: ADHD – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; AIM – Autorização de Introdução no Mercado; CHMP – *Committees for Medical Products for Human Use*; CTD – Common Technical Document; DGS – Direção Geral da Saúde; DIM – Delegado de Informação Médica; DMRI – Degenerescência macular relacionada com a idade; EEE – Espaço Económico Europeu; EFPIA – *European Federation of Pharmaceutical Industries and Association*; EMA – Agência Europeia do Medicamento; EMR – Estado Membro de Referência; EOPYY – *National Organisation for Healthcare Provision*; FDA – Food and Drug Administration; IBP – Inibidores da Bomba de Prótons; Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde; IPA – *Irish Patient's Association*; MAH – *Marketing Authorization Holder*; R&D – *Research and Development*; RCM – Resumo das Características do Medicamento; RESY – *Central Health Council*; RPS – Relatórios Periódicos de Segurança; RTU – *Temporary Recommendation of Use*; SEAM – Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos; SEAM – Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos; SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; SiNATS – Sistema de Avaliação de Tecnologias de Saúde; SNS – Sistema Nacional de Saúde; UOLM – Uso *off-label* do(s) medicamento(s)

and oncology areas, being an inevitable reality nowadays in health systems. Although this practice brings many benefits to the table, like the existence of a new therapeutic option when there is a lacking of therapeutical options or all the options have failed, but also progresses in scientific innovation. However, due to the absence of a benefit-risk assessment, off-label prescribing raises ethical questions, putting the patients at risk, and should be considered exceptional and extremely monitored.

The various stakeholders involved in the pharmacy area, regulatory authorities, healthcare professionals, pharmaceutical industries, and patients are constantly being challenged by the challenges that off-label prescribing brings.

Today, there are no harmonized standards in the European Union.. Each Member state has its legislation regarding the off-label prescription. However, it is insufficient for the obstacles that the off-label have and for equity between the society of the European Union.

Keywords: Off-label use, Prescribing off-label, Pharmaceutical Industries, Patients, Regulatory Authorities, Health Care Professionals

Sumário: 1. Introdução. 2. Ciclo de Vida do Medicamento. 2.1. Fase de Investigação e Desenvolvimento. 2.1.1. Investigação e Desenvolvimento. 2.1.2. Ensaio Clínico. 2.2. Fase de Registo do Medicamento. 3. Uso off-label de medicamentos. 3.1. Definição e conceitos. 3.2. Dados do uso off-label. 3.3. Benefícios do Uso Off-Label dos Medicamentos. 3.4. Exemplos da Prática Clínica. 4. Papel ético e deontológico dos profissionais de saúde. 4.1. Médico (a). 4.2. Farmacêutico (a). 5. Problemas e Possíveis Soluções do Uso Off-label dos Medicamentos. 5.1. Indústria Farmacêutica. 5.2. Entidades Reguladoras e Entidades Financiadoras que participam. 5.3. Profissionais de Saúde. 5.4. Doentes, Consumidores, Sociedade em Geral. 6. Estratégias

Regulamentares. 7. Conclusão. 8. Referências Bibliográficas.

1 INTRODUÇÃO



Um fármaco demora em média entre 12 a 15 anos a se encontrar disponível para os utentes de forma a garantir os três grandes pilares do fármaco: Segurança, Qualidade e Eficácia do medicamento. A Autorização de Introdução do Mercado (AIM) corresponde ao bilhete de entrada no mercado, traduzindo uma relação benefício-risco favorável, com evidência científica demonstrada, que quando usado nas condições aprovadas na AIM, o benefício supera o risco.

No entanto, na prática clínica, existem fármacos que se encontram a ser utilizados fora do que se encontra descrito, desde a dosagem, utilização em populações especiais como grávidas ou idosos ou até mesmo para indicações terapêuticas não referidas na AIM. Esta prática clínica é designada de uso *off-label*.

Embora, este uso seja benéfico no que diz respeito à existência de novas opções terapêuticas, quando outras não existem ou falham e ainda contribuindo para a inovação científica, esta prática clínica apresenta limitações.

Ainda que o uso *off-label* possa ser adequado em algumas áreas terapêuticas como pediatria e oncologia, esta prática levanta uma série de questões polémicas: Poderá esta prática ser considerado uma fase clínica de fase IV? De que forma as agências reguladoras podem intervir? A evidência é suficiente para regular? Quais os conflitos de interesses que se colocam os profissionais de saúde? O médico tem o dever de informar o cliente quando o medicamento prescrito se enquadra no uso *off-label*?

Além disso, não existem normas harmonizadas ao nível da União Europeia. Cada Estado-Membro apresenta as suas próprias regras para o uso *off-label*. Contudo, estas não chegam para satisfazer as questões anteriormente nem equidade para todos os

as pessoas que habitam na União Europeia.

Este trabalho permite realizar uma revisão da literatura deste tema, no que diz respeito à descrição e caracterização do uso *off-label*. Além disso, pretende demonstrar os benefícios, mas também os possíveis desafios e soluções para os doentes, profissionais de saúde, entidades reguladoras e entidades que financiam e indústrias farmacêuticas, no que diz respeito à prática *off-label*.

2 CICLO DE VIDA DO MEDICAMENTO

De acordo com a Legislação Portuguesa, mais especificamente no Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto também denominado de Estatuto de Medicamento, um medicamento consiste em “ toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (1).

O ciclo de vida do medicamento envolve três fases: a *fase de investigação e desenvolvimento*, *fase de registo do medicamento* e por fim, a *fase de comercialização* (2).

2.1 FASE DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

2.1.1 INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Desde o início da fase de investigação e desenvolvimento até ao fim da fase de registo do medicamento existe uma duração média de 12 a 15 anos, em que apenas 1 das 300 moléculas investigadas é passível de ser utilizada pela população (2).

Nesta primeira fase, ocorre, através da evolução da tecnologia científica e com o vasto conhecimento sobre os sistemas biológicos, a identificação e a síntese do composto com o seu possível potencial terapêutico. Seguidamente, são realizados estudos farmacológicos e toxicológicos *in vivo*, como por exemplo em animais ou órgãos isolados, com a garantia de avançar para a próxima fase se um perfil de segurança admissível, ou seja, se a segurança do doente não for colocada em risco e o medicamento ser só e só mesmo para o fimterapêutico que se encontra a ser estudado (2,3).

Além disso, também se realiza estudos galénicos para perceber qual a melhor forma farmacêutica para o novo medicamento em causa, mas também se define o perfil farmacológico, toxicológico e farmacocinético do novo fármaco em causa (2).

Em primeiro lugar, este novo medicamento é testado em animais e só após os testes pré-clínicos é que será testado em seres humanos, com voluntários, cumprindo as regras e os critérios dos ensaios clínicos, mas também sempre com a presença de ética durante o estudo (3).

2.1.2 ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos apresentam quatro fases (I, II, III e IV), em que o novo medicamento só avança para a fase seguinte se o perfil de segurança for admissível e se o perfil terapêutico se mantiver exatamente o mesmo do que foi inicialmente estipulado.

- FASE I

Os ensaios clínicos da fase I são realizados num pequeno grupo de indivíduos voluntários sem qualquer tipo de patologia clínica, normalmente entre 20 a 100 indivíduos, cujo objetivo é avaliar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do

medicamento em estudo (3).

Nesta fase, são administrados inicialmente pequenas doses do medicamento em estudo, aumentando gradualmente a dose para medir a resposta clínica. Normalmente, os parâmetros avaliados são a absorção sanguínea, níveis de dosagem, concentração toleráveis e tempo de semi-vida (4).

Em média, apenas 70% dos medicamentos em estudo passam para a fase seguinte, fase esta onde se começa a avaliar a eficácia do medicamento (5).

- FASE II

Os ensaios clínicos da fase II ocorre num grupo maior de indivíduos, normalmente entre 100 e 300 indivíduos (6). Aqui os indivíduos em causa, normalmente apresentam a patologia para qual o medicamento encontra-se a ser estudado (4).

Nesta fase, é avaliada a eficácia do medicamento experimental, bem como ter dados concretos sobre segurança, efeitos secundários e potenciais riscos (3). Além disso, também se obtém dados sobre qual a dosagem mais eficaz, mas também a forma farmacêutica mais adequado para o seu uso terapêutico e para uma maior biodisponibilidade que vai ser utilizados nos ensaios clínicos de fase III (6).

- FASE III

Os ensaios clínicos da fase III apresentam normalmente centenas a milhares de participantes voluntários, normalmente entre 500 a 3000 indivíduos (2). Estes estudos têm a principal função de demonstrar eficácia e segurança, o seu benefício terapêutico quando comparado com um medicamento placebo e/ou padrão e a própria avaliação risco-benefício do fármaco em causa (3,4,7). Estes estudos são muito longos, com uma duração média entre 2 a 4 anos, tendo custos dispendiosos em causa (4).

- FASE IV

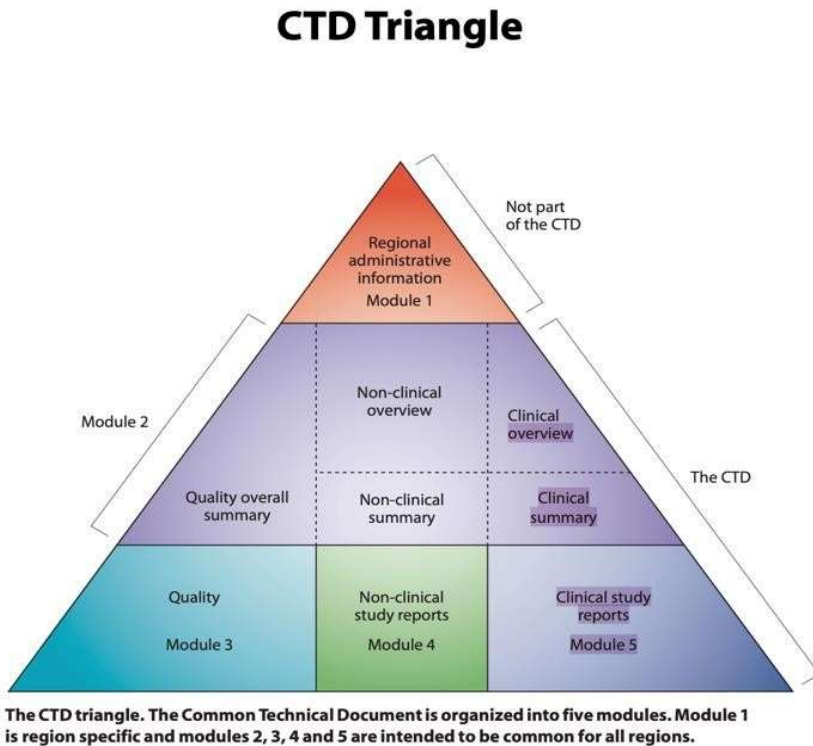
Os ensaios clínicos da fase IV , igualmente denominados de estudos pós-comercialização apenas são efetuados após a obtenção da AIM, como principal objetivo de limar arestas no que diz respeito ao medicamento em estudo, nomeadamente nas interações adicionais, na avaliação da dose-resposta, na deteção de reações adversas novas ou quantificadas erradamente. Assim sendo o objetivo desta fase permite definir melhor uma relação benefício-risco, devido ao período de tempo maior e um superior número de doentes (5,6).

2.2 FASE DE REGISTO DO MEDICAMENTO

A AIM é algo necessário para a comercialização do medicamentos no Espaço Económico, sendo que o titular da autorização de introdução do medicamento no mercado é responsável pela AIM e tem que obrigatoriamente pertencer ao Espaço Económico Europeu (EEE) (2).

A AIM é submetida através de um dossier, denominado CTD, *Common Technical Document*, constituído por 5 módulos, como podem ver na Figura 1 , permitindo uma submissão eletrónica harmonizada, com uma implementação de boas práticas de revisão (8). Este permite demonstrar os três pilares do medicamento em causa, a Qualidade, a Eficácia e a Segurança (8), algo que é importante para realizar a avaliação risco - benefício do medicamento aquando da análise da AIM (2).

Figura 1 – Organização do *Common Technical Document* (CTD) (9) (24 de Setembro de 2022)



Existem diferentes procedimentos para submissão dos pedidos da AIM, dependendo se o medicamento é para comercialização no mercado nacional, comercialização em Estados Membros ou específicos ou para acesso ao mercado comunitário com a submissão em todos os Estados Membros da União Europeia (2). Em sumariação, a AIM pode ser submetida através de diferentes procedimentos conforme descrito na tabela 1.

<i>Procedimentos</i>	<i>Características</i>
<i>Centralizado</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Entidade responsável: Agência Europeia do Medicamento (EMA); ● Avaliação realizada através de um Comité científico de peritos designado de CHMP (<i>Committee for Medical Products for Human Use</i>); ● A decisão (favorável ou desfavorável) é válida para todos os Estados-membros da União Europeia; ● A entidade que toma a decisão é a Comissão Europeia, sendo o mesmo publicado no respetivo site; ● Obrigatório para produtos derivados de biotecnologia, medicamentos órfãos, medicamentos de uso humano com uma substância não autorizada antes de Novembro de 2005 com destino para tratamento de doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes, doenças víricas, disfunções imunológicas e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).
<i>Descentralizado</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Ocorre em simultâneo em vários Estados Membros, em que um assume o papel principal, o Estado Membro de Referência (EMR) e os outros Estados Membros acompanham e comentam a avaliação.
<i>Reconhecimento Mútuo</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Primeiro ocorre a obtenção da AIM num Estado Membro da União Europeia, o EMR; ● Após a aprovação no EMR, os outros Estados Membros podem reconhecer e aceitar a AIM após uma avaliação técnico-científica.
<i>Nacional</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Entidade responsável: Infarmed; ● Utilizado para quando se pretende colocar o medicamento no mercado português; ● Rege-se pelas normas SEAM (Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos).

Tabela 1 - Procedimentos de AIM (10,11,12)

A AIM é válida por 5 anos, sendo apresentadas periodicamente ao INFARMED ou à Comissão Europeia, os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS). Após os 5 anos, ocorre uma renovação da AIM, com base numa avaliação global de todos os RPS, se a avaliação risco-benefício ainda se encontrar favorável. Após este período a AIM apresenta validade ilimitada, sendo sempre sujeita a Farmacovigilância (2).

Para se obter a participação de um medicamento pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), o titular da AIM tem que fazer ao pedido, sendo o mesmo conduzido através do

Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), ao qual ocorre uma avaliação para verificar se o mesmo tem um valor terapêutico acrescentado e/ou um vantagem económica relativamente aos medicamentos da mesma classe, ou seja, verifica se tem um valor terapêutico acrescentado e a existência de uma relação custo-efetividade (2).

Em resumo, na Figura 2 ocorre o ciclo de vida do medicamento desde a sua investigação até à chegada ao utente através das Farmácias e Parafarmácias e Hospitais.

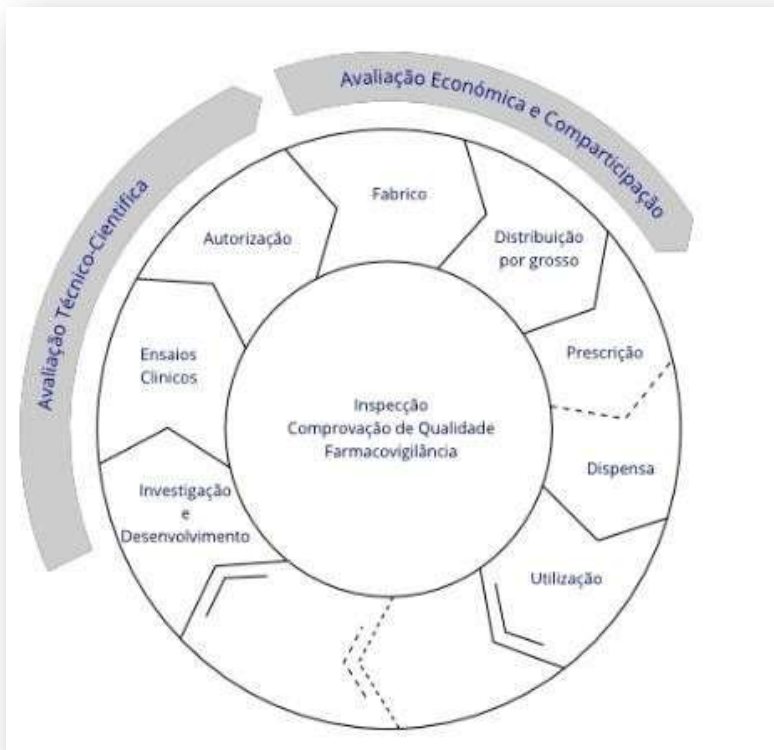


Figura 2 - Ciclo de Vida do Medicamento (2)

3 USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

3.1 DEFINIÇÃO E CONCEITOS

No século passado ocorreu uma mudança ao nível da avaliação dos medicamentos, transformando-se de uma medicina baseada na evidência para um sistema de regulação base marcado pela medicina baseada na evidência (13). É importante realçar que as entidades regulamentares como a *U.S Food and Drug Administration* (FDA) e a EMA apresentam a capacidade de regulamentar o mercado dos medicamentos, mas não existe nenhuma entidade que regule as prescrições propriamente ditas (14).

Contudo, apesar da exigência do mercado regulamentar e a necessidade de existir uma confirmação prévia da eficácia, da segurança e qualidade do medicamento, existem fármacos que não se encontram a ser utilizados de acordo com o referido na AIM, como tal são designados de fora do “*label*” ou “*off-label*” ou medicamentos não autorizados (*unauthorised medicinal products*) ou ainda de medicamentos não licenciados (*unlicensed medicinal products*) (15,16,17).

O uso *off-label* de medicamentos (UOLM) pode ser definido como uma utilização de fármacos para uma indicação, um subgrupo populacional, uma dosagem ou via de administração não aprovada pela entidade reguladora competente (18,19). Assim sendo, a definição ainda não oficial do termo *off-label* consiste em :

“Situations where a medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the terms of the marketing authorization. Examples include the intentional use of a product in situations other than the ones described in the authorized product information, such as a different indication in terms of medical condition, a different group of patients (e.g., a different age group), a different route or method of administration or a different posology. The reference terms for off-label use are the terms of marketing authorization in the country where the product is used.” (20,21)

É importante referir que é possível existir diferentes

modalidades *off-label*. Existe a utilização *beyond label*, quando a prescrição médica pode ser realizada para indicações terapêuticas não incluídas na AIM, como o tratamento de doenças raras e a utilização *against label*, quando ocorre a utilização de fármacos em situações que se encontram contraindicadas como populações especiais (grávidas, crianças, idosos) (22).

O uso *off-label* apresenta vantagens, uma vez que é importante para a inovação e progresso científico, mas deixa muitas questões em aberto no que diz respeito aos desafios permanentes nos vários intervenientes no sistema de saúde, com um grande ênfase nos utentes (25).

3.2. DADOS DO USO *OFF-LABEL*

Segundo um estudo realizado em 2006, 21 % das prescrições médicas correspondem a situações médicas, com uma percentagem de 7.5 % a 40 % na população adulta e até 90 % na população pediátrica hospitalizada. No tratamento das doenças raras, o uso *off-label* dos medicamentos na maioria dos casos corresponde a única alternativa terapêutica correspondendo a cerca de 90 % (23,24).

Os medicamentos mais prescritos para esta âmbito consistem em antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antibióticos, medicamentos utilizados em cardiologia, antiasmáticos, antialérgicos, medicamentos para patologia a boca, nariz e ouvido e anti ulcerosos e menos comum nas áreas de *Diabetes Mellitus*, analgésicos e antidispilidémicos, de acordo com vários estudos. (25,26,27,28). Além do mais, as patologias mais passíveis de serem tratadas com medicamentos de uso *off-label* correspondem a câibras noturnas, vertigemposicional benigna e dor neuropática e crónica (27, 28).

Além disso, também foi determinado que de um conjunto de 150 milhões de prescrições nos Estados Unidos da América, concluiu-se que 73 % das mesmas tinham pouca ou

nenhuma evidência científica (23). Esta não evidência científica acontece maioritariamente nas terapêuticas psiquiátricas, anti-alérgica, antineoplásico e para patologias do ouvido, nariz ou garganta (27,28)

Por curiosidade, os prescritores que mais prescrevem medicamentos de uso *off-label* sem evidência científica correspondem a médicos licenciados entre 1980 a 2000 quando comparados com a faixa entre os 1960 e 1980 (28).

Um estudo para determinar o conhecimento dos médicos nos Estados Unidos da América sobre as indicações terapêuticas aprovadas pelo FDA juntamente com a evidência científica de certas prescrições medicamentosas demonstrou que a maioria dos medicamentos usados em situações *off-label*, os prescritores acreditavam que era *on label* com uma forte evidência científica, tendo chegada à conclusão que é necessário reforçar esforços na educação e informação dos médicos sobre os medicamentos utilizados *off-label* (29).

3.3. BENEFÍCIOS DO USO *OFF-LABEL* DOS MEDICAMENTOS

Em primeiro lugar, um dos benefícios do uso *off label* enquanto recurso na prática clínica consiste:

Quando não existe nenhuma alternativa terapêutica, o uso *off-label* permite aumentar o número de opções terapêuticas especialmente quando

- Não existe *nenhuma opção terapêutica aprovada*, sendo praticamente revelante no tratamento das doenças raras, mas também para populações específicas como grávidas, população pediátrica e geriátrica, população esta que não se encontra refletida no Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou ainda mais em profundidade nos Ensaios Clínicos (30-36);
- *Variabilidade inter-pacientes*, uma vez que cada utente

tem especificações consoante a situação clínica, sendo necessário ajustar as opções terapêuticas existentes às necessidades individuais. É importante realçar que as comorbilidades, fármacos concomitantes e a progressão da doença poderão influenciar a ação do fármaco, o que pode não ser considerado nos ensaios clínicos (37);

- *Escassez de fármacos*, uma vez que existem várias razões que podem levar à falta destes no mercado como: interrupção da fabricação de um fármaco, indisponibilidade de um medicamento em alguns países devido a razões económicas, especialmente em países com orçamento reduzido ou com um mercado pequeno e a retirada de fármacos do mercado por razões de segurança (31,34).

Além disso, o UOLM permite abrir as portas para a inovação e para aumentar o conhecimento e gestão de uma determinada doença. Contudo, quando for usado um fármacos nestas condições é necessário uma monitorização próxima e contínua, juntamente com a manutenção de registos precisos e legíveis pelo médico, incluindo as razões pela qual prescreveu o determinado fármaco. É importante realçar que os registos são um primeiro passo para ter uma visão geral da qualidade, segurança e eficácia e podem ser importantes precursores para a existência de estudos mais formais, sendo uma mais-valia na adição de indicações terapêuticas para outros prescritores (33, 38, 39).

Importante resumir, que só a importância de ponderar a existência de uma alternativa *off-label* é importante para dar um tratamento para as pessoas que sofrem dessa doença, contribuindo para uma diminuição da morbilidade e mortalidade (37).

3.4. EXEMPLOS DA PRÁTICA CLÍNICA

Existem vários exemplos clássicos que se pode encontrar ao nível da prática clínica como por exemplo:

- As indicações que constam no RCM do betabloqueador

Propranolol consiste no tremor essencial, profilaxia da enxaqueca, tratamento da feocromocitoma, controlo da hipertensão essencial e renal, tratamento da angina do peito, profilaxia a longo prazo após recuperação do enfarte agudo do miocárdio, controlo da maioria das arritmias cardíacas, adjuvante do tratamento da tireotoxicose e crises tioróticas, mas também como uso *off-label* tem sido utilizado no controlo da ansiedade e da taquicardia ansiosa (40);

- A utilização de *antidepressivos tricíclicos* para o tratamento de certos tipos de dor. Na teoria, os medicamentos antidepressivos são cada vez menos utilizados devido à existência de medicamentos mais seguros. Contudo, na prática clínica, alguns destes medicamentos resultam no tratamento de certos tipos de dor (41);
- A utilização do fármaco ansiolítico, *Lorazepam*, como antiemético no tratamento de doentes oncológicos, administrado por via sublingual, situações que não se encontram explanadas na AIM (41);
- Por outro lado, temos o uso *off-label* do medicamento *Avastin*® ao nível do tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI). Contudo, as únicas indicações terapêuticas descritas ao nível do RCM consistem no tratamento do cancro colorectal, pulmões e mama. O seu uso *off-label* implica uma diluição para administração intravítrea, aumentando o risco de erros de dosagem, infeção e contaminação e, embora seja menos utilizada na classe clínica devido à aprovação de outro fármaco para a indicação terapêutica de uso *off-label*, o mesmo ainda é utilizado devido a um menor custo (40).

Na tabela (Tabela 1) em baixo, podemos encontrar as classes terapêuticas mais utilizadas em *off-label*, com a respetiva utilização terapêutica *off label*:

CLASSE TERAPÊUTICA	EXEMPLOS DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL
Anticonvulsivantes	Enxaqueca, Depressão, Dor nos Nervos

Antipsicóticos	Alzheimer, Autismo, Demência, ADHD (Transtorno do Défice de Atenção e Hiperatividade)
Antidepressivos	Dor crônica, ADHD, Distúrbios Bipolares
Anti-histamínicos	Constipações, Asma, Sintomas de Infecção nos ouvidos, Indutores de Sono
Antibióticos	Infeções virais (Constipações e <i>Influenza</i>)
Ansiolíticos	Para “aliviar” stresses da vida, Indutores de Sono
Inibidores da Bomba de Prótons (IBP)	Azia, Intestino, Intestino irritável
Betabloqueadores	Enxaqueca, Distúrbios do Ritmo cardíaco, Ansiedade

Tabela 1 – Classes terapêuticas mais utilizadas no uso *off-label* e as respectivas indicações (42)

4. PAPEL ÉTICO E DEONTOLÓGICO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

O UOLM não viola qualquer tipo de lei, quer nacional quer europeia. Contudo, a sua prática clínica levanta algumas questões quer a nível de ética, quer a nível legal (2).

4.1. MÉDICO (A)

De acordo com a circular informativa nº184/CD de Novembro de 2010 (Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto), “ Não compete ao INFARMED, I.P., pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM”, sendo que “ a utilização de um medicamento fora do âmbito das indicação terapêuticas aprovadas é da inteira responsabilidade do médico prescriptor, que, entende que um dado medicamento se adequa a uma dada indicação terapêutica, face ao caso particular de um doente seu” (2).

Do ponto vista Deontológico e segundo o Princípio da Liberdade Terapêutica (artigo 142º

- Código Deontológico da Ordem dos Médicos), os médicos apresentam o direito de prescrever o que no seu entender se afigurar o melhor e o mais adequado para o doente, tendo

sempre o seu Consentimento Informado (43). Além disso, é importante referir que o UOLM apresenta um risco superior no sentido da responsabilidade civil do prescritor, uma vez que este não tem acesso a todos os dados de segurança e eficácia para um medicamento para uma determinada indicação, sendo um requisito ético a informação cuidada ao paciente sobre o uso *off-label* (43).

O consentimento informado obriga todos os médicos a comunicar de forma perceptível, aos seus pacientes, toda a informação relevante sobre o tratamento proposto, incluindo riscos e benefícios, prognósticos e alternativas, sendo que a circular normativa 015/2013 da Direção Geral de saúde (DGS), revela que o consentimento informado, esclarecido e livre, é dado por prescrito, no caso da prescrição *off-label*, de acordo com o previsto em lei, regulamento ou norma (45).

Em termos de lei, a simples prescrição *off-label* não se considera um ato ilícito, exceto se o médico violar as *leges-artis* (as regras da arte médica) e ser um perigo para a vida ou de grande ofensa para o corpo ou a saúde do doente (artigo 150º nº 2 do Código Penal) (44). Em termos penais, é considerado ofensa à integridade física se as intervenções que ocorram em campos não cobertos pelos conhecimentos e experiência da medicina, de carácter

experimental ou ainda não suficiente comprovadas, mesmo quando levadas a cabo por forma técnica e cientificamente irrepreensível, ou que não sejam realizadas por um médico ou pessoa legalmente autorizada (44). Assim sendo, se um médico experimentar uma terapêutica ainda não suficientemente avaliada, nem incluída em protocolos, embora já seja discutida no “mundo da medicina”, o mesmo corre o risco de ser acusado e condenado por ofensas corporais, se não tiver o consentimento informado (44).

4.2. FARMACÊUTICO (A)

O farmacêutico comunitário, maioritariamente nas dispensas ao nível da Farmácia corresponde ao último profissional de saúde que tem contacto com o utente em momentos que antecedem uma terapêutica farmacológica. Assim sendo sobre ele recai, a responsabilidade de garantir que os medicamentos prescritos são dispensados de forma adequada (46).

Assim sendo, com o incremento da responsabilidade do farmacêutico comunitário em garantir a saúde pública e o uso responsável do medicamento é essencial para o farmacêutico obter conhecimento para reconhecer o uso *off-label* de medicamentos. Contudo, para que isto seja possível é necessário uma maior ênfase à formação que aborde este tema, contendo informações credíveis, baseadas em evidência (46).

Contudo, à medida que existe uma abordagem centrada no doente e não no fármaco, leva a que a classe farmacêutica tenha um papel mais preponderante, com um risco de aumentos conflitos com o prescrito. O farmacêutico tem uma obrigação moral e deontológica na ponderação dos riscos e benefícios de um determinado uso *off-label* de um medicamento para um utente e interagir com o médico prescriptor, deixando ter um papel meramente assistencial (47).

Assim sendo, é necessário o farmacêutico ter noção dos princípios éticos da saúde e deontológicos da profissão, intimamente relacionados como uma prática baseada na evidência e com integridade profissional (48).

5. PROBLEMAS E POSSÍVEIS SOLUÇÕES DO USO *OFF-LABEL* DOS MEDICAMENTOS

É importante referir que o uso de medicamentos *off-label* é absolutamente indispensável e inevitável para o tratamento de algumas pacientes e permite dar um passo maior no que diz respeito à inovação terapêutica. Contudo, a prática *off-label*

constitui alguns desafios complicados relativamente à Indústria Farmacêutica, Entidades Reguladoras e Financiadoras que participam, Profissionais de Saúde e Doentes, Comunidade e Sociedade Geral como podem ver no seguinte capítulo (49).

5.1. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Todos os medicamentos, como vimos anteriormente, de acordo com o ciclo de vida do medicamento (capítulo 1), tem que ser aprovados através da submissão de uma AIM, garantindo assim os três grandes pilares do medicamento: a Qualidade, Segurança e Eficácia.

Contudo, os medicamentos utilizados no uso *off-label* carecem de uma avaliação rigorosa e científica, não sendo sujeita a ensaios clínicos e assim o ratio risco-benefício é muito mais elevado do que os medicamentos que percorrem uma “via tradicional”. O uso *off-label* acarreta um nível de incerteza associado à eficácia, mas também aumenta os riscos de toxicidade e efeitos adversos. Assim sendo, o uso *off-label*, representam um conjunto de riscos desconhecidos para a saúde e segurança da comunidade. Além do mais, trivializando o uso *off-label* irá pôr em causa a eficiência e o uso *off-label* do sistema regulamento e a ausência um controlo eficiente neste tipo de prescrição sugere que os dados recolhidos da prevalência é subestimada (37).

Ao nível das Indústrias Farmacêuticas, também existe outro problema relacionado que algumas destas empresas poderão não querer desenvolver novas indicações devido a diversos obstáculos como:

- A existente infraestrutura legal das patentes dos medicamentos e os períodos exclusivos regulatórios não promove eficiente o desenvolvimento de novas indicações terapêuticas de fármacos já existentes, uma vez que o modelo económico das companhias farmacêuticas roda à volta de direitos das patentes e dos períodos de

exclusividade. Além disso, para aprovação de novas indicações terapêuticas de fármacos já pré-existentes é necessário ensaios clínicos que demoram mais tempo do que o tempo de expiração do período de exclusividade e pode não valer o esforço e as despesas dessa aprovação extra indicação, uma vez que os custos podem envolver num ensaio clínico de fase III entre 10 a 47 milhões de euros (31,35, 50,51,52);

- As patentes de um fármaco já pré-existente para uma nova indicação não protegem contra a competição dos genéricos, uma vez que os genéricos quando entram no mercado, os utentes preferem sempre a opção mais barata, independentemente de estarem a tomar o medicamento para a velha ou nova indicação terapêutica. As companhias farmacêuticas só procuram interesse em aprovar uma nova indicação terapêutica se recuperarem o investimento em R&D (*Research and Development*) e tiverem uma margem de lucro, sendo improvável de acontecer, uma vez que o fármaco já se encontra no mercado (30,31,51);
- O desenvolvimento clínico do processo necessário para demonstrar a eficácia e segurança para um medicamento já aprovado é demasiado longo e trabalhoso e o seu custo simplesmente poderá não ser o suficiente, uma vez que as vendas em *off-label* irão continuar sem o investimento em causa (30,31,34,53);
- Por fim, apesar de referirmos que o uso *off-label* não é reembolsado, na prática, medicamentos não aprovados constituem já uma fonte de *income* para as indústrias farmacêuticas, uma vez que é possível de denominá-los como um produto on-label (31).

Seguidamente, também temos o problema da promoção do uso *off-label* por parte da Indústria Farmacêutica junto da comunidade médica, em que a promoção na União Europeia é

expressamente proibida de acordo com o artigo 87 da Diretiva 2011/83/CE. Contudo, nos Estados Unidos da América já existem algumas guidelines publicadas que permitem às empresas farmacêuticas, mais especificamente os delegados de informação médica (DIM) divulgar a informação completa, precisa e fidedigna apenas aos profissionais de saúde, não podendo ser partilhado esta informação com os doentes e o público em geral (40,54).

Além de tudo o mencionado em cima, uma monitorização é crucial, não só para caracterizar o cenário da prática clínica, para definir estratégias, mas para criar evidência, algo que não só permitiria mais confiança no prescritor e outros profissionais de saúde, mas também uma maior segurança relativamente à saúde da comunidade (37).

5.2. ENTIDADES REGULADORAS E ENTIDADES FINANCIADORAS QUE COMPARTICIPAM

As entidades reguladoras reconhecem que o uso *off-label* já se encontra mais do que estabelecido na prática clínica.

Ultimamente várias fontes (diretas ou indiretas), relevaram que uma das razões da prescrição do uso *off-label* consistia no fator económico, tendo como exemplo o caso da Finlândia, mais especificamente o Ministério Finlandês dos Assuntos Sociais e Saúde que justificou a troca entre o Avastin® (Benvacizumab) pelo Lucentis® por razões económicas, mas acarretava riscos para a saúde dos utentes. Assim sendo, foi definido que decisões de uso *off-label* baseado em restrições ao nível do orçamento não são argumentos nos tribunais europeus, sendo que a proteção da saúde pública está sempre em prol de questões relacionados com o orçamento (55).

É importante referir que as entidades regulamentares não estão autorizadas a “alargar” o âmbito do uso *off-label*, tendo os Estados-Membros apenas a função de implementarem a

legislação europeia. Sobre este tema, a *European Federation of Pharmaceutical Industries and Association* (EFPIA) pronunciou-se sobre este mesmo tema, referindo que organismos europeus de saúde não podem promover o uso de medicamentos para indicações terapêuticas não aprovadas, uma vez que pode pôr em causa a. segurança do doente, criar desequilíbrios na regulação de medicamentos e desencorajar a investigação clínica. Como tal, a decisão de prescrever um fármaco é da exclusiva responsabilidade médica, em que nem as empresas farmacêuticas nem as entidades reguladoras de saúde devem se abster de promover (56).

Além do mais, existe um problema para as entidades financiadoras que participam, uma vez que aquando da participação de medicamento, a entidade que participa um medicamento X para a indicação Y. Ao se usar o medicamento X para uma indicação terapêutica Z, sendo esta *off-label*, irá originar um aumento de prescrição (indicações terapêuticas Y e Z) e irão dar um prejuízo no orçamento, uma vez que a participação era unicamente baseada na indicação terapêutica Y.

Como conclusão, na Roadmap to 2015, em 2010 a EMA definiu como uma das estratégias nesta área baseando-se na otimização da segurança e uso racional dos medicamentos, sendo o uso *off-label* dentro destes objetivos através da minimização dos riscos inerentes à utilização dos medicamentos, reforço do significado das reações adversas do uso *off-label* dos medicamentos, minimização dos riscos na utilização dos medicamentos e uma promoção da investigação e monitorização dos outcomes na utilização de medicamentos após AIM (57).

Por fim, também urge a necessidade de criar um comité científico especializado no uso *off-label*, sendo composta por representantes das Autoridades Regulamentares, Centros de Farmacovigilância regionais, representantes da Saúde e da Segurança Social e especialistas dos profissionais de saúde. Este comité seria fulcral na monitorização das prescrições de uso *off-*

label na consulta e análise nas bases de dados existentes e na literatura científica internacional. Além disso, também poderia ocorrer a elaboração de protocolos fármaco- epidemiológico-econômico e a investigação de modelos matemáticos sobre populações farmacocinéticas como populações em risco (população idosa e grávidas). E, por fim, ainda teria a responsabilidade dos programas educacionais e de comunicação com os vários profissionais de saúde (58).

5.3. PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Existem vários motivos que levam a um médico prescrever um fármaco *off-label* como a falta do conhecimento por parte do prescritor do processo regulatório, a percepção de que o *on* ou o *off-label* não tem nenhum significado na prática clínica e a existência de mecanismos alternativos para garantir uma prescrição segura e baseada na evidência. Além do mais, os prescritores utilizam como fonte principal da informação médica formulários, experiências pessoais ou até mesmo dos colegas in-vés do processo regulatório. Por fim, os prescritores também não sabem se prescrevem ou não *off-label*, uma vez que as receitas eletrônicas não emitem qualquer tipo de aviso (53,59,60).

Os médicos são os responsáveis tecnicamente aptos para realizar um diagnóstico e definir uma estratégia terapêutica, mas serão capazes de fazer uma análise risco-benefício de um fármaco não aprovado para uma indicação terapêutica? A prescrição *off-label* é um exclusivo ato médico, em que a escolha da terapêutica é sem sombra de dúvidas da responsabilidade do prescritor e têm que obrigatoriamente refletir o melhor cuidado possível, independentemente da denominação *on* ou *off-label*. Contudo, tem que obrigatoriamente ter em consideração o progresso científico e os princípios médicos éticos (31,33,53).

Assim sendo vários pontos devem ser discutidos:

- Existem vários níveis de evidência como publicadas em

revistas por pares, experiência prática e as *guidelines* de tratamento standards, em que todos os profissionais de saúde têm que ter acesso a toda a informação, de forma a fazer uma escolha racional aquando da prescrição *off-label* (37);

- Deve ocorrer a definição de *guidelines*/recomendações para assegurar um alto nível de rigor na prescrição, não só protegendo os pacientes contra problemas ao nível da segurança, mas também protege ao prescritores contra questões de responsabilidade (38,61,62,63,64,65);
- Deve existir uma responsabilidade conjunta através de grupos ou comités especialistas multidisciplinares, em que a existência de recomendações clínicas específicas para cada patologia seria muito útil, em que constaria informações como informação pré-validada ou revista por pares, contendo a mais recente evidência clínica, contendo o possível custo-benefício e um balanço de custo-efetividade (37).

Ao nível da classe farmacêutica, a prescrição *off-label* coloca esta classe numa posição muito difícil, uma vez que os farmacêuticos têm a obrigação de validar as prescrições para garantir que os médicos prescritores são necessários antes da dispensa dos mesmos. Contudo, os farmacêuticos têm a tarefa dificultada devido ao facto de não terem acesso à informação básica clínica do utente, dados necessários para fazer esta mesma validação. Assim sendo, principalmente os farmacêuticos comunitários têm a sua responsabilidade dificultada, devido à falta de informação disponível (53,66).

Um das medidas para solucionar esta situação consiste na inclusão da indicação terapêutica nas prescrições médicas, facilitando o trabalho do farmacêutico. Além disso, se ocorresse a partilha de informação do paciente, como por exemplo evidência clínica, permitiria saber a razão pelo qual o medicamento *off-label* se encontrava a ser prescrito, que permitiria ao farmacêutico

cumprir as suas responsabilidades. Atualmente, cerca de 90 % das prescrições são eletrônicas, quer hospitalares quer num contexto ambulatorio, o que permitiria ter uma plataforma entre prescritor e farmacêutico. Um recente artigo sobre a inclusão de uma indicação terapêutica nas prescrições médicas, permitia melhorar ao nível da segurança do utente, através de um melhor reconhecimento de erros ao nível da prescrição, reduzindo também a comunicação com o prescritor devido à falta de informação e identificaria se a prescrição é *on* ou *off-label* (62,67)). Atualmente, ao nível do meio hospitalar, os farmacêuticos hospitalares apresentam um papel mais preponderante no uso *off-label*, uma vez que integram comités farmacoterapêuticos onde os assuntos do uso *off-label* são discutidos, mas também tem uma forma de comunicação direta com os prescritores e acesso fácil a informação clínica relevante (62,67).

Além disso, em Julho de 2012, a União Europeia implementou a existência de legislação ao nível do tema de Farmacovigilância, com severas implicações para os profissionais de saúde, no que fez respeito ao relato de efeitos adversos devido ao uso *off-label* (30,31,64).

O farmacêutico poderia desempenhar um papel fulcral no uso do *off-label*. Quer em meio hospitalar, quer em meio das Farmácias Comunitárias, os farmacêuticos podem estar envolvidos na decisão e monitorização dos *outcomes*. Hoje em dia, os farmacêuticos hospitalares estão mais familiarizados com a prescrição *off-label*, uma vez que estes têm um papel ativo nos Comités de Farmácia e Terapêutica através da avaliação dos níveis de evidência para suportar este tipo de prescrição, mas também a necessidade, eficácia, segurança e custos do tratamento. Além do mais, também podem estar envolvidos na criação de um formulário e protocolos para suportar as decisões terapêuticas. Os farmacêuticos têm a obrigação de informar os pacientes relativamente à segurança e eficácia do fármaco e validar a prescrição médica (30,31,64).

5.4. DOENTES, CONSUMIDORES, SOCIEDADE EM GERAL

Em 2012, um estudo foi realizado pela *Irish Patient's Association* (IPA) com o tema sobre a preocupação dos doentes em volta da segurança em torna da utilização dos medicamentos. O estudo envolveu cerca de 150 associações, o que consistia em cerca de 1 milhão de doentes de todo o mundo. Esse estudo permitiu que 90 % dos inquiridos referiu o direito ao consentimento informado, quando lhes é prescrito um medicamento nas condições *off-label*, apesar de poder não ser transmitido as indicações em que este se encontra a ser utilizado. Além disso, 42 % revela que foram informados dos possíveis efeitos adversos e 23% desses tiveram mesmo esses efeitos. Ao nível regulamentar, a maioria dosutentes (72 %) revela que é necessário uma harmonização a nível nacional e 65 % acha que é necessário ao nível europeu (68).

Como conclusão, os doentes, consumidores e sociedade geral encontram-se conformes coma prescrição *off-label*, desde que sejam feitos progressos no sentido de tornar o *off-label* de um determinado medicamento para um *on-label*, com evidência científica e com garantias na qualidade, segurança e eficácia. Além disso, é obrigatório que todo o processo seja explicado, quer seja pelo classe médica, enfermeira ou farmacêutico, com a final assinatura do consentimento informado.

Na tabela em baixo (tabela 3), encontra-se sumarizada todas as oportunidades e desafios quea prescrição *off-label* traz hoje em dia:

OPORTUNIDADES	DESAFIOS
Indisponibilidade de medicamentos e opções terapêuticas falhadas, em que os utentes necessitam de novas abordagensou opções terapêuticas	Aumenta a preocupação relativamente aos riscos para os pacientes, uma vez que a evidência científica não é a mesmado que os medicamentos <i>on-label</i>
Opções terapêuticas restritas para	Evidência que os efeitos adversos são superiores

certas populações ou situações clínicas	relativamente aos medicamentos <i>on-label</i> , o que pode se encontrar associado aos erros de medicação
Uso cedo dos fármacos, importante para situações clínicas severas e complicadas	Custos para o sistema de saúde, devido à incerteza do custo-efetividade destes fármacos
Liberdade para os prescretores prescreverem novas opções terapêuticas de acordo com a última evidência	A responsabilidade dos médicos encontra-se aumentada
Caminho para inovação na descoberta de novas indicações terapêuticas na prática clínica	Pode pôr em causa o sistema de regulação e a investigação clínica, uma vez que pode ocorrer uma diminuição dos incentivos da Indústria Farmacêutica para novos ensaios clínicos para novas indicações terapêuticas

Tabela 3 – Oportunidades e desafios associados ao uso *off-label* de medicamentos (32,35,60,65,69)

6. ESTRATÉGIAS REGULAMENTARES

Atualmente, membros da União Europeia têm as suas próprias regras relativamente à prescrição *off-label*, que não se encontra harmonizada entre estes. Em alguns estados, o uso *off-label* encontra-se bem estabelecido na lei nacional, noutros esta questão encontra-se abordada nas guidelines, recomendações profissional ou simplesmente em decisões de comparticipação. Contudo, também existe alguns países, tal e qual como Portugal, que não tem qualquer tipo de regulamentação específica relativamente a este assunto (53,71).

É importante realçar que todos os Estados Membros têm que notificar em caso de qualquer reação adversa, evitar qualquer tipo de atividade promocional em qualquer uso *off-label* e dar a sua agência reguladora qualquer informação relacionado sobre este assunto que pode gerar recomendações (37).

Apesar de os Estados Membros terem diferentes políticas, todos têm o mesmo fim como: maior segurança para os fármacos de uso *off-label*, melhor monitorização, um maior conhecimento sobre a eficácia e segurança para este uso, um acesso

equitativo a todos, uma oportunidade para usar imediatamente e os resultados da pesquisa e para disseminar informação baseada na evidência que irá ajudar não só num melhor cuidado para os pacientes,mas também uma ajuda na orientação dos prescritores (37).

Na tabela (tabela 4) abaixo, encontramos sintetizado a situação dos Estados Membros relativamente ao uso *off-label*:

Austria, Bélgica, Bulgária, Dinamarca, Eslovénia, Estónia, Finlândia, Irlanda, Malta, Portugal, República Checa (53)

Não apresentam especificações relativamente ao uso *off-label*

- Legislação geral na regulação da prescrição dos fármacos
- A prescrição do uso *off-label* é de responsabilidade única e exclusiva do médico
- Pacientes têm que ser completamente informados e ter acesso ao consentimentoinformado
- Não possuem sistemas para monitorizar o uso *off-label*

França (31,50,53,63,72,73)

Possui um *Temporary Recommendations of Use (RTU)*, com a responsabilidade de informara *Marketing Authorization Holder (MAH)* da necessidade destes RTU, especificando indicação e posologia

- MAH têm que dar todos os dados disponíveis relativamente à nova indicação
- A prescrição têm que conter os RTU e os médicos têm que informar o paciente do uso*off-label*, juntamente com os possíveis benefícios e riscos
- Um medicamento sob cláusula dos RTU podem ser participados pelo Sistema de Saúde Nacional
- Os utentes tem que ser monitorizados devido a um protocolo
- Acordo assinado para posterior aplicação do uso *off-label* entre o MAH e AgênciaReguladora Nacional

Hungria (33,53)

Uso *off-label* de qualquer medicamento é sujeito a uma autorização

específica e individual à *Health Technology Committee* and the *National Institute for Quality and Organisational Development in Healthcare and Medicines*, com a responsabilidade do prescritor

- A prescrição é autorizada quando um tratamento com um fármaco não é possível ou em sucesso
- Quando é dada permissão, é publicado e válido para outros pacientes nas mesmas condições
- Uma simples utilização *off-label* através de permissões públicas ou protocolos dos profissionais de saúde, uma simples aplicação da permissão deve ser submetida
- Pode ser compartilhada, sendo caso a caso pelo Fundo de Seguro Nacional

Itália (33,53,74,75)

Acordo com a lei nacional nº 94/98, é possível o uso *off-label*, sob responsabilidade do prescritor e em áreas terapêuticas com necessidades não atendidas e/ou em companhias que não querem fazer ensaios clínicos para a indicação terapêutica específica

- O consentimento informado é uma pré-condição
- É necessário verificar antes através de um registo ou lista ou validação científica, incluindo estudos de fase II
- Se for submetido, de acordo com a lei nº 94/98, o uso *off-label* é reembolsado. De acordo com a lei nº 79/2014, é possível a participação de indicações *off-label* para fármacos na qual já existem alternativas no mercado, desde que haja forte evidência por detrás

Espanha (31,50,53,74,75)

De acordo com o Decreto Real Nacional nº 1015/2009, o uso *off-label* apenas é permitido excepcionalmente e limitado para situações em que não aja nenhuma alternativa terapêutica existente

- Os prescritores têm que justificar a necessidade terapêutica e o consentimento informado é obrigatório
- Existência de comités terapêuticos nos hospitais para fazer uma avaliação individual dos casos e o diretor médico tem que dar autorização para cada paciente
- A agência espanhola pode estabelecer protocolos terapêuticos e/ou recomendações para o uso ou não uso dos fármacos para

condições diferentes das aprovadas e informar a MAH sobre as recomendações e suspeita de reações adversas

Alemanha (31,53,74)

Existência de uma comissão para o uso *off-label* dentro da própria agência nacional – *Federal Institute for Medicines and Medical Devices*

- Avalia a situação do conhecimento científico do uso de medicamentos para indicações terapêuticas específicas
- Estas avaliações podem ser feitas pelo *Federal Ministry of Health* ou pela *Federal Joint Committee*
- As avaliações do uso *off-label* precisam de ser autorizadas pelo respectivo MAH e podem ser reembolsadas

Grécia (31,53)

O decreto ministerial é necessário para os prescritores prescreverem em situação especiais de *off-label* de acordo com referências internacional bibliográficas

- O reembolso pode ser submetido pelos hospitais, pela *National Organization for Healthcare Provision (EOPPY)* ou outros fundos de segurança social ou se os protocolos terapêuticos se encontrarem aprovados no *Central Health Council (KESY)*

Noruega (30,31,53)

De acordo com o artigo nº 68 Medicines ACT, a prescrição *off-label* é permitida aos profissionais de saúde se ocorrer o desenvolvimento de protocolos ou padrões profissionais com especificações de uso. Se este protocolos ou padrões estiverem em desenvolvimento, o prescritor e farmacêutico têm que consultar um ao outro

- O Quadro de Avaliação, os inspetores do sistema de saúde avaliam a exigência dos requerimentos da evidência científica e se o consentimento informado existe
- Os profissionais de saúde necessitam de registar a indicação do reembolso num formulário quando é prescrito medicamentos caros (válido para medicamentos on e *off-label*)

Suécia (53)

Qualquer intervenção terapêutica, incluindo a prescrição *off-label* deve ser baseada em experiência clínica e científica

- Os pacientes devem ser consultados e devem dar consentimento informado
- Comitês médicos recomendam para um acompanhamento dos padrões de prescrição e os inspetores da Saúde e Assistência Social devem monitorizar a prescrição *off-label*

7. CONCLUSÃO

A Autorização de Introdução de Mercado (AIM) constitui na via de entrada de um medicamento, garantindo não só a Qualidade, Segurança e Eficácia de um medicamento, mas também quando o benefício supera o risco.

Contudo, quando algo não se encontra descrito na AIM, quer seja na dosagem, população especial (idosos e grávidas) ou até mesmo na indicação terapêutica, corresponde a um uso *off-label*. Assim sendo, o uso *off-label* é definida como uma utilização de fármacos para uma indicação, um subgrupo populacional, uma dosagem ou via de administração não aprovada pela entidade reguladora competente.

Apesar da prescrição *off-label* trazer vantagens como a existência de uma opção terapêutica quando outras falharam ou inexistentes, mas também um progresso ao nível da inovação e evidência científica.

Contudo, os diferentes *stakeholders* apresentam vários desafios e oportunidades relativamente à prescrição *off-label*:

- Os prescritores apresentam liberdade para prescrever o medicamento que mais se adequa às necessidades do utente, independentemente se é *on* ou *off-label*, mas este gostaria de ter uma maior suporte de evidência científica que suporte as suas escolhas;
- As indústrias farmacêuticas pretendem induzir as novas condições *off-label* nas AIM existentes, mas o lucro feito é insuficientemente para investir em novos fármacos e

- para regulamentar os usos *off-label*;
- Os pacientes querem acesso a fármacos seguros, eficazes, com uma evidência favorável entre o benefício e o risco;
 - As autoridades regulamentares tentam encontrar um sistema que assegure medicamentos com alta qualidade, segurança para todos os pacientes, com um acesso equitativo.

Além disso, deve existir uma colaboração entre os Estados-Membros não só para troca de informação, mas também para aprender das experiências de cada um. Assim sendo, tudo isto seria muito facilitado e harmonizado com a criação de um comité específico do uso *off-label*.

O uso *off-label* dos medicamentos não pode ser ignorado. A falta de legislação harmonizada sobre este tema não só aumenta as desigualdades da saúde, mas também coloca em risco a segurança dos pacientes, pondo em causa a proteção da saúde pública.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INFARMED, Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto – Estatuto do Medicamento [Internet]. 2022. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
2. INFARMED, I.P. [Internet]. 2014. Available from:

- http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEEMATICOSSAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO
3. Pfizer. [Internet]. 2014 Available from: www.pfizer.pt
 4. Innovation. [Internet]. 2011 Available from: www.innovation.org.
 5. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C, Hyman D, Jenkins K, White ML, Levy FH, Levin JE, Bertoch D, Slonin AD. Off-label drug use in hospitalized children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2007; 161: 282-290.
 6. Roche. [Internet]. 2011 Available from: www.roche.com
 7. Apifarma. [Internet]. 2022 Available from: www.apifarma.pt
 8. ICH Harmonisation for better health [Internet]. 2022 Available from: <https://www.ich.org/page/ctd>
 9. ICH Harmonisation for better health [Internet]. 2022 Available from: https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD_triangle_color_Proofread.pdf
 10. Wikipedia [Internet]. 2022. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Common_Technical_Document
 11. Health Action International. *Regulating Off-Label Use of Medicines in Europe*.; 2018.
 12. INFARMED IP – Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado [Internet]. 201w. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim
 13. Boss J. Off label use – label off use? *Ann Oncol* [Internet]. 2003 (Jan 1); 14(1):1-5. Available from: gttp://announc.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/annouc/mdg035
 14. Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-

- label. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012;91: 787-795.
15. Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em Pediatria. *Acta Pediátrica Port*. 2008; 1(39);17-22.
 16. Jansen RM. The off-label use of Medication in South Africa – what about some information for medical practitioners? *South African Med J* [Internet]. 2007 Jan; 2(1):89-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690954>
 17. Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol* [Internet]. *Elsevier Ltd*; 2008 Nov; 9(11);1102-1107. Available from: <http://www-ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012859>
 18. Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going off-label without venturing off-course: Evidence and ethical off-label prescribing. *Arch Intern Med*. 2009;169:1745-7.
 19. Epstein RS, Huang SM. The many sides of off-label prescribing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 91: 755-758.
 20. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Annex I – Definitions* (Rev 4).; 2017.
 21. Vannieuwenhuysen C, Slegers P, Neyt M, et al. Towards a Better Managed Off-Label Use Of Drugs.;2015.
 22. Pereira PA de CF. O uso off-label de medicamentos – As fronteiras entre evidência, inovação e regulação, 2014.
 23. Gazarian M, Kelly M, Mcphee JR, Graudins L V, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendation for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-548.
 24. François Houyez. Q & A on off-label use of medicines. 2010: 1-8.
 25. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern*

- Med.* 2006;166:1021-1026.
26. Ratner M, Gura T. Off-label or off-limits? *Nat Biotechnol* [Internet]. 2008 Aug; 26(6):867-875. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688236>
 27. Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the “off-label” use of medicines. *Curr Drug Saf* [Internet]. 2007 Jan;2(1):89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690954>
 28. Eguale T, Winslade N, Hanley JA, Buckeridge DL, Tambly R. Enhancing pharmacosurveillance with systematic collection of treatment indication in electronic prescribing: a validation study in Canada, *Drug Safety*. 2010;33:559-567.
 29. Chen DT, Wynia MK, Molony RM, Alexander GC. U.S. physician knowledge of the FDA-approved indications and evidence base for common prescribed drugs: results of a national survey. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009;18:1094-1100.
 30. Schoonderbeeck C, Lisman J NN. Off-label use of medical products – a legal update Carla. In: *Cross-Border Handbook Life Sciences*; 2007: 25-31.
 31. Chalumeau M, Pons G, Treluyer JM, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child*. 2000;83:502-505.
 32. Vaz Carneiro A; Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): práticas e problemas. *Rev Port Cardiol*. 2013; 32(9): 681-686.
 33. Goločorbin Kon S, Iliković I, Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med Pregl*. 2015;68(1-2):35-40.
 34. Global Legal Group. *The International Comparative Legal Guide to: Pharmaceutical: Pharmaceutical Advertising 2017.*; 2017.

35. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(10):982-990.
36. Von Hippel E, DeMonac H, de Jong JPJ. Market failure in the diffusion of clinician developed innovations: The case off-label drug discoveries. *Sci Public Policy.* 2017; 44(1):121-131.
37. Dias, Maria Leonor. Challenges and Opportunities of off-label Prescription. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. 2020
38. Ruan X, Kaye AD. Off-Label Prescribing: Justified or Not? *Am J Med Qual.* 2016; 31(2): 101-102.
39. Faireleigh Dickinson University. *Medical Innovation Impact Index.*; 2015.
40. Donnell PO, Voice E, Smith N, Upton J. Off Label Use and Promotion: Risks and Potential Liability. 2012;(May 2010): 1-23.
41. Off-Label Drug Use. American Cancer Society. 2013. p. 1-4.
42. Consumer Reports Best Buy Drugs. [Internet]. 2022 Available from: www.CRBestBuyDrugs.org
43. OM. Código deontológico da Ordem dos Médicos. 2008.
44. Almeida L. Medicamentos off label em oftalmologia. Implicações ético jurídicas. Assuntos de bioética e direito biomédico da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. 2014.
45. DGS. Consentimento informado, esclarecido e livre para atos terapêuticos ou diagnósticos. Para a participação em estudos de investigação. Norma da Direção Geral de Saúde nº 015/2013. 2013.
46. Stewart D, Rouf A, Snaith A, Elliott K, Helms PJ, McLay JS. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: A prospective survey. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(1):90-5.

47. Bernardi A, Pegoraro R. The ethics of off-label use of drugs: oncology pharmacy in Italy. *Journal of Clinical Pharmacy and therapeutics*. 2008; 33:95-99.
48. Cardoso, Luís André. Medical Off Label. *Univ Fernando Pessoa*. 2014.
49. Vale M. Medicamentos para as crianças, um imperativo médico. *Acta Pediatrca Portuguesa*. 2006;37:231-235.
50. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford Rd. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1021-1026.
51. Health Action International. *Regulating Off-Label Use of Medicines in Europe*.;2018.
52. Kao J. White Paper: Pharmaceutical Regulation and Off-Label Uses. 2017.
53. Kappe E. Pharmaceutical Lifecycle Extension Strategies. *Innov Mark Pharm Ind*. 2014.
54. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, et al. *Study on Off-Label Use of Medical Products in the European Union*.; 2017.
55. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva nº 2001783/CE, 6 de novembro, Jornal Oficial da União Europeia. 2001;(6).
56. Killick J, Berghe P. Does promoting off-label use of medicines on budgetary grounds risk jeopardizing the integrity of the marketing authorization requirement system? *Pharm Law Insight*. 2009; 6 (1).
57. EFPIA. Promotion of off-label use of medicines by European healthcare bodies in indications where authorized medicines are available. 2011;:1-4.
58. EMA, Road map to 2015. London; 2010;:1-27.
59. Le Jeune C, Billon N, Dandon A, et al. Off-label prescriptions: How to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice? *Therapie*. 2013; 68(4):233-239.
60. Saiyed MM, Ong PS, chew L. Off-label drug use in

- oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:251-258.
61. Ghinea N, Kerridge I, Little M, Lipworth W. Challenger to the validity of using medicine labels to categorize clinical behavior: An empirical and normative critique of “off-label” prescribing. *J Eval Clin Pract.* 2016;23(3):574-581.
 62. Dooms M, Killick J. Off-label use of medicines: The need for good practice guidelines. *Int J Rish Saf Med.* 2017;29:17-23.
 63. Cardoso, Luís André. Medical Off Label. *Univ Fernando Pessoa.* 2014.
 64. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Rish Manag.* 2014;10:537-546.
 65. Prüfungsarbeit W. Off-label Use of Medicines – General Aspects, Challenges and Strategies. 2013.
 66. Parreira MDM. Prevalência de Prescrição de Medicamentos Off-label num Hospital Universitário- Proposta de Monitorização de Indicadores de Efetividade e Segurança. Hospital Universitário. Proposta de Monitorização. 2016.
 67. Basak R, McCaffrey DJ. Hospital pharmacists’ perceived beliefs and responsibilities in indication-based off-label prescribing. *Int J Clin Pharm.* 2017;40(1):36-40.
 68. Kron K, Myers S, Volk L, et al. Incorporating medication indications into the prescribing process. *Am J Heal Pharm.* 2018;75(11):774-783.
 69. McMahon S. Patient Safety, Patient’s Rights and Off-label Prescribing. *Dublin.* 2012: 1-12.
 70. Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014; 5(2):88-92.

71. Alarcão J, Costa J, Fareleira F, Borges M, Carneiro AV. Prescrição off-label: Análise científica tendo como exemplo a utilização de bevacizumab em oftalmologia. *Acta Med Port.* 2013;26(4):409-419.
72. Dooms, Marc; Goodwin, Guy; van der Zanden TM; de Wildt S. *Declaration on Good Off-Label Use Practice*
73. Pita JR. A Farmácia e o medicamento em Portugal nos últimos 25 anos. *Debater a Eur.* 2010: 38.55
74. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). *Temporary Recommendations for Use (RTUs)*.2012.
75. Drenska M, Getov I. Research on Approaches for Regulation of the “ Off-label” use of Medicinal Products in the European Union: *Acta Medica Bulg.* 2017;44(1):17-21