

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

| 3 FEV > 7 JUL 2022

OFF-LABEL: UMA PRESCRIÇÃO EXTRAORDINÁRIA?

Juliana Costa Rufino

Quando estamos de boa saúde, admiramo-nos de como seria possível estarmos doentes; quando isso acontece, medicamo-nos alegremente

Blaise Pascal

Resumo: Atualmente e num contexto pós pandémico, a prescrição médica de medicamentos em condições diferentes das estipuladas no resumo das características do medicamento – *off label* – tem vindo a tornar-se uma realidade comum de prática crescente, apesar da ausência de legislação que a regule. Impõe-se, portanto, a necessidade de uma maior e melhor regulamentação e uniformização do uso desta prática por parte das entidades responsáveis para o efeito, não podendo ser deixada apenas para a relação médico/paciente. Uma regulamentação europeia afigura-se benéfica, inclusivamente de forma a orientar a nível interno, a fim de se criar uma base comum entre os vários Estados-membros, ou não fosse esta uma prática que se tem demonstrado útil e proveitosa para todos nós.

Palavras-Chave: *Off-label*; Prescrição; Consentimento informado; Responsabilidade civil; Regulamentação; Medicamento; Infarmed

Abstract: Currently and in a post-pandemic environment, the medical prescription for a drug under conditions different from those stipulated in the summary of drug characteristics – *off-label* – has become a growing practice, despite the absence of legislation that regulates it. Therefore, there is a need for greater and better regulation and standardization of the use of this practice by the competent authorities. It cannot belong solely to the relationship doctor/patient. European regulation will be of benefit, including in providing guidance at the internal level and creating a common basis between the various Member States, since this practice has proven to be useful and profitable for all of us.

Keywords: Off-Label; Prescription; Informed consent; Civil liability; Regulation; Drug; Infarmed

Sumário: Introdução. 1. Uso off-label: a prescrição extraordinária de medicamentos. 1.1. O ciclo de vida do medicamento e sua regulamentação. 1.2. Definição de uso *off-label*. 1.3. Os atores relevantes no uso *off-label*. 2. O *off-label* em Portugal: a (não) regulamentação. 2.1. A liberdade de prescrição. 2.2. O consentimento informado. 2.3. A responsabilidade civil. 2.4. A comparticipação de medicamentos. 3. O panorama europeu. 3.1. A (não) regulação europeia. 3.2. Países com regulamentação. 3.3. Países sem regulamentação. Conclusão. Fontes e Referências Bibliográficas.

INTRODUÇÃO



panدمia da COVID-19, em que subitamente o mundo se viu a braços com uma nova doença de transmissão veloz e em larga escala, trouxe para a linha frente do debate médico, mas também público, a questão de saber que tratamentos utilizar

em tal caso, quando não existia medicamentos especificamente autorizados para o efeito. Se a magnitude do problema não tem paralelo no mundo moderno e globalizado, a verdade é que a essência do problema é bem antiga e constitui elemento integrante do dia-a-dia da prática médica.

A história da ciência é uma história de descobertas, cujas aplicações práticas tendem a ser distintas das inicialmente previstas. As descobertas científicas médicas, nomeadamente na área do medicamento não são diferentes, estando assim na raiz daquilo a que se chama o uso *off-label*, que é o cerne deste artigo.

De acordo com o Infarmed, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, os medicamentos são “substâncias ou composições de substâncias que possuam propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções” (Infarmed, s.d.).

No dia-a-dia, tendemos a utilizar a palavra “remédio” como sinónimo de medicamento, uma vez que, na prática, têm a mesma finalidade, isto é, a cura de determinada doença ou o alívio dos seus sintomas. Contudo, há uma diferença essencial: o medicamento é produzido, analisado e distribuído de acordo com apertados requisitos regulamentares destinados a garantir a sua segurança, qualidade e eficácia. Como refere a Abrafarma, Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias (2020): todo medicamento é um remédio, mas nem todo remédio é um medicamento.

Sendo um medicamento produzido e regulamentado para determinado uso, quando o mesmo é prescrito para situações ou em modos distintos daqueles para os quais foi inicialmente concebido e aprovado para o mercado, falamos de uso *off-label*. Parece-nos assim que, em tais casos, não tendo o devido enquadramento, o medicamento se desvia da sua própria definição. Não é por isso de estranhar que tais práticas suscitem dúvidas e

polêmicas e a necessidade de regular, ou pelo menos orientar, tanto quanto possível, não o medicamento em si, mas os princípios que rejam os seus usos alternativos. Não parece exagerado dizer que, sem os mesmos, um medicamento usado fora das suas indicações se torna um remédio.

A utilização de determinado medicamento de uma forma, ou para um fim que não os quais para o qual foi aprovado, pode levar a uma desvalorização do sistema de avaliação e regulação no seu todo (Escoval *et al.*, 2011, p.170), pelo que importa que mesmo os usos não aprovados sejam norteados por determinados princípios ou regras, a bem de salvaguardar o sistema de regulação do medicamento e oferecer mais garantias de segurança e transparência. Quer para o paciente que, no mínimo, estará mais informado e seguro do tratamento a que será sujeito, quer para o profissional de saúde que terá maior respaldo na sua atuação.

Apesar dos seus riscos, o uso *off-label* está longe de ser uma prática nefasta ou indesejável por si só. Uma vez que a avaliação técnico-científica no processo de licenciamento de um medicamento não esgota necessariamente todas as aplicações que o mesmo pode ter, a recusa do seu uso para determinada indicação, simplesmente por não ter sido identificada e validada previamente, significaria recusar uma (por vezes poderá ser mesmo a *única*) possibilidade terapêutica para os pacientes, indo contra o seu próprio bem-estar. Neste sentido, e reconhecendo os benefícios do uso *off-label*, consideramos que esta prática sai beneficiada com uma maior regulação, ainda que a mesma possa assumir várias formas.

Assim, neste artigo, e para uma melhor contextualização, passaremos em revista o ciclo de vida do medicamento e a sua regulamentação, a definição e as múltiplas formas de uso *off-label* e os atores envolvidos neste processo. Em seguida, debruçar-nos-emos sobre a regulação do uso *off-label* em Portugal ou, mais concretamente, sobre a falta da mesma. Ainda serão

identificadas algumas linhas enquadradoras, assim como alguns princípios essenciais, nomeadamente o consentimento informado. Serão analisadas também outras questões como a liberdade de prescrição, a responsabilidade civil ou a comparticipação de medicamentos. No terceiro e último capítulo deste artigo, e ainda que de forma breve, faremos um levantamento da regulação noutros países europeus.

No final deste artigo pretendemos demonstrar que, por estar longe de ser uma mera exceção na área do medicamento e da prescrição médica, mas sim uma prática reiterada e com manifestos benefícios, a mesma só tem a ganhar com uma maior codificação no domínio da saúde.

1. USO *OFF-LABEL*: A PRESCRIÇÃO EXTRAORDINÁRIA DE MEDICAMENTOS

1.1. O CICLO DE VIDA DO MEDICAMENTO E SUA REGULAMENTAÇÃO

Antes da sua entrada no mercado, o medicamento passa por um moroso processo de desenvolvimento e exigente avaliação de forma a garantir a sua segurança e qualidade, continuando a sua monitorização mesmo depois da entrada no mercado. A regulamentação nacional funciona no quadro do sistema regulatório europeu do medicamento, uma rede que envolve as agências regulatórias do Espaço Económico Europeu, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a Comissão Europeia.

Conforme explica a EMA (2016, p.2), as autorizações para um novo medicamento no espaço europeu podem seguir dois processos diferentes. O processo centralizado permite a comercialização de um produto tendo por base uma avaliação e autorização pan-europeias, sendo submetido um pedido único à EMA, que faz uma recomendação à Comissão Europeia. Caso seja aprovado por esta, a autorização é válida para todos os

Estados-membros da UE. O uso deste procedimento é obrigatório para a maior parte dos medicamentos inovadores, incluindo para doenças raras. Contudo, a maioria dos medicamentos autorizados na UE não encaixam no escopo do processo centralizado, sendo licenciados pelas autoridades nacionais dos Estados-membros.

Quando uma empresa farmacêutica quer ver autorizado um medicamento em vários Estados-membros pode seguir, também aqui, um de dois caminhos: o descentralizado, submetendo pedidos simultâneos, caso o medicamento ainda não tenha sido aprovado em qualquer Estado-membro ou não esteja sujeito ao processo centralizado; ou o do reconhecimento mútuo, em que empresas que já tem o seu produto autorizado num Estado-membro solicitam a outro o seu reconhecimento.

Em Portugal, a entidade que faz parte do sistema regulatório europeu é o Infarmed (e o nosso texto segue aqui de perto a exposição do próprio Infarmed, 2016). O seu processo de supervisão enquanto entidade reguladora nacional começa após a pesquisa e investigação, quando se iniciam os ensaios clínicos. Cabe ao Infarmed e à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) – um organismo independente encarregue de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos – autorizar a sua realização e monitorizar o cumprimento das boas práticas. Ou seja, a avaliação não se resume a uma mera apreciação técnica, tendo antes um carácter duplo, de avaliação científica e ética.

Segue-se depois a avaliação da relação risco-benefício, verificação da qualidade (cumprimento das Boas Práticas Laboratoriais e das condições de aplicação das Boas Práticas de Fabrico), da segurança (seguro em termos de toxicidade) e eficácia (demonstração dos resultados que confirma os efeitos pretendidos). A conclusão bem-sucedida desta fase permite ao medicamento obter a sua autorização de introdução no mercado (AIM). Poderá ser requerida a comparticipação do Serviço Nacional de

Saúde, cabendo ao Inarmed elaborar um parecer sobre o valor acrescentado desse medicamento em face das soluções já existentes.

Tanto no fabrico como na distribuição, o Inarmed continua a ter um papel importante, enquanto entidade consultada na área do fabrico de medicamentos de uso humano, de forma a garantir a adequação das instalações às especificidades dos medicamentos, sendo responsável também pelo licenciamento das instalações destinadas ao fabrico de medicamentos, após verificar que as Boas Práticas de Fabrico são acauteladas e estão de acordo com os processos e procedimentos enunciados na fase de autorização. O Inarmed licencia ainda as entidades responsáveis pela distribuição de forma a garantir que, neste processo, os medicamentos não sejam contaminados, estejam em condições de segurança, estejam protegidos e sejam cumpridas as demais Boas Práticas de Distribuição. Além disso, o Inarmed licencia a atividade das farmácias e dos locais autorizados à dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Com efeito, no que refere à dispensa, há uma distinção entre aqueles medicamentos e os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), que são os que só podem ser dispensados exclusivamente por farmácias e pelos farmacêuticos, mediante a apresentação de uma receita emitida por médicos.

Uma vez em comercialização, o medicamento continua a ser monitorizado, através do Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde (OMPS) que tem como principal atividade a avaliação permanente e contínua das condições de acessibilidade dos medicamentos ao mercado, tanto em termos qualitativos como quantitativos.

De acordo com a *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (2022, p. 6), desde a sintetização de uma substância em laboratório até à introdução do novo medicamento no mercado, passam 12 a 13 anos, sendo que 10 dizem respeito apenas a pesquisa e desenvolvimento e o restante a

processos administrativos. Quanto a custos, o desenvolvimento de um novo produto foi estimado em 1.926 milhões de euros, sendo que, em média, só entre 1 e 2 em cada 10.000 substâncias sintetizadas em laboratório passam de forma bem-sucedida todas as etapas até à comercialização no mercado.

1.2. DEFINIÇÃO DE USO *OFF-LABEL*

Quando se desenvolve uma nova indicação terapêutica para um medicamento que está fora da patente básica e proteção regulatória, coloca-se a questão de saber como esse novo uso se traduzirá na prática clínica, havendo aqui duas opções: 1) aprovar a nova indicação, tornando-a autorizada, isto é, *on-label*, através dos procedimentos regulamentários da legislação europeia e nacional; ou 2) permitir a prescrição da nova indicação em *off-label*, com base em quadros nacionais (Verbaanderd *et al.*, 2020, p. 2). O uso *off-label* diz respeito ao uso não autorizado de determinado medicamento, podendo esse uso não autorizado revestir as mais diferentes formas.¹

Como nota a Agência Europeia do Medicamento (2017, p. 39), os usos não autorizados incluem as indicações não previstas, a utilização em grupos de pacientes distintos, posologias diferentes ou vias de administração diferenciadas. Há ainda quem acrescente que “embora menos frequentemente referido na literatura, em sentido estrito, a própria manipulação de uma forma farmacêutica em moldes não previstos no RCM [resumo das características do medicamento] (p. ex., trituração de comprimidos ou abertura de cápsulas para a elaboração de uma solução ou suspensão oral) consubstancia, igualmente, uma

¹ O uso *off-label* deve ser distinguido de outras práticas como o uso compassivo, respeitante à disponibilização de um medicamento não autorizado “por razões compassivas, a um grupo de doentes que sofram de uma doença crónica ou gravemente debilitante ou de uma doença considerada potencialmente mortal e que não possam ser satisfatoriamente tratados com um medicamento autorizado”, artigo 83.º, n.º2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

utilização off-label do medicamento, incorporando um fator de risco adicional” (Gaspar, Morgado e Morgado, 2020, p. 1).

Carneiro e Costa (2013) mencionam dois tipos de prescrição *off-label*: o uso de um medicamento, que é indicado para uma doença específica, para um problema de saúde completamente distinto; e o uso de um medicamento dentro das suas indicações, mas fora das especificações aprovadas. Poderemos ainda acrescentar uma terceira modalidade² de prescrição do *off-label* referente à utilização do medicamento em populações não aprovadas, as quais não foram objeto de ensaios e/ou estudos (Silva, 2022, p. 1598).

O uso *off-label*, apesar de se excluir do mesmo, não invalida todo o rigoroso e moroso processo de avaliação e aprovação de um medicamento, nem sequer constitui, só por si, uma contravenção das boas práticas médicas. Pelo contrário, trata-se de uma exceção que se impõe em face de determinadas situações médicas. Seguindo os devidos preceitos deontológicos, o uso *off-label* constitui uma prática benéfica na área da saúde. Como afirma Vera Lúcia Raposo (2017, p.182):

Não há forma de proibir por completo o uso off-label de medicamentos, nem sequer é desejável que tal proibição seja imposta. Bem pelo contrário, dado que se pode revelar uma prática extremamente benéfica para certos pacientes, especialmente quando não exista uma alternativa terapêutica expressamente autorizada ou quando, embora existido, não produza efeitos satisfatórios naquele concreto paciente.

Em face de uma situação em que manifestamente os tratamentos disponíveis são insuficientes para atender a determinado doente, o uso não autorizado de um medicamento pode revelar-se a única opção viável e eticamente legítima. Como referem Barbosa e Matos (2016, p.164): “A justificação ética para a

² Em todas estas três modalidades estamos perante uma utilização do medicamento *beyond label* em que o mesmo é usado em situações não previstas na autorização de introdução do mercado (AIM) ou em grupos não avaliados. Quando o medicamento é utilizado em situações contraindicadas na AIM, estamos perante uma utilização *against the label* (Pinheiro, 2022).

prescrição *off-label* assenta, precisamente, na necessidade de permitir o uso da melhor terapêutica possível para aquele doente concreto”.

Podemos encontrar infra uma tabela com exemplos de utilização *off-label* que dá conta, a título meramente ilustrativo, da abrangência das doenças em que se recorre àquele uso:

Figura 1 - Exemplo de usos off-label (Fonte: Administração Regional de Saúde do Algarve, 2022, p.7)

Substância ativa	Utilização <i>off-label</i>
Albuterol	Tosse crónica
Aripirazol	D. Alzheimer, demência
Bevacizumab	Degenerescência macular da idade
Coloquicina	Pericardite aguda e prevenção da sua recorrência
Eritromicina	Gastroparesia / melhoramento do esvaziamento gástrico
Gabapentina	Depressão, dor neuropática, enxaqueca
Lamotrigina	Depressão, doença bipolar, estabilização do humor
Lidocaína (tópica)	Lombalgia, dor muscular, cotovelo do tenista
Lorazepam	Antiemético em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia
Memantina	Distúrbio obsessivo-compulsivo
Misoprostol	Interrupção medicamentosa da gravidez, maturação cervical e/ou indução do trabalho de parto
Modafinil	Aumento da atenção
Propranolol	Ansiedade
Quetiapina	Insónia
Risperidona	D. Alzheimer, demência, doenças do comportamento alimentar
Sildenafil	Aumento da performance sexual em indivíduos sem disfunção erétil
Sulfato de magnésio (IV)	Trabalho de parto prematuro e neuroproteção fetal
Tiagabina	Depressão, estabilização do humor
Topiramato	Enxaqueca, depressão, dor neuropática, enxaqueca
Trazodona	Insónia

Só por esta breve lista, é fácil de perceber que estamos perante uma prática bastante disseminada. As estatísticas confirmam esta perceção. Nos Estados Unidos da América, para uma certa categoria de prescrições (“*doctor-office prescriptions*”), as estimativas apontam para percentagens entre 12-38% (*Congressional Research Service, 2021*). Na Europa, estudos (Weda *et al.*, 2017, p. 39)³ apontam para percentagens entre 13-69% em

³ Este trabalho de Weda *et al.* é uma investigação com bastante detalhe encomendada

ambiente hospitalar e 2-100%(!) em contexto ambulatorio. Isto para crianças. No caso de adultos, certos estudos apontam para 7-95%, em internamentos, e 6-72% em ambulatorio. Em Portugal, o *off-label* foi estimado em "30% a 40% na venda em farmácias e de 30% nos hospitais" (Diário de Notícias, 2009).

Sem entrarmos em detalhes metodológicos sobre estes estudos, e mesmo assumindo os valores mínimos apresentados, o *off-label* é claramente uma exceção frequente. Com efeito, é tão frequente que afirmar tratar-se de uma mera exceção não parece fazer jus à realidade da prática médica. Destarte, cremos poder classificar a prescrição de medicamentos em duas categorias: a *ordinária*, isto é, em conformidade com a sua AIM; e a *extraordinária*, que pode assumir as mais variadas formas em função do caso individual e concreto.⁴

Sendo que o uso *off-label* será sopesado em função de situações individuais, existem grupos em que se verifica uma elevada prevalência desta prática. Um grupo particularmente significativo, e já referido, é o das crianças. Com efeito, neste caso, a prescrição extraordinária é na realidade um imperativo em função da escassez de medicamentos à sua medida:

A falta de investigação na população pediátrica deve-se a diversos fatores, nomeadamente: escasso investimento por parte da indústria farmacêutica resultante do reduzido retorno económico (a população pediátrica representa cerca de 10% do mercado), limitada 'research capacity' (como o reduzido número de indivíduos), reduzida incidência de doenças crónicas; maior aceitação da utilização *off-label* em crianças do que em adultos, custos mais elevados de tratamento, maior complexidade do desenvolvimento clínico e todo um conjunto de questões éticas associadas à investigação em crianças. (Bastos, 2015, p. 71).

pela Comissão Europeia (CE) e uma vez que a própria CE faz a ressalva que o mesmo não reflete necessariamente as suas visões, referimos os autores do trabalho e não a instituição para o qual foi feito.

⁴ Em função desta distinção que nos parece útil, e para evitar a repetição *ad nauseam* do termo "uso *off-label*", utilizaremos a expressão "prescrição extraordinária" como sinónimo.

Tal leva a que o tratamento pela via do medicamento em crianças seja guiado não por evidências científicas, mas sim por teorias e extrapolações obtidas a partir da população adulta e da própria experiência profissional do corpo médico. Outros grupos relevantes dizem respeito aos portadores de doenças raras, mulheres grávidas e doentes oncológicos.

Para além disso, o uso *off-label* está muitas vezes relacionado com o fator de menor custo e, portanto, motivos meramente económicos por parte das entidades de saúde. É o caso de algumas doenças em que os medicamentos disponíveis são demasiado caros. Vejamos o exemplo do medicamento Avastin, que foi apenas aprovado para o tratamento de diversos tipos de cancro, mas que também é utilizado no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI), apesar de posteriormente ter sido aprovado um medicamento, (o Lucentis), específico para a DMI e nunca ter sido adotada nenhuma medida para incluir a DMI como nova indicação (Pinheiro, 2022).

1.3. OS ATORES RELEVANTES NO USO *OFF-LABEL*

O Infarmed que, como vimos regula os medicamentos no mercado nacional, não joga um papel nas questões da prescrição extraordinária. Os dois atores essenciais são o médico e o paciente, sendo a relação quase dialética que se estabelece entre ambos, o elemento essencial que determina a prescrição *off-label*. Como teremos oportunidade de ver mais à frente a propósito do consentimento informado – conceito-chave em toda esta problemática –, o binómio essencial nesta problemática é composto pelo médico, enquanto proponente de determinada prescrição; e pelo paciente, enquanto ator autónomo e não mero sujeito passivo de um ato médico, cujo superior interesse guiará a ponderação feita entre ambos no sentido de se enveredar ou não por uma determinada terapêutica.

Como afirma a Norma n.º 015/2013 (atualizada em 2015) da Direção-Geral de Saúde sobre o Consentimento Informado, Esclarecido e Livre dado por Escrito:

A obtenção do consentimento informado deve passar por um processo pelo qual se deve promover o máximo de confiança possível da pessoa na relação a construir, a fim de se conseguir um maior sucesso terapêutico. O constructo final resultará da interação entre ambos, numa ponderação entre o possível e o aceitável para ambas as partes. Esta lógica negocial é, por definição, contínua, não se esgotando no momento da aceitação, mas prolongando-se, num tempo útil definido em cada caso, pela situação de saúde em apreço.

Podemos também referir um terceiro e quarto atores. As autoridades do medicamento podem, dependendo da regulamentação específica de cada país, assumir um papel de relevo na autorização de usos *off-label*. No entanto, mesmo nas situações em que há alguma regulamentação nacional, essas autoridades podem não ter particular ação. No caso português, como veremos a seguir, o Infarmed não assume um papel ativo nas prescrições extraordinárias, mas refere um ator interveniente para lá do médico, as comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética que, ainda assim, não podem, nem devem, substituir a validação e análise que só uma autoridade nacional confere.

Por fim, poderíamos ainda mencionar a empresa farmacêutica, na medida em que manter um medicamento *off-label* é uma decisão consciente baseada num custo económico. Com efeito, tornar *on-label* novas indicações para um medicamento, mesmo que seja mais barato que todo um novo processo de aprovação, é, ainda assim, oneroso, acrescentando o fardo administrativo e o investimento por parte da empresa – em áreas não necessariamente prioritárias para si – que pode trazer menos retorno devido à menor proteção de patente em usos secundários (Verbaanderd *et al.*, 2020, p. 5). Assim, mesmo à custa de manter uma situação de maior incerteza para paciente e médico, a empresa farmacêutica pode não ter incentivo em procurar novas autorizações, quando simplesmente pode continuar a beneficiar

do uso do seu produto em *off-label*. Contudo, a prescrição extraordinária não exime totalmente a empresa farmacêutica, nomeadamente nos casos em que seja do seu conhecimento um uso dessa natureza e nada faça para o desincentivar e mesmo quando não tendo conhecimento se antecipe que o mesmo pode ter lugar (Raposo, 2014, p. 71).

2. O *OFF-LABEL* EM PORTUGAL: A (NÃO) REGULAMENTAÇÃO

A prescrição *off-label* em Portugal é, como nos restantes países, uma realidade incontornável, mas o seu enquadramento é praticamente inexistente, tendo os profissionais médicos a liberdade de prescrição quando a considerem adequada aos seus doentes e desde que estes a consintam. Essa liberdade de prescrição não deixa, contudo de ter as devidas limitações e princípios orientadores.

2.1. A LIBERDADE DE PRESCRIÇÃO

A liberdade de prescrição está plasmada pelo Infarmed na sua Circular Informativa n.º 184/CD de 2010. Com efeito, segue aquilo que poderíamos chamar de um princípio de subsidiariedade nas questões da prescrição extraordinária: relega para os profissionais e entidades de saúde em contacto direto com os doentes a decisão sobre o uso *off-label* em determinado caso. O Infarmed é bastante claro:

- Não lhe cabe pronunciar-se sobre a utilização de medicamentos em indicações diferentes das constantes nos RCM;
- A utilização de um medicamento *off-label* 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 seu doente;

- Cabe às comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição, tomarem posições sobre a terapêutica prescrita aos doentes.

Esta mesma posição é reiterada na Circular Informativa n.º 182/CD/100.20.200 de 2018 a propósito da utilização do medicamento Somazina em doentes com fibromialgia: cabe ao médico decidir sobre a sua prescrição. Com efeito, havendo uma omissão legislativa no domínio do *off-label*, o Infarmed exime-se assim de responsabilidades, deixando claro que a entidade reguladora do medicamento que não pode nem deve interferir com a liberdade e decisão individual do prescriptor.

Conforme sublinha André Dias Pereira, a “possibilidade da prescrição “off-label” resulta dos princípios de isenção e liberdade profissionais do médico e do princípio da liberdade de escolha dos meios de diagnóstico e tratamento” (2020, p. 140), recordando para o efeito o artigo 7.º do Código Deontológico da Ordem dos Médicos que diz:

Artigo 7.º - Isenção e liberdade profissionais.

1. O médico só deve tomar decisões ditadas pela ciência e pela sua consciência.
2. O médico tem liberdade de escolha de meios de diagnóstico e terapêutica, devendo, porém, abster -se de prescrever desnecessariamente exames ou tratamentos onerosos ou de realizar atos médicos supérfluos.

Como também refere Dias Pereira, de acordo com o artigo 10.º do Regulamento de Deontologia Médica “o médico deve abster-se de quaisquer atos que não estejam de acordo com as *leges artis*”, sendo previstas contudo duas exceções: a prática de “atos não reconhecidos pelas *leges artis*, mas sobre os quais se disponha de dados promissores, “em situações em que não haja alternativa”, desde que com consentimento do doente ou do seu representante legal, no caso daquele o não poder fazer”; e “os atos que se integram em protocolos de investigação, cumpridas as regras que condicionam a experimentação em e com pessoas humanas.”

Tendo a liberdade, mas também o ónus da prescrição, é

benéfico que o profissional de saúde tenha as devidas linhas orientadoras que auxiliem uma decisão sobre a prescrição fora da indicação terapêutica. Dados os múltiplos casos *off-label*, não se pode contar com uma regulação específica para cada um, mas não obstante, e precisamente por isso, torna-se mais relevante a existência de princípios norteadores ou códigos de conduta.

Mais uma vez, como nota Dias Pereira: “Com efeito, o “princípio da precaução” nos avanços terapêuticos tem relevo metodológico, na medida em que uma intervenção que se desvie dos “standards”, designadamente a utilização “off-label” de medicamentos, no âmbito das inovações terapêuticas e da experimentação humana deve ser devidamente fundamentada e deve carecer de um controle procedimental justo, emergindo um paradigma “procedimentalista”” (2020, p. 141)

A Circular Informativa n.º 184 do Infarmed é quase omissa nesses procedimentos, havendo ainda assim a sublinhar o facto de trazer à colação as comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética da instituição. Se, por um lado, é taxativa quanto à responsabilidade do médico prescriptor, por outro lado, sublinha a importância do devido acompanhamento por outros órgãos. Sendo inegável que tais entidades trazem um valor acrescentado, é difícil que possam estar na posse no mesmo tipo de informação que as autoridades de âmbito nacional sobre determinado medicamento e que possam oferecer o mesmo respaldo legal à atuação médica.

2.2. O CONSENTIMENTO INFORMADO

Mesmo na ausência de legislação, alguns princípios ou requisitos para a prescrição extraordinária têm vindo a ganhar a forma. Por exemplo, a Administração Regional de Saúde do Algarve (2022, p. 6) apresenta cinco requisitos: uma relação custo-benefício favorável; fundamentação em resultados científicos convincentes; inexistência de alternativa eficaz e segura;

monitorização do doente; e – até aparece em primeiro lugar da lista – o consentimento informado.

Na verdade, trata-se de um princípio que a literatura e as entidades relevantes vêm sistematicamente reconhecendo como capital para a prescrição extraordinária e que está consagrado no direito internacional na Convenção para a Proteção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina, chamada Convenção de Oviedo. Diz o artigo 5.º desta Convenção que “Qualquer intervenção no domínio da saúde só pode ser efectuada após ter sido prestado pela pessoa em causa o seu consentimento livre e esclarecido”.

Em Portugal, o conceito está bastante detalhado na Norma n.º 015/2013 da Direção-Geral de Saúde sobre o Consentimento Informado, Esclarecido e Livre Dado por Escrito. Este documento, além de fornecer um quadro geral sobre o consentimento ato/intervenção médicos, refere as situações em que o mesmo é obrigatório indicando expressamente o uso *off-label* de medicamentos de dispensa hospitalar.

Conforme notam Barbosa e Matos (2016, p.173), o consentimento informado assenta em dois elementos, a informação e o livre consentimento. A informação refere-se à disponibilização de todos os dados relevantes numa linguagem clara e acessível, fundamentada nas *leges artis* e isenta de juízos de valor. Já o consentimento diz respeito à decisão voluntária de aceitação e à autorização para o ato médico em causa. Todo este processo, como já referimos anteriormente, alicerça-se numa relação próxima entre paciente e médico e está em constante evolução, notando a Direção-Geral de Saúde que a revogação do consentimento pode acontecer em qualquer altura e a sua renovação “torna-se necessária sempre que novos dados de diagnóstico, prognóstico ou terapêutica o tornem desatualizado.” O consentimento informado é assim algo que não se reduz a uma tomada de decisão em determinado ponto do tratamento, tratando-se antes de uma constante ao longo do mesmo.

O consentimento informado prevê contudo, um paradoxo que é a possibilidade de não informação, quer por “privilégio terapêutico” (o acesso a informação pode colocar em perigo a vida da pessoa ou é suscetível de lhe causar grave dano), quer porque o paciente simplesmente renuncia a ser informado.

Há ainda a exceção ao consentimento informado, nomeadamente o consentimento presumido, quando “as circunstâncias permitem supor que a pessoa titular teria consentido se conhecesse as circunstâncias em que o ato diagnóstico ou terapêutico é praticado” (DGS, 2013). Neste ponto, a Convenção de Oviedo parece conceder mais margem de decisão ao médico, referindo no artigo 6.º que “qualquer intervenção sobre uma pessoa que careça de capacidade para prestar o seu consentimento apenas poderá ser efectuada em seu benefício directo”. Isto é, o princípio norteador é o benefício para o paciente e não a suposição do que seria a sua decisão caso a pudesse tomar. A Convenção deve assim ser objeto de interpretação com mais camadas de complexidade, “o sentido da Convenção deve assumir um carácter dinâmico e integrar a evolução na compreensão dos direitos da criança e dos adultos com capacidade diminuída, nomeadamente aceitando um cunho mais subjetivizado na tomada de decisão por parte de quem exhibe essa competência.” (Vítor e Ribeiro, 2022, p. 173).

2.3. A RESPONSABILIDADE CIVIL

Se a responsabilidade médica existe nos atos médicos ordinários, a mesma torna-se objeto de maior escrutínio numa situação extraordinária, como aquela que configura o uso *off-label*. Como nota Vera Lúcia Raposo, “não deixa de ser certo que, se algum incidente ocorre no âmbito de uma prescrição *off-label*, a posição do médico será onerada com um encargo adicional face à situação que existiria se o médico prescriptor atuasse em plena concordância com a AIM” (2014, p. 64). Nas

considerações gerais sobre esta matéria, o estudo solicitado pela Comissão Europeia reconhece que a possibilidade de responsabilização em usos *off-label* é “ligeiramente” maior, mas não considera haver uma diferença abissal entre a prescrição ordinária e extraordinária: “*The main difference between off-label and on-label prescribing with regard to liability is the fact that for on-label prescribing the HCP [healthcare professional] can rely on the evaluation of the product by the competent authorities, while for off-label use he cannot*” (Weda *et al.*, 2017, p. 35). Ainda assim, não nos parece uma diferença desprecienda.

As possibilidades de erro do prescritor são as mais variadas. Barrios Flores (2014, p. 35-36), sem ser exaustivo, enuncia uma longa lista suscetível de gerar responsabilidade: prescrição incompleta, ilegível ou ambígua; erro na identificação do paciente; contraindicações da prescrição; via de administração inadequada; interações medicamentosas danosas; sobredosagem; danos previsíveis e evitáveis de reações adversas; descuidar as condições físicas do paciente; etc.

Como refere André Dias Pereira: “A responsabilidade em saúde divide-se entre a responsabilidade por má prática/negligência, com base na violação das *leges artis* (*stricto sensu*) e a responsabilidade por violação do consentimento informado, que pode ocorrer quer por falta de informação, quer por falta de consentimento ou consentimento inválido” (2022, p. 140). Assim, cumprindo a prescrição extraordinária aqueles dois parâmetros, o fundamento pelas *leges artis* e o consentimento informado do paciente, o médico estará acautelado na sua responsabilidade. O consentimento informado, sobre o qual já nos debruçámos, assume aqui então um carácter primordial.

Com efeito, “Ainda não é possível traçar uma linha clara na jurisprudência quanto à apreciação do comportamento do médico que tenha prescrito *off-label*, ainda que se comece a vislumbrar uma clara tendência que concebe esta prática como uma violação das leis da arte quando não conte com o devido

consentimento informado” (Raposos, 2014, p. 66). Ainda assim, haverá casos em que a ausência do consentimento informado não imputa automaticamente ao médico responsabilidade por dano.

Se o consentimento informado é claro, no que se refere às restantes *leges artis* afigura-se mais difícil de determinar, dependendo de uma multiplicidade de fatores a ter em consideração em cada caso concreto. As condições profissionais do próprio médico são um dos fatores a ter em conta (Barrios Flores, 2014, p. 31).

Dias Pereira (2020), para além do consentimento informado – do qual só em casos extremos se poderá abdicar – refere os seguintes requisitos jurídicos no uso *off-label*: uma justificada análise risco-benefício da sua utilização no paciente concreto; referência a estudos que permitam uma cabal fundamentação científica; o médico deve registar, pelo menos no caso de intervenções com riscos ou consequências secundárias mais graves, um esboço dessa fundamentação no processo clínico do doente; a decisão de recurso a prescrição *off-label* resulta de uma decisão partilhada, primeiro, em equipa médica, segundo, com o próprio doente; só se poderá legitimar a inovação terapêutica após uma cuidadosa ponderação custo-benefício; e em caso algum se pode privar o doente de tratamento fundamental.

A questão da responsabilidade é bastante indicativa de que toda esta problemática se trata de uma “zona cinzenta” que carece de uma análise caso-a-caso, ainda que uma abordagem geral não deva ser excluída. O tema da responsabilidade também demonstra como é possível chegar a princípios gerais que sejam depois declinados em orientações e procedimentos mais detalhados que confirmam maior segurança, quer ao médico, quer ao paciente.

2.4. A COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Nos debates sobre a saúde, as questões económicas, em

particular a sustentabilidade do sistema de saúde, são uma problemática incontornável, sendo a utilização de medicamentos uma das componentes mais importantes da despesa pública e, “porventura, a área da saúde onde maior intervenção das autoridades públicas se tem registado” (Barros, 2011, p. 64).

Uma das funções que cabe ao Infarmed é avaliar se um medicamento terá a comparticipação do Serviço Nacional de Saúde. Para tal, aquela Autoridade, numa ótica custo-benefício, elabora um parecer que afere o valor acrescentado de determinado medicamento em relação às alternativas existentes, submetendo a sua avaliação ao Ministério da Saúde para decisão (Infarmed, 2008).

Neste quadro levanta-se a questão de saber se a administração de um medicamento de uma forma não autorizada continua, ainda assim, a beneficiar de compartição. De acordo com o do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde, a comparticipação pode ser excluída ou modificada, incluindo aquando a “existência de dados de utilização que indiquem o seu uso fora das indicações em que foi reconhecido o preenchimento das condições cumulativas de que depende a comparticipação” (artigo 15.º, alínea 1c). O Infarmed, embora não se pronunciando sobre o uso de medicamento fora das indicações não deixa de ter em conta os seus impactos financeiros, precavendo-se contra usos que encareçam o tratamento e aumentem a despesa pública (Silva, 2022, p. 1619). Veja-se o recente caso em Portugal do semaglutido, medicamento para a diabetes com o custo de 120 euros, mas comparticipado em 90% com receita médica, a ser usado para a perda de peso. Não só o mercado entrou em rutura, como as despesas do Estado aumentaram de, 7,5 milhões de euros para 18,2 milhões de euros.

As restrições impostas pela lei ao uso fora da AIM parecem ser sobretudo um travão a eventuais abusos e não um verdadeiro impedimento à sua legítima aplicação: “Está devidamente regulamentada e prevista na legislação nacional a

possibilidade de exclusão da comparticipação de determinado medicamento nos casos em que seja promovida a utilização off-label do mesmo. Não são, contudo, conhecidos casos em que este articulado tenha merecido aplicação” (Escoval et al.,2011, p. 170). Aliás, a própria Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica faz menções a usos off-label (veja-se, por exemplo, a orientação n.º4/2017 sobre a utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla).

3. O PANORAMA EUROPEU

3.1. A (NÃO) REGULAÇÃO EUROPEIA

A situação que descrevemos para Portugal está longe de ser uma particularidade nacional. Na verdade, apesar da crescente atenção, o quadro regulatório das prescrições extraordinárias continua bastante omissivo, indo pouco além de permitir tal prática e requerer o reporte de eventos adversos (Parziale, 2022, p. 2-3).

Com efeito, o Acórdão do Tribunal Geral T-452/14, parágrafo 79, refere explicitamente que a “*off-label prescribing is not prohibited, or even regulated, by EU law*”. A Diretiva 2010/84 refere, por exemplo, os usos fora da autorização: “Por motivos de clareza, a definição da expressão «reação adversa» deverá ser alterada por forma a garantir que não se limite a cobrir os efeitos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo”.

Esses usos parecem estar fundamentados na questão das “necessidades especiais”. Conforme refere o artigo 5.1 da Diretiva 2001/83/CE: “De acordo com a legislação em vigor e a fim

de responder a necessidades especiais, um Estado-Membro pode excluir das disposições da presente directiva os medicamentos fornecidos para satisfazer um pedido de boa fé não solicitado («pedido de uso compassivo»), elaborados de acordo com as especificações de um profissional de saúde autorizado e destinados a um doente determinado sob a sua responsabilidade pessoal directa”.

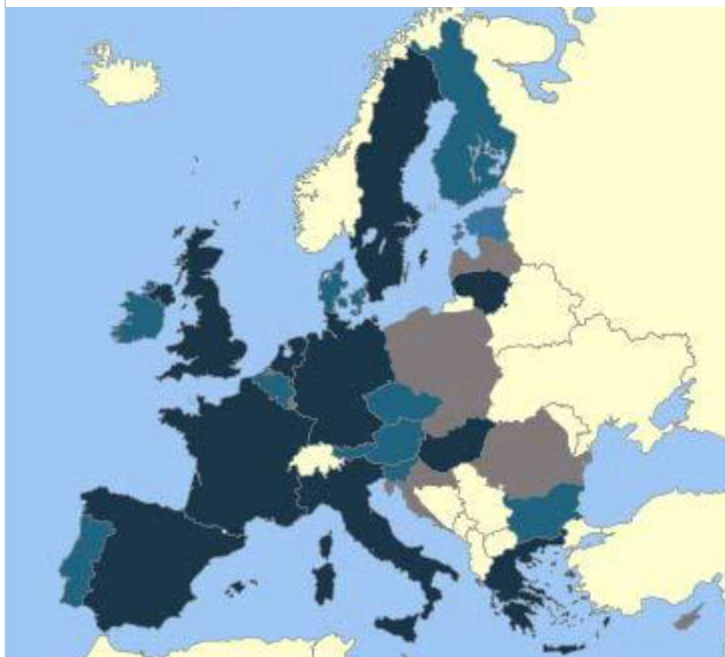
Ao pronunciar-se sobre este artigo no Acórdão do processo C-185/10 (Comissão Europeia vs. Polónia), o Tribunal de Justiça da UE definiu parâmetros para enquadrar essas “necessidades especiais”, mas não emitiu juízos sobre o *uso-off-label*. Por exemplo, no parágrafo 38 refere que “Considerações de ordem financeira não podem, por si só, conduzir a reconhecer a existência de tais necessidades especiais suscetíveis de justificar a aplicação da derrogação prevista no artigo 5.º, n.º 1, da referida diretiva”. Contudo, a poupança financeira pode ser também um critério que motiva a prescrição extraordinária.

Embora não regulado, o uso *off-label* é ainda assim reconhecido como um conceito na legislação europeia do medicamento (Diretiva 2010/84/EU), refletindo-se em orientações práticas a EMA (*vide* EMA, 2017) no que toca a farmacovigilância. A prescrição extraordinária é assim abordada de um ponto de vista pragmático, na medida em que se trata de uma realidade que não pode ser ignorada.

Enquanto que, no caso *on-label*, como vimos no primeiro capítulo, existe um sistema regulatório europeu, no que refere ao *off-label*, a regulamentação, ou a falta dela, é relegada para o nível nacional. Nesse nível, a prescrição extraordinária pode ser apenas uma *possibilidade*, mas inclusivamente uma *obrigação* em determinados casos de forma a evitar a instauração de processos por negligência (*Clifford Chance*, 2011, p. 3). Esta situação prejudica bastante o processo estritamente regulado de autorização do medicamento, em que a qualidade, eficácia e

segurança são critérios primordiais (Weda *et al.*, 2017, p. 113).⁵

Figura 2 - Uso off-label em alguns países europeus. Com regulação a azul escuro; sem regulação a azul claro (Fonte: Weda et. al., 2017, p.60)



Como vemos na imagem anterior, referente aos países objeto do estudo da Comissão, a regulação da prescrição extraordinária está longe de ser a norma. Além disso, mesmo os países que têm regulação da prescrição extraordinária têm diferentes práticas.⁶

3.2. PAÍSES COM REGULAMENTAÇÃO

⁵ Isto apesar de os próprios autores conceberem uma distinção entre a regulação dos produtos médico e o seu uso na prática médica (2017, p.10) o que, diga-se, parece contradizer o próprio processo de autorização de medicamentos que, *a priori*, condiciona como o mesmo deverá ser administrado.

⁶ A exposição seguinte baseia-se no referido estudo da Comissão Europeia (Weda *et al.*, 2017, p. 59 e seguintes e anexo H).

Dos 21 países⁷ incluídos no estudo encomendado pela Comissão Europeia, apenas 10 têm algum tipo de regulamentação referente à prescrição extraordinária. No entanto, o grau de codificação entre si e as práticas são distintos, pelo que, cremos ser possível falar em essencialmente dois subgrupos.

Um primeiro subgrupo engloba países como França, Hungria, Itália e Espanha, os quais têm em vigor medidas legislativas mais rigorosas para regular o uso *off-label*. No caso francês, para além da discricionariedade da prescrição médica, fora da AIM, existe desde há uma década um sistema específico, as “recomendações temporárias para uso” (RTU) que, antes de serem adotadas avaliam fatores como a qualidade dos dados científicos, a segurança do medicamento, a severidade e disseminação da doença. As RTU garantem uma maior segurança para o paciente, uma vez que é monitorizado através de um protocolo. Ao mesmo tempo aumenta o conhecimento sobre determinado uso *off-label*. No que refere à Hungria, não havendo uma alternativa possível ou com perspectiva de resultados em determinado caso, e oferecendo o *off-label* uma potencial solução, o prescriptor pode solicitar às autoridades uma autorização individual. Uma vez concedida, tal autorização é válida para pacientes que padeçam da mesma condição clínica.

Um segundo subgrupo de países optou por delinear orientações para os profissionais de saúde na prescrição *off-label*. A Lituânia possui uma regulamentação que descreve como usar produtos *off-label* e como o médico deve agir nessa circunstância e que documentos devem ser preenchidos. Já no Reino Unido, por exemplo, existe uma hierarquia de prescrições: uso de produto autorizado; *uso off-label*, se necessário, de produto autorizado; uso de produto não autorizado. O médico deverá ainda seguir um conjunto de boas práticas. Nos Países Baixos, vigoram os “padrões profissionais”, sendo que a prescrição extraordinária só é permitida se o órgão profissional relevante tiver

⁷ À data do estudo, o Reino Unido ainda se encontrava dentro da União Europeia.

desenvolvido protocolos ou padrões profissionais em relação a esse uso específico.

3.3. PAÍSES SEM REGULAMENTAÇÃO

Nos Estados Membros da UE, como é o caso de Portugal, sem legislação ou orientações específicas sobre o uso *off-label*, predomina a ideia de que tal prática deve ser delegada para o nível do prescritor, não sendo abordada num patamar sistémico legislativo ou do sistema de saúde. Há assim a convicção de que o médico prescritor é quem está mais bem posicionado para atender às necessidades médicas do paciente. Na mesma medida, o consentimento informado, mais uma vez, aparece como requisito essencial para o tratamento *off-label*.

Um problema que emerge na opção (não) regulatória destes países⁸ é a falta de clareza sobre a responsabilidade, não havendo regulamentos ou ferramentas políticas específicas focadas no uso *off-label*. Conforme o estudo elaborado para a Comissão Europeia, a maioria dos Estados-membros deste grupo não considerava adotar novas medidas ou instrumentos políticos nesse sentido, sendo que metade tinha por adequadas as suas medidas para este fim. Contudo, foi sublinhado um debate, especialmente na Bélgica e na Dinamarca, a este propósito. Por exemplo, o *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE) havia publicado um relatório sobre como o *off-label* poderia ser devidamente regulamentado. Por sua vez, na Dinamarca vinha a debater-se a possibilidade da regulamentação ser feita a nível regional.

Uma prática comum a ambos os grupos de países, com e sem regulamentação, é a possibilidade de comparticipação. Com efeito, apesar de se verificarem exceções, a regra geral é a da comparticipação. Por exemplo, nos casos francês e italiano,

⁸ Para além do nosso, esses países incluem a Áustria, Bélgica, Bulgária, República Checa, Dinamarca, Estónia, Finlândia, Irlanda, Malta e Eslovénia.

mesmo quando há alternativas *on-label*, essa possibilidade está explicitamente prevista.

CONCLUSÃO

Como podemos constatar, a prática da prescrição extraordinária está amplamente disseminada, sendo parte integrante da prática médica que não é possível, nem desejável, erradicar. Tal não significa que, sempre que possível, a mesma não devesse ser minorada, tornado *on-label* certos usos quando há evidências médicas que correspondem a uma prática padronizada, evitando-se assim o paradoxo de certas orientações médicas *off-label* irem “contra” a lei quando, *a contrario*, deverá ser a regulamentação a ter a abrangência suficiente para as diferentes práticas médicas (European Society for Medical Oncology, 2007, p. 1923).

Mesmo não estando regulamentada, o uso *off-label* não cai num vazio, uma vez que há várias normas nas quais o mesmo alicerça a sua legitimidade: em determinada situação clínica, e mediante o consentimento informado do paciente, o médico pode prescrever certo medicamento fora das suas indicações. A prática é assim legítima e, quanto a isso, não haverá dúvidas. Mas, está em larga medida relegada para o foro da discricionariedade médica, mesmo que enquadrada pelas *leges artis*, pelo que, em caso de qualquer complicação, o profissional de saúde é objeto de um escrutínio mais apertado. Em simultâneo, o paciente é prejudicado pela maior incerteza que tem face ao tratamento que é proposto. Assim, uma maior codificação da prescrição extraordinária, é do interesse dos pacientes, dos profissionais médicos e do sistema de saúde como um todo.

Refletindo sobre a situação nacional, uma maior codificação do uso *off-label* não tem que passar necessariamente por uma legislação sobre o tema como há nalguns países, sendo que também aí não deixam de haver inconvenientes como toda a burocracia associada. Na verdade, uma maior regulamentação

pode simplesmente assumir a forma de orientações mais concretas. Embora tenhamos alguns bons exemplos de documentos gerais de orientação sobre uso *off-label* (veja-se, por exemplo, Administração Regional de Saúde do Algarve/Comissão de Farmácia e Terapêutica, 2022), assim como de análise de situações mais específicas (veja-se também Administração Regional de Saúde do Centro/Comissão de Farmácia e Terapêutica, 2018), cremos que orientações estruturadas de âmbito nacional, em particular no que refere a usos concretos, trariam valor-acrescentado, sem necessidade de operar uma “revolução” normativa.

Tal como refere Vera Lúcia Raposo (2014, p. 73-75), o reforço da monitorização e orientação da prescrição extraordinária não se afigura como algo fora do mandato do Infarmed, afirmando que a assunção de novas responsabilidades por esta entidade “não se trata de atribuir ao Infarmed funções novas, que não possui já. Pelo contrário, trata-se sim de incentivar o Infarmed a exercer os poderes – os quais são também deveres – que por força da lei lhe incumbem”.

Estando Portugal integrado no sistema regulatório europeu do medicamento, uma maior regulação nesse patamar também terá certamente benefícios, como seja, por exemplo, criar uma base comum para todos os países da UE, mas deixando as especificações orientações para as realidades nacionais que têm o seu contexto específico (Weda *et. al.*, 2017, p. 113).

Várias possibilidades estão já identificadas para tornar a prescrição *off-label* uma prática com regras mais bem definidas, ainda que ela própria fuja à norma e tenha sempre um grau de indefinição. Em todo o caso, parece hoje claro que o uso do medicamento fora das indicações, ainda que centrado no binómio médico-paciente, deve ter um papel mais ativo das autoridades relevantes.



FONTES E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAFARMA – Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias 2020, *Qual a diferença entre remédio e medicamento?*, consult. 19 de agosto de 2022, <<https://www.abrafarma.com.br/noticias/qual-a-diferenca-entre-remedio-e-medicamento>>;
- Acórdão do Tribunal de Justiça da União Europeia no Processo C-185/10, *Comissão Europeia vs. Polónia, de 29 de março de 2012*;
- Acórdão do Tribunal de Justiça da União Europeia no Processo T-452/14, *Laboratoires CTRS v European Commission, de 11 de junho de 2015*;
- Administração Regional de Saúde do Algarve/Comissão de Farmácia e Terapêutica 2022, *Utilização off-label de medicamentos*, Boletim n.º 5, março;
- Barbosa C., Matos M.F. 2016, “Prescrição *off-label*, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português”, *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*, Vol. 5, n.º 3, pp. 157-179;
- Barrios Flores, L. F. 2014, “Responsabilidad por uso compasivo y off-label de medicamentos”, *DS: Derecho y Salud*, vol. 24, n.º 1, pp. 28-49;
- Barros, P.P. 2013, *Pela sua saúde*, Fundação Francisco Manuel dos Santos: Lisboa;
- Bastos, P. 2015, “Utilização Off-Label de Medicamentos Para o Sistema Cardiovascular na População Pediátrica”, *Acta Farmacêutica Portuguesa*, vol. 4, n.º 2, pp. 70-82;
- Carneiro, A.V., Costa, J. 2013, “A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas”, *Revista*

- Portuguesa de Cardiologia*, Vol. 32, n.º 9, pp. 681-686;
- Clifford Chance 2011, “Comparative Review of Off-Label Pharmaceutical Use and Promotion in Europe, the US and China”, Briefing note;
- Código Deontológico da Ordem dos Médicos (Regulamento n.º 707/2016);
- Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, Orientação n.º4/2017 sobre a “Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla”;
- Congressional Research Service* 2021, *Off-Label Use of Prescription Drugs*, R45792;
- Convenção para a Proteção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina: Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina, aberta à assinatura dos Estados membros do Conselho da Europa em Oviedo, em 4 de abril de 1997;
- Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho que “Procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde”;
- Diário de Notícias 2009, “30% dos remédios usados fora da indicação terapêutica”, consult. 20 novembro 2022, <<https://www.dn.pt/portugal/30-dos-remedios-usados-fora-da-indicacao-terapeutica-1324219.html>> ;
- Direção-Geral de Saúde 2015, Norma n.º 015/2013 (atualizada em 2015) sobre o Consentimento Informado, Esclarecido e Livre Dado por Escrito;
- Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010 que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano;
- Escoval, A. *et al.* 2011, “Prescrição de medicamentos off-label”, *Revista Portuguesa De Farmacoterapia*, vol. 3, n.º3, pp.

- 169-171, <https://doi.org/10.25756/rpf.v3i3.87>;
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) 2022, *The Pharmaceutical Industry in Figures Key Data 2022*, consult. 11 de novembro de 2022, <<https://www.efpia.eu/media/637143/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2022.pdf>>;
- European Medicines Agency 2016, *The European regulatory system for medicines: A consistent approach to medicines regulation across the European Union*, booklet, EMA, London;
- European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies 2017, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*, EMA/873138/2011 Rev2;
- European Society for Medical Oncology 2007, “*The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO)*”, *Annals of Oncology* Vol. 18, pp. 1923–1925, doi:10.1093/annonc/mdm517;
- Expresso 2022, “Fármaco para diabetes é também usado na perda de peso: despesas do SNS disparam e medicamento é agora escasso”, consult. 18 novembro 2022, <<https://expresso.pt/revista-de-imprensa/2022-10-24-Farmaco-para-diabetes-e-tambem-usado-na-perda-de-peso-despesas-do-SNS-disparam-e-medicamento-e-agora-escasso-34f56717>>;
- Gaspar, A., Morgado, S., e Morgado, M. 2020, “Medicamentos Frequentemente Sujeitos a Prescrição Off-Label”, *Boletim do Centro de Informação do Medicamento*, jan-mar, pp. 1-4;
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. s.d., *Perguntas frequentes*, consult. 19 de agosto de 2022 <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano>;

- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. 2016, *Edição nº 2 - Ciclo de vida do medicamento*, Publicação, Infarmed, Lisboa;
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. 2010, Circular Informativa n.º 184/CD sobre a “Utilização de medicamentos *off-label*”;
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. 2018, Circular Informativa n.º 182/CD/100.20.200 sobre a “Utilização do medicamento Somazina em doentes com fibromialgia”;
- Parziale, A. 2022, *The Law of Off-Label Uses of Medicines: Regulation and litigation in the EU, UK and USA*, Routledge: London;
- Pereira, A.D. 2020, “Prescrição médica “off-label” e COVID-19: uma reflexão ético-jurídica”, *Actualidad Jurídica Iberoamericana*, n.º12 bis, pp. 136-143;
- Pereira, A.D. 2020, “Responsabilidade médica e a pandemia COVID-19”, conferência *on-line*, consult. 18 de novembro de 2022, <<https://www.youtube.com/watch?v=qWyjGyTwn3w>>;
- Pereira, A.D. 2022, “Comentário ao artigo 5.º” *in* Loureiro, J.C., Pereira, A.D., e Barbosa, C. (coord.), *Convenção para a Proteção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina: 20 anos de vigência em Portugal*, Instituto Jurídico | Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, consult. 1 novembro 2022, < <http://www.centrodedireitobiomedico.org/publica%C3%A7%C3%B5es/publica%C3%A7%C3%B5es-online/conven%C3%A7%C3%A3o-para-prote%C3%A7%C3%A3o-dos-direitos-do-homem-e-da-dignidade-do-ser>>, pp.133-150;
- Pinheiro P., 2022, “Uso Off-Label”, *Power Point* de apresentação em aula do II Curso de Pós-Graduação em Direito e

- Economia da Saúde e do Medicamento da Faculdade de Direito da Universidade de Lisboa, 7 de abril;
- Raposo, V.L. 2014, “Prescrição e Uso *Off-Label* de Medicamentos e de Dispositivos Médicos”, *Lex Medicinæ Revista Portuguesa de Direito da Saúde*, Ano 11, n.º 21-22, pp. 35-75;
- Raposo, V.L. 2017 “Da protecção dos consumidores-pacientes na prescrição *off-label*”, *Revista de Direito do Consumidor*, vol. 110, ano 26, pp. 163-186;
- Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos;
- Silva, C.P. 2022, “Uso e Prescrição *Off-label*”, *Revista Jurídica Luso-Brasileira*, Ano 8, n.º 2, pp. 1595-1634;
- Verbaanderd, C. et al. 2020, “*On-Label or Off-Label? Overcoming Regulatory and Financial Barriers to Bring Repurposed Medicines to Cancer Patients*”, *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 10, Article 1664, pp. 1-11, doi: 10.3389/fphar.2019.01664;
- Vítor, P.T., e Ribeiro, G.R. 2022, “Comentário ao artigo 6.º” in Loureiro, J.C., Pereira, A.D., e Barbosa, C. (coord.), *Convenção para a Protecção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina: 20 anos de vigência em Portugal*, Instituto Jurídico | Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, consult. 1 novembro 2022, <<http://www.centrodedireitobiomedico.org/publica%C3%A7%C3%B5es/publica%C3%A7%C3%B5es-online/conven%C3%A7%C3%A3o-para-prote%C3%A7%C3%A3o-dos-direitos-do-homem-e-da-dignidade-do-ser>>, pp.151-191;

Weda, M. *et al.* 2017, *Study on off-label use of medicinal products in the European Union.*, doi: 10.2875/464022.