



Conselho
Nacional de
Ética para as
Ciências da Vida

123/CNECV/2023

**PARECER SOBRE O USO OFF-LABEL DE
MEDICAMENTOS - IMPLICAÇÕES ÉTICAS**

Maio de 2023



PARECER 123/CNECV/2023 SOBRE O USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS - IMPLICAÇÕES ÉTICAS

RELATÓRIO¹

O uso *off-label* de medicamentos constitui uma prática frequente na terapêutica em qualquer sistema de saúde. No presente relatório e parecer procede-se a uma análise das razões de ordem técnica que justificam o uso *off-label* de medicamentos, bem como das implicações éticas e jurídicas suscitadas, e apresenta-se recomendações.

1. USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS - CARACTERIZAÇÃO DO CONCEITO

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*), o uso *off-label* de um medicamento refere-se a situações em que este é usado intencionalmente para uma finalidade médica, em condições não conformes com os termos da autorização de comercialização². Mais especificamente, o uso *off-label* consiste na utilização do medicamento em condições diferentes das estabelecidas expressamente no respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM), sendo o conteúdo deste último documento aprovado por uma autoridade reguladora quando é concedida a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ao medicamento.

Na generalidade dos países, o processo de aprovação de medicamentos para utilização na prática clínica impõe a prévia demonstração da sua qualidade, segurança e eficácia, implicando, por conseguinte, a apresentação de provas científicas pelas companhias farmacêuticas às autoridades reguladoras. No que respeita à segurança e à eficácia, as provas decorrem dos resultados obtidos nos ensaios clínicos realizados durante a fase de desenvolvimento do medicamento, em que este é comparado com um placebo ou com outro medicamento já existente, num conjunto de condições bem definidas. Estas incluem a patologia em causa, a população de doentes incluída no estudo, a via de administração adotada, a dose administrada da substância ativa presente no medicamento apresentado sob uma dada forma farmacêutica e a posologia. A concessão da AIM, por parte de uma autoridade reguladora, implica que o

¹ O Parecer é antecedido de um Relatório circunstanciado, da responsabilidade dos seus autores e que, como tal, não é votado pelo plenário do CNECV.

² *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2), GVP VI.A.1.2. [EMA/873138/2011 Rev 2, 28 July 2017].*



medicamento apresente uma relação benefício/risco favorável nas concretas condições dos ensaios clínicos realizados, ficando expressamente aprovadas as indicações terapêuticas e as condições de utilização do medicamento na prática clínica.

Após a disponibilização dos medicamentos no mercado e no decurso da sua utilização regular na prática clínica, envolvendo muitas vezes milhões de doentes em diferentes locais do mundo, é frequente a produção de prova científica relativa à sua segurança e efetividade em situações que não foram aprovadas aquando da concessão da AIM, nomeadamente no que respeita à indicação terapêutica, idade do doente, dose administrada, posologia, via de administração e forma farmacêutica. Importa sublinhar que o nível desta prova científica, que, em regra, não decorre de ensaios clínicos, é, por conseguinte, frequentemente inferior ao da apresentada aquando da concessão da AIM, que está na base da aprovação das indicações terapêuticas e das condições de utilização do medicamento na prática clínica.

Contudo, não obstante o nível inferior da prova científica, em determinadas situações e convictos da existência de benefícios para os doentes, os médicos prescrevem e os farmacêuticos dispensam medicamentos para utilização em condições não aprovadas, o que configura um uso *off-label*.

Em regra, o uso *off-label* de medicamentos é aceite em situações concretas, devendo o doente manifestar antecipadamente, por escrito, o seu consentimento informado, esclarecido e livre, nos termos da Norma nº 015/2013, de 03/10/2013, da Direção Geral da Saúde (DGS), atualizada em 04/11/2015³, desde que se verifiquem determinados requisitos, nomeadamente: i) não existe, no conjunto dos medicamentos com AIM, disponíveis no mercado, um medicamento aprovado para a situação clínica do doente; ii) o uso *off-label* do medicamento está apoiado em resultados cientificamente convincentes; iii) o uso *off-label* do medicamento aporta resultados terapêuticos com uma relação benefício/risco favorável para o doente; iv) é instituída uma adequada monitorização do doente. No âmbito deste último requisito, é particularmente importante instituir também uma farmacovigilância ativa, já que a utilização *off-label* do medicamento, não tendo sido alvo de avaliação prévia por parte de uma autoridade

³ A alínea u) do nº 5 da Norma nº 015/2013, de 03/10/2013, da DGS, atualizada em 04/11/2015, estabelece que o consentimento informado, esclarecido e livre, dado por escrito, é obrigatório nas situações de "uso *off-label* de medicamentos de dispensa hospitalar".



reguladora, encerra um potencial acrescido de ocorrência de reações adversas medicamentosas (RAM) não descritas e inesperadas.

2. USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS - PRÁTICA CLÍNICA

A utilização de medicamentos em situações clínicas distintas das indicações terapêuticas aprovadas constitui uma das formas mais correntes de uso *off-label*. A prescrição de um betabloqueador (propranolol) em situações de ansiedade ou de um antiepilético (gabapentina) no tratamento da dor neuropática⁴ constituem exemplos comuns desta prática. Segundo Vaz Carneiro e Costa⁵, o espectro da prescrição *off-label* inclui desde recomendações por normas de orientação clínica (ácido acetilsalicílico como profilático da doença coronária em diabéticos), a terapêuticas de última linha (tacrolimus em doenças autoimunes, como adjuvante da transplantação) ou mesmo de primeira linha (gabapentina para a neuropatia diabética).

A prescrição, em primeira linha, de medicamentos não indicados para o tratamento de primeira linha configura também um uso *off-label*. Em Cardiologia, uma situação típica é a utilização dos habitualmente designados novos anticoagulantes - dabigratano, rivaroxabano, apixabano, edoxabano - em situações em que está indicada a varfarina como substância ativa de primeira linha⁴.

Vários autores referem a existência, para certas substâncias ativas, de prova científica de boa qualidade de suporte à sua utilização em determinadas patologias, não obstante os respetivos medicamentos disponíveis no mercado não possuam indicação aprovada para essas patologias. Isto mesmo sucede nomeadamente com o uso de betabloqueadores no tremor essencial⁶. Com efeito, nos termos do sistema regulamentar vigente, somente o titular da AIM de um medicamento tem a possibilidade legal de requerer às agências reguladoras a adição de novas indicações terapêuticas, com base em resultados de ensaios clínicos efetuados. No entanto, apesar de o

⁴ Presentemente, os medicamentos contendo gabapentina estão aprovados para uso no tratamento da dor neuropática periférica, tal como neuropatia diabética dolorosa e neuralgia pós-herpética em adultos [Resumo das Características do Medicamento. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Gabapentina_c%FF%FFpsula%2B-%2BRCM.doc/960fc2c5-1b6c-47bd-ac75-f7bf50775f82] [acedido em 10-03-2023].

⁵ Vaz Carneiro A, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. *Rev. Port. Cardiol.* 2013; 32(9):681-686.

⁶ Ferreira JJ, Sampaio C. Essencial tremor. *BMJ Clin. Evid.* 2007:1206.



poderem fazer, os titulares das AIM raramente o fazem, já que os ensaios clínicos necessários para o efeito são prolongados e dispendiosos e o estímulo para a sua realização é diminuto, tendo em conta que os medicamentos já se encontram disponíveis no mercado. Mais frequentemente, as companhias farmacêuticas solicitam extensões das indicações já aprovadas, por exemplo a outros grupos etários ou a outros subtipos de doentes com a patologia.

Um dos casos de existência de vasta prova científica de suporte à utilização de um medicamento numa indicação não aprovada é ilustrado pela utilização *off-label* generalizada de bevacizumab em oftalmologia, no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) e de outras patologias oculares^{7,8,9,10}, embora o medicamento esteja aprovado unicamente para o tratamento de vários tipos de cancros e para administração intravenosa¹¹ e se encontre disponível no mercado um medicamento contendo ranibizumab, com indicações aprovadas para utilização em oftalmologia, nas patologias referidas, apresentado sob a forma de injetável intravítreo, com dosagens apropriadas^{12,13}. A utilização *off-label* de bevacizumab em oftalmologia não somente envolve uma indicação não aprovada, como também uma via de administração igualmente não aprovada, já que o medicamento é administrado por injeção intravítrea, implicando a preparação, nos serviços farmacêuticos hospitalares, em condições de assepsia, de seringas contendo, em geral, 0,8 ml de medicamento, com a dosagem de 2 mg/0,8 ml, obtido a partir do concentrado para solução para perfusão intravenosa com a dosagem aprovada de 100 mg/4 ml^{14,15}. Não obstante esteja

⁷ Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol.* 2007; 55(6):417-20.

⁸ Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol.* 2011; 56(2):95-113.

⁹ Modarreszadeh M *et al.* Two different doses of intravitreal bevacizumab for treatment of choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *J Ophthalmic Vis Res.* 2008; 3(2):102-107.

¹⁰ Qazi HA. Protocol: Effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema: A systematic review of randomized controlled trials. *J Res Med Sci.* 2012; 17(12):1180-7.

¹¹ Resumo das Características do Medicamento Avastin®. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pt.pdf [acedido em 28-12-2022].

¹² Resumo das Características do Medicamento Lucentis®. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_pt.pdf [acedido em 28-12-2022].

¹³ O ranibizumab e o bevacizumab são anticorpos monoclonais humanizados que se ligam com elevada afinidade às isoformas do fator de crescimento endotelial vascular A (*vascular endothelial growth factor - VEGF-A*), impedindo a ligação aos seus recetores VEGFR-1 e VGFR-2 (Malik D *et al.* Safety profiles of anti-VEGF drugs: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and ziv-aflibercept on human retinal pigment epithelium cells in culture. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98:i11-i16).

¹⁴ Gaspar A, Morgado S, Morgado M. Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição *off-label*. *Bol. CIM.* 2020 Jan-Mar:1-4.



disponível um medicamento contendo ranibizumab, o uso *off-label* de bevacizumab continua a constituir uma prática generalizada na grande maioria dos hospitais por razões económicas. Entre a vasta prova científica disponível neste domínio, salienta-se um ensaio clínico de não inferioridade, comparando os dois medicamentos, em que o ranibizumab e o bevacizumab apresentaram efeitos equivalentes na acuidade visual ao fim de um ano¹⁶.

O fator recombinante VIIa constitui outro exemplo de uso *off-label*. Inicialmente aprovado apenas para o tratamento da hemofilia, tem sido largamente utilizado como pró-coagulante em cirurgia cardíaca, trauma e hemorragia intracraniana, sendo reportado que apenas em 3% dos casos é prescrito para indicações aprovadas^{17,18}.

Outras substâncias ativas cujos medicamentos são regularmente usados *off-label* incluem a colquicina, destacando-se a sua recomendação pela Sociedade Europeia de Cardiologia como tratamento de primeira linha da pericardite aguda e recorrente¹⁹; a eritromicina, usada em baixas doses como agente procinético em doentes com gastroparesia²⁰; o lorazepam, usado por via sublingual como antiemético em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia²¹ e o misoprostol, usado sob a forma de comprimidos administrados por via oral ou por via vaginal na maturação cervical e/ou indução do trabalho de parto, em situações de rotura prematura de membranas e na interrupção medicamentosa da gravidez. No caso do misoprostol, importa realçar a referência à sua utilização na Orientação n.º 002/2015, de 19/01/2015, da DGS, intitulada "Indução do trabalho de parto", e também na Circular Normativa n.º 9/SR, de 21/06/07, da DGS, intitulada "Interrupção medicamentosa da gravidez", embora o uso *off-label* não seja mencionado expressamente. Também a utilização "non stop" de

¹⁵ Como sucede neste caso, por vezes o uso *off-label* de um medicamento implica a preparação de um medicamento manipulado, da responsabilidade de um farmacêutico, quer em farmácia comunitária, quer em farmácia hospitalar (para informação adicional vide Barbosa CM. Os medicamentos manipulados na farmácia hospitalar. *Farmacêutico News*, 2020, 44:6-9). A prescrição e preparação de medicamentos manipulados é regulada pelo Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.

¹⁶ Martin DF *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011; 364:1897-1908.

¹⁷ Logan AC, Yank V, Stafford RS. Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: Analysis of hospital records. *Ann Int Med*. 2011; 154:516-522.

¹⁸ Yank V *et al.* Systematic review: Benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Int Med*. 2011; 154:529-40.

¹⁹ Adler Y *et al.* 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015; 36:2921-2964.

²⁰ Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44(1):97-111.

²¹ American Cancer Society. Off-label Drug Use. 2013, pp. 1-4. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/7220.pdf> [acedido em 04-01-2023].



contracetivos orais para indução de amenorreia constitui um uso *off-label* muito frequente em ginecologia.

A utilização de um medicamento, embora numa indicação aprovada, mas administrado numa dose ou numa posologia distintas das aprovadas e constantes do respetivo RCM, configura igualmente um uso *off-label*. Por exemplo, a etravirina é usada em doentes com VIH numa toma única diária, embora o regime terapêutico aprovado seja de 200mg duas vezes por dia²².

Outra situação de uso *off-label* com grande relevância na terapêutica, atenta a sua extensa dimensão, é a utilização de medicamentos em populações não aprovadas, isto é, que não foram especificamente alvo dos ensaios clínicos que antecederam a obtenção da respetiva AIM. Não obstante esta seja uma prática habitual em várias especialidades médicas, é mais comum em áreas da medicina em que é menos provável que a população de doentes seja incluída nos ensaios clínicos que levaram ao desenvolvimento e à aprovação do medicamento, como sucede, por exemplo, com as subpopulações pediátricas, as grávidas, os doentes mentais e os portadores de doenças raras²³.

Por fim, importa referir também o uso *off-label* de medicamentos perante o surgimento de doenças desconhecidas, como a COVID-19. No início da pandemia, não existindo, obviamente, medicamentos aprovados para a COVID-19 e sendo premente a necessidade de um medicamento que travasse a progressão e/ou combatesse a mortalidade causada pela doença, a utilização *off-label* de medicamentos disponíveis foi a primeira ferramenta usada na procura de soluções^{24,25}. Entre as inúmeras tentativas iniciais de tratamento da COVID-19, em muitos casos desprovidas de sucesso clínico, salienta-se as combinações de medicamentos originalmente desenvolvidos para combater outros vírus, como o lopinavir e o ritanovir, aprovados para o VIH, e o remdesivir, usado no vírus ébola, com outros medicamentos usados no tratamento dos sintomas, nomeadamente esteroides, como a dexametasona para atenuar a resposta

²² Silva CP. Uso e prescrição *off-label* - I Curso de Pós-Graduação em Direito e Economia da Saúde e do Medicamento. *Revista Jurídica Luso-Brasileira*, 2022; 8(2):1595-1634.

²³ Wittich C, Burkle C, Lanier W. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use. *Mayo Clin Proc*. 2012 Oct; 87(10):982-990.

²⁴ Organização Mundial da Saúde. "Off-label use of medicines for COVID-19". *Scientific Brief*, 31 March 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331640> [acedido em 04-01-2023].

²⁵ Kalil AC. Treating COVID-19 – Off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020; 323(19):1897-1898.



imunitária excessiva, e tocilizumab usado na artrite reumatoide. Entretanto, um medicamento contendo remdesivir recebeu aprovação das autoridades reguladoras, nomeadamente a EMA e a *Food and Drug Administration* (FDA), para uso no tratamento da COVID-19 em certos doentes²⁶.

3. USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS - FATORES IMPULSIONADORES

Como se referiu anteriormente, a utilização *off-label* de medicamentos pode justificar-se quando não existe, no conjunto dos medicamentos com AIM, um que tenha sido aprovado para a situação clínica de um determinado doente.

Na maioria das vezes, esta situação decorre do próprio processo de aprovação dos medicamentos adotado na generalidade dos países. Implicando, necessariamente, a realização de ensaios clínicos para a demonstração da segurança e da eficácia dos medicamentos, o próprio sistema regulamentar conduz a que, em certas circunstâncias, não haja alternativa à utilização *off-label*, nomeadamente nos casos de populações de doentes não incluídas nos ensaios clínicos, como sucede frequentemente em pediatria. Também em certas doenças raras, por vezes sem tratamentos aprovados, por impossibilidade de realização de ensaios clínicos eficazes, a única hipótese de tratamento é a utilização *off-label* de medicamentos aprovados para outras situações clínicas.

Acresce que, como também se referiu anteriormente, nos termos do sistema regulamentar vigente, apenas o titular da AIM de um medicamento tem a possibilidade legal de requerer às agências reguladoras a adição de novas indicações terapêuticas ou novas condições de utilização, com base em resultados de ensaios clínicos, entretanto efetuados. No entanto, apesar de o poderem fazer, os titulares das AIM raramente o fazem. Por um lado, os ensaios clínicos necessários são prolongados e dispendiosos e o estímulo para a sua realização é diminuto. Por outro, os medicamentos já se encontram no mercado, sendo usados não somente nas condições aprovadas, mas também *off-label*. Além disso, não raramente, razões decorrentes das estratégias comerciais das próprias companhias farmacêuticas levam a que estas optem por segmentar o mercado, através da introdução um novo medicamento, em regra mais dispendioso. Neste caso,

²⁶ Resumo das Características do Medicamento Veklury®. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pt.pdf. [acedido em 04-01-2023].



não obstante, esteja disponível um medicamento aprovado para a situação clínica em causa, é usado *off-label* outro medicamento por razões económicas.

4. USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS - DIMENSÃO DA PRÁTICA NA UNIÃO EUROPEIA E EM PORTUGAL

Em 2017, a Direcção-Geral da Saúde e Segurança Alimentar da Comissão Europeia elaborou o Relatório intitulado "Study on *off-label* use of medicinal products in the European Union"²⁷.

Segundo este documento, a prevalência do uso *off-label* de medicamentos na União Europeia (UE) na população pediátrica é geralmente elevada, constitui uma prática comum quer a nível hospitalar, quer em ambulatório e abrange um conjunto alargado de áreas terapêuticas. Trinta e dois estudos realizados em várias populações pediátricas, em hospitais de 16 Estados-membros da UE, demonstraram que 13 a 69% das prescrições eram *off-label*. E em quarenta estudos realizados em ambulatório em 12 Estados-membros o uso *off-label* de medicamentos variou entre 2 e 100%.

Na população adulta foi observado um padrão semelhante. Vinte e três estudos referentes a adultos em regime de internamento hospitalar, em 6 Estados-membros, demonstraram que 7 a 95% das prescrições eram *off-label*. E em treze estudos referentes a doentes em ambulatório, em 6 Estados-membros, foi identificado o uso *off-label* de medicamentos em 6 a 72% dos casos.

Ainda de acordo com o mencionado relatório, o uso *off-label* de medicamentos é generalizado na farmacoterapia pediátrica e das doenças raras. Adicionalmente, os doentes geriátricos e as grávidas também merecem especial atenção, embora a informação disponível sobre a extensão do uso *off-label* nestes dois grupos seja inferior. As áreas clínicas de maior incidência são a oncologia, incluindo a hematologia, e também a psiquiatria e a reumatologia, verificando-se em todas elas a existência de necessidades terapêuticas não satisfeitas.

²⁷ European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Marjolein, W., Lisman, J., Hoebert, J., *et al.*, "Study on off-label use of medicinal products in the European Union: report", Publications Office, 2019. Disponível em: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ecf85518-d376-11e9-b4bf-01aa75ed71a1/language-en> [acedido em 10-10-2022].



Vaz Carneiro e Costa referem que a prescrição *off-label* abrange praticamente todos os grupos farmacoterapêuticos, quer em ambulatório, quer a nível hospitalar, verificando-se uma prevalência particularmente elevada para certas substâncias ativas⁴. Os números reportados na literatura mundial demonstram igualmente a dimensão significativa desta prática, que corresponde a 20 a 50% das prescrições nos EUA, 60% em certos hospitais australianos e 30% em ambulatório no Reino Unido⁴. O estudo globalmente mais citado foi realizado com base em prescrições de ambulatório nos EUA. Reporta uma taxa global de 21% para a prescrição *off-label* de medicamentos, atingindo esta 46% nos casos da terapêutica cardiológica e da terapêutica anticonvulsiva²⁸. Neste estudo, os medicamentos contendo gabapentina ou amitriptilina apresentaram taxas de utilização *off-label* superiores a 80%. Importa, no entanto, salientar que, segundo os autores, na maioria dos casos (73%) não existia qualquer prova científica que justificasse a prescrição *off-label* dos medicamentos.

Em Portugal, Vaz Carneiro estimou, em 2009, que 30 a 40% dos medicamentos dispensados nas farmácias comunitárias e 30% dos medicamentos usados nos hospitais consubstanciavam utilizações *off-label*²⁹.

De modo a caracterizar a realidade portuguesa atual, o CNECV promoveu em 2022 um conjunto de audições/reuniões de trabalho, incluindo do presidente do Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. e de médicos especialistas das áreas da oncologia, hematologia, pediatria e dermatologia.

Das sessões realizadas conclui-se que o uso *off-label* de medicamentos constitui uma realidade na prática clínica em Portugal, transversal às diferentes especialidades médicas, sendo extensamente adotado, em particular em pediatria, oncologia, hematologia, psiquiatria, obstetrícia, reumatologia e oftalmologia. As doenças raras também foram mencionadas como área em que esta prática é frequente, a que acresce a cardiologia, igualmente referida na literatura científica⁴.

A prescrição *off-label* de medicamentos parece constituir uma prática algo rotineira e automática, quer a nível hospitalar, quer em ambulatório, em Portugal. A

²⁸ Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006; 166:1021-1026.

²⁹ "30% dos remédios usados fora das indicações terapêuticas" Diário de Notícias, 3 de agosto e 2009. Disponível em: <https://www.dn.pt/portugal/30-dos-remedios-usados-fora-da-indicacao-terapeutica-1324219.html> [acedido em 9-10-2022].



dicotomia *on-label* / *off-label* nem sempre constitui matéria relevante para o médico no momento da prescrição de medicamentos. Em regra, na definição da terapêutica a instituir o que é mais valorizado pelo médico é o que este considera ser tecnicamente mais adequado para cada doente em concreto, independentemente de se tratar de uma utilização *on-label* ou *off-label*.

De um modo geral, as prescrições *off-label* baseiam-se em *guidelines*/orientações cientificamente credíveis, bibliografia demonstrativa da prova científica, opiniões de peritos, análise de séries de casos e na experiência clínica do próprio médico. A precaução com a segurança do doente é igualmente valorizada, pelo que, a nível hospitalar, nos casos de “doentes complexos”, nomeadamente com neoplasias ou com formas graves de doenças crónicas, como a dermatite atópica ou a psoríase, têm, por vezes, lugar as denominadas “consultas de decisão”, realizadas por médicos seniores.

No que respeita à responsabilidade inerente ao uso *off-label* de medicamentos, de acordo com a Circular Informativa n.º 184/CD do Infarmed, de 12 de novembro de 2010:

- “Não compete ao Infarmed pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respectivos RCM.
- A utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações 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 seu doente.
- É competência das comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição, pronunciarem-se sobre a correcção da terapêutica prescrita aos doentes.”

Relativamente ao pronunciamento das Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) e das Comissões de Ética (CE) hospitalares sobre o uso *off-label* de medicamentos, constata-se a existência de uma grande diversidade de procedimentos em Portugal.

Nalguns hospitais, as CFT nem sempre são solicitadas a pronunciar-se, à exceção das situações que envolvem medicamentos dispendiosos, em que o Parecer das CFT é obrigatório, e a intervenção das CE é referida como muito esporádica. Noutros hospitais



existem protocolos terapêuticos que preveem a utilização *off-label* de medicamentos, aprovados há vários anos pelas respetivas CFT, os quais são regularmente adotados nesses estabelecimentos, por exemplo no tratamento de sarcomas. É intenção dos responsáveis hospitalares que estes protocolos, de uso regular e generalizado, recebam aprovação para o tratamento de todos os doentes do hospital em causa que reúnam os respetivos critérios clínicos, de modo a ser dispensada a aprovação doente a doente.

Relativamente à intervenção das CE, verifica-se que nalguns hospitais estas aprovaram, no passado, protocolos válidos para períodos de 4 anos, mas atualmente as aprovações são sempre feitas doente a doente, dando as CE resposta em 24 a 48 horas. Noutros hospitais verifica-se um fluxo mais linear e coerente, sendo os protocolos terapêuticos previamente avaliados no plano técnico-científico pela respetiva CFT e, após a obtenção de parecer positivo, avaliados no plano ético pela CE, ficando aprovados para utilização no estabelecimento hospitalar durante um período definido.

No que respeita ao consentimento informado do doente verifica-se também a existência de diferenças significativas entre os procedimentos adotados nos hospitais portugueses. Nalguns, a obtenção do consentimento informado não é uma prática frequente na rotina diária. Por exemplo, em pediatria, o médico simplesmente discute o assunto com os pais do doente e mesmo isso nem sempre acontece. Noutros hospitais, a obtenção do consentimento informado do doente tem lugar somente nas situações de uso *off-label* de medicamentos inovadores ou nas situações que envolvem “doentes complexos”, em que há lugar à realização de “consultas de decisão”, não sendo uma prática habitual nos casos de medicamentos considerados antigos. Adicionalmente, noutros hospitais, não obstante exista um protocolo terapêutico aprovado pela CFT e pela CE, não é dispensada a obtenção, em cada caso, do consentimento informado do doente.

Quando a prescrição *off-label* é efetuada em ambulatório, quer em unidades de cuidados de saúde primários, quer em consultórios médicos privados, constata-se a inexistência de procedimentos instituídos. Neste contexto, a prescrição *off-label* não é antecedida por qualquer avaliação técnico-científica ou ética por CFT e CE, como sucede a nível hospitalar, e não é frequente a obtenção do consentimento informado dos doentes, não sendo comum o médico informar o doente sobre a necessidade de recorrer à prescrição *off-label* de um dado medicamento, nem explicar as vantagens e os eventuais riscos subjacentes.



5. USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS - ANÁLISE TÉCNICA

Na sequência das reuniões promovidas pelo CNECV constata-se que, na prática clínica em Portugal, são usados regularmente medicamentos *off-label*, sendo possível distinguir as seguintes três situações, configurando níveis de risco manifestamente distintos:

- i. o uso *off-label* de um determinado medicamento é apoiado em prova clínica generalizadamente reconhecida pelos especialistas e tem uma longa tradição, sendo realizado, em muitos casos há vários anos, no tratamento de múltiplos doentes com uma dada patologia, em condições padronizadas, e encontra-se plenamente instituído na prática clínica, muitas vezes integrando *guidelines*/orientações cientificamente credíveis;
- ii. um medicamento presente no mercado há vários anos é pontualmente usado *off-label* no tratamento de doentes específicos, podendo, por vezes, configurar um novo uso *off-label*, envolvendo uma nova indicação terapêutica não aprovada ou novas condições de utilização igualmente não aprovadas;
- iii. um medicamento inovador, aprovado recentemente (nos últimos 5 anos), é usado *off-label* em doentes específicos.

5.1 Intervenção da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

Considerando as situações de uso *off-label* de medicamentos identificadas na prática clínica em Portugal, justifica-se que a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) assuma um papel mais ativo nesta matéria, desde logo pronunciando-se sobre as diferentes utilizações de medicamentos *off-label* abrangidas em cada uma das situações e que, diariamente, são praticadas em Portugal, não somente a nível hospitalar, como também em ambulatório.

Seguramente, a validação técnico-científica, de âmbito nacional, pela CNFT, constituirá uma ferramenta preciosa para as CFT e CE locais, aportando, por conseguinte, maior robustez técnico-científica ao processo.

Sem prejuízo da importância do pronunciamento da CNFT relativamente aos usos *off-label* de medicamentos referentes à primeira situação (i), assume especial pertinência



a sua intervenção no que respeita aos usos *off-label* abrangidos pelas segunda e terceira situações (ii e iii), em que, por regra, são escassos os dados disponíveis relativos à segurança e à efetividade.

5.2 Intervenção das Ordens profissionais dos médicos e dos farmacêuticos

No âmbito da sua missão reguladora das boas práticas profissionais, as Ordens profissionais dos médicos e dos farmacêuticos devem assumir um papel mais ativo em matéria de uso *off-label* de medicamentos, nomeadamente estabelecendo grupos de trabalho conjuntos, visando pronunciar-se e emitir recomendações, nos planos técnico-científico, ético e deontológico, sobre as utilizações de medicamentos *off-label* praticadas em Portugal.

5.3 Uso *off-label* de medicamentos nos hospitais

Como se referiu anteriormente, verifica-se nos hospitais portugueses uma manifesta heterogeneidade de procedimentos no uso *off-label* de medicamentos, que importa padronizar, quer no que respeita à intervenção das CFT e das CE hospitalares, quer no que respeita à obtenção do consentimento informado dos doentes.

Por regra, as CFT e as CE hospitalares devem pronunciar-se antecipadamente em todos os casos de uso *off-label* de medicamentos na sua instituição. No entanto, considerando as três situações de uso *off-label* identificadas na prática clínica em Portugal, justifica-se a adoção de abordagens e procedimentos diferenciados nestes domínios, conforme se apresenta em seguida.

A primeira situação (i), em que um dado medicamento é usado regularmente *off-label* em múltiplos doentes, numa determinada indicação terapêutica e em condições bem estabelecidas, envolve medicamentos que estão disponíveis no mercado há muito tempo, em muitos casos há várias dezenas de anos, existindo prova científica credível de suporte à sua utilização com segurança e efetividade nessas condições, embora tal não conste dos respetivos RCM. Na generalidade dos casos, o uso *off-label* destes medicamentos encontra-se consensualizado por especialistas e está previsto em *guidelines*/orientações terapêuticas nacionais e internacionais, integrando



frequentemente protocolos terapêuticos padronizados adotados nos estabelecimentos hospitalares.

Nestes casos, justifica-se que o uso *off-label* dos medicamentos e os protocolos terapêuticos que o prevejam, após prévia avaliação no plano técnico-científico por parte das CFT, incluindo sobre a pertinência da utilização *off-label*, e no plano ético pelas CES, recebam aprovação para utilização num dado estabelecimento hospitalar, em todos os doentes que cumpram os respetivos critérios clínicos, durante um período definido, procedendo-se a reavaliações periódicas a cada renovação dos mandatos das CFT e das CE e sempre que se justifique, tendo em atenção a evolução do conhecimento científico. Eticamente, há um dever de atualização permanente dos protocolos terapêuticos em geral, que, no caso do uso *off-label* de medicamentos, assume uma exigência acrescida.

No que respeita ao consentimento informado do doente, nestes casos justifica-se a adoção de um procedimento simplificado, em que o médico, no momento da prescrição, informa o doente ou o seu representante legal ou procurador de cuidados de saúde sobre a necessidade de recorrer ao uso *off-label* do medicamento e explica as vantagens e os eventuais riscos subjacentes, assegurando-se que a informação prestada foi compreendida e obtendo o respetivo consentimento informado, por regra oralmente, que regista no processo clínico do doente.

A segunda situação (ii) refere-se a usos *off-label* pontuais, em doentes específicos, de medicamentos disponíveis no mercado há vários anos. Por vezes, configura um novo uso *off-label* do medicamento, isto é, diferente do uso *off-label* habitualmente adotado na prática clínica, envolvendo novas indicações terapêuticas não aprovadas ou novas condições de utilização igualmente não aprovadas, nomeadamente no que respeita à dose, posologia ou faixa etária do doente. Embora deva existir sempre prova científica de suporte ao uso *off-label* de um medicamento, nestes casos, em regra, a mesma não é de nível tão elevado quanto a disponível para os medicamentos abrangidos na primeira situação. Quando se trata de um novo uso *off-label* do medicamento a complexidade é acrescida, já que, não raramente, não só é reduzida a prova do potencial benefício, como são escassos os dados decorrentes de farmacovigilância relativos à segurança.

Nestes casos, os pronunciamentos das CFT e das CE deverão também ter lugar antecipadamente ao uso *off-label* dos medicamentos, sendo a avaliação realizada caso a



caso, tendo em devida conta a prova científica disponível relativa à utilização *off-label* do medicamento em causa e a condição clínica do doente concreto, a quem se destina a terapêutica *off-label*. Perante situações de manifesta escassez de dados relativamente à segurança e/ou efetividade do uso *off-label* do medicamento, a ponderação ética assume especial importância. As respostas das CFT e das CE deverão ser dadas em tempo útil, idealmente não excedendo 48 horas.

A terceira situação (iii) engloba o uso *off-label*, em doentes específicos, de medicamentos inovadores ou, pelo menos, recentemente introduzidos no mercado, por exemplo, nos últimos 3 a 5 anos. De acordo com Vaz Carneiro e Costa⁴, somente é possível obter-se um perfil benefício/risco aceitável de um medicamento ao fim de um período de 3 a 5 anos de utilização regular na prática clínica. Nestes casos, a utilização *off-label* pode comportar uma complexidade significativa, decorrente da escassez de dados relativos à sua segurança e efetividade nas condições concretas do uso *off-label*, justificando-se, por isso, que seja sempre sujeita a um processo de aprovação prévia, caso a caso, no plano técnico-científico, pelas CFT, e no plano ético, pelas CE.

Sendo os medicamentos inovadores em regra dispendiosos, o seu uso *off-label* levanta questões adicionais, não negligenciáveis, que impõem a realização pelas CFT, não somente de uma avaliação farmacoterapêutica, tendo em vista determinar o valor terapêutico acrescentado em relação à terapêutica disponível no momento, como também de uma avaliação económica, visando determinar o correspondente perfil custo-efetividade. Este conjunto de questões assume particular relevância nos casos de medicamentos inovadores usados em doentes com patologias de especial gravidade, como o cancro, área em que correntemente são usados *off-label* medicamentos, muitas vezes biológicos, em níveis que podem atingir os 75%^{30,31}.

Em ambas as situações (ii) e (iii), as autorizações das CFT e das CE não dispensam, em caso algum, a obtenção do consentimento informado, escrito, dos doentes ou dos seus representantes legais.

A prescrição médica, em todas as situações (i), (ii) e (iii), deve indicar claramente que se trata de um uso *off-label*, ficando a informação igualmente registada no processo

³⁰ Kocs D, Fendrick AM. Effect of *off-label* use of oncology drugs on pharmaceutical costs: The rituximab experience. *Am J Manag Care*. 2003; 9:393-400.

³¹ 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.



clínico do doente. Aquando da validação da prescrição, o farmacêutico hospitalar deve ter em atenção a adequação da utilização *off-label* do medicamento e a sua conformidade com os protocolos aprovados pelas CFT e CE e em vigor no hospital [situação (i)] ou com autorizações específicas destas comissões para o doente em causa [situações (ii) e (iii)]. No momento da administração do medicamento, o profissional de saúde que o faz deverá ser conhecedor de que se trata de um uso *off-label*. Nos casos de medicamentos dispensados na farmácia hospitalar a doentes em ambulatório, no momento da dispensa, o farmacêutico deve informar devidamente o doente sobre a correta utilização do medicamento e assim contribuir para promover a segurança e a efetividade da terapêutica.

5.4 Uso *off-label* de medicamentos em ambulatório

Como se referiu anteriormente, a prescrição *off-label* em ambulatório, quer em unidades de cuidados de saúde primários, quer em consultórios médicos privados, não é antecedida por qualquer avaliação técnico-científica ou ética, como sucede a nível hospitalar pelas CFT e CE, não estando, por conseguinte, sujeita a qualquer processo de aprovação prévia.

Além disso, na prática clínica diária em ambulatório não é frequente a obtenção do consentimento informado dos doentes e também não é frequente o médico informar sobre a necessidade de recorrer à prescrição *off-label* do medicamento, nem explicar as vantagens e os eventuais riscos subjacentes.

De igual modo, no momento da dispensa do medicamento, torna-se difícil ao farmacêutico comunitário informar o doente sobre a utilização *off-label* do medicamento, dada a ausência de informação clínica na prescrição médica e a impossibilidade de o farmacêutico comunitário aceder aos dados clínicos do doente.

É, pois, evidente que existe um significativo espaço de melhoria no processo de uso *off-label* de medicamentos em ambulatório em Portugal. Os princípios anteriormente formulados para a avaliação prévia, quer técnico-científica, quer ética, a nível hospitalar, devem, no essencial, ser adotados também em ambulatório para cada uma das três tipologias de uso *off-label* anteriormente enunciadas. Para a operacionalização do processo neste domínio, as CFT e as CE das Administrações



Regionais de Saúde deverão assumir responsabilidades de avaliação prévia, a nível regional, garantindo-se assim a devida sustentação técnico-científica e ética à prescrição *off-label* de medicamentos em ambulatório.

No que respeita ao consentimento informado dos doentes, os princípios anteriormente enunciados para o uso *off-label* de medicamentos a nível hospitalar, para cada uma das tipologias (i), (ii) e (iii), devem ser também adotados em ambulatório, quer em unidades de cuidados de saúde primários, quer em consultórios médicos privados.

A prescrição médica realizada em ambulatório, em todas as situações (i), (ii) e (iii), deve também indicar claramente que se trata de um uso *off-label*, ficando a informação igualmente registada na informação clínica do doente.

Importa ainda garantir que, no momento da dispensa do medicamento prescrito *off-label*, o farmacêutico comunitário dispõe das condições necessárias para informar devidamente o doente ou o seu cuidador sobre a correta utilização do medicamento e assim contribuir para promover a segurança e a efetividade da terapêutica, nomeadamente acedendo à informação clínica relevante do doente.

5.5 Investigação clínica e uso *off-label* de medicamentos

Em matéria de uso *off-label* de medicamentos, a realização de investigação clínica visando a produção de provas de sustentação da segurança e da efetividade constitui um imperativo ético, em particular nos casos em que a evidência científica disponível é escassa.

Enquadram-se neste domínio os ensaios clínicos habitualmente designados “da iniciativa do investigador”, que, pela sua relevância, devem ser fortemente promovidos e incentivados, desde logo por parte das entidades financiadoras da investigação científica em Portugal, nomeadamente a Fundação para a Ciência e a Tecnologia. Importa também motivar os profissionais de saúde e os investigadores da área da saúde, bem como as suas instituições (universidades, hospitais, centros académicos clínicos), a estabelecerem parcerias visando promover continuamente o estreitamento da ligação da investigação científica com a prática clínica e, por conseguinte, a realização de investigação clínica. O Centro Compreensivo do Cancro, consórcio formado pelo Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E. e o Instituto de



Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto, constitui um excelente exemplo neste domínio.

Também a partilha da experiência clínica dos profissionais de saúde, em matéria de uso *off-label* de medicamentos, deve ser fortemente incentivada, nomeadamente promovendo-se nos estabelecimentos e serviços de saúde a cultura da sua apresentação em congressos e outras reuniões científicas e da publicação em revistas científicas com revisão por pares.

5.6 Indústria farmacêutica e uso *off-label* de medicamentos

Como se tem vindo a sublinhar, nos termos do sistema regulamentar vigente, somente o titular da AIM de um medicamento tem a possibilidade legal de requerer às agências reguladoras a adição de novas indicações terapêuticas ou novas condições de utilização, com base em ensaios clínicos, entretanto efetuados. No entanto, apesar de o poderem fazer, pelas razões anteriormente discutidas, os titulares das AIM raramente o fazem.

Torna-se, pois, necessário aperfeiçoar os incentivos já disponibilizados às companhias farmacêuticas na UE e noutras regiões, como os EUA, nomeadamente no domínio dos medicamentos pediátricos e dos medicamentos órfãos, bem como desenvolver novos incentivos, apelando também à responsabilidade social das companhias farmacêuticas, no sentido de as estimular a i) incluírem nos seus ensaios clínicos, pré e/ou pós-comercialização, populações de doentes habitualmente pouco abrangidas, como as diferentes subpopulações pediátricas, portadores de doenças raras, insuficientes renais, insuficientes hepáticos e doentes com a via oral comprometida, e a ii) estudarem para os seus medicamentos outras indicações terapêuticas e/ou outras condições de utilização que se justifiquem, diferentes das já aprovadas.

Em simultâneo, as companhias farmacêuticas devem ser fortemente desencorajadas de adotarem estratégias comerciais de segmentação do mercado, situações em que introduzem no mercado um novo medicamento, em regra mais dispendioso, em lugar de requererem às agências reguladoras a adição de novas



indicações terapêuticas ou novas condições de utilização à AIM de um medicamento já disponível no mercado.

6. USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS - ANÁLISE ÉTICO-JURÍDICA E DEONTOLÓGICA

6.1. valores éticos e enquadramento normativo

O uso *off-label* de medicamentos convoca imperativos éticos abrangentes e considerações que devem ser tidos em conta no sentido de uma regulamentação do licenciamento de medicamentos.

A saúde e respetivos tratamentos, quando necessários, são bens/direitos concedidos à pessoa e cada um tem o direito/dever de cuidar de modo responsável por eles. O doente é o agente principal na gestão da sua saúde. O médico é o ator numa relação de sinergia, uma vez que age sobre aquele que está doente no sentido de uma relação de colaboração. Há um encontro entre a confiança, de quem se encontra vulnerável pela doença de que padece, e o poder, de quem tem a capacidade de ajudar, de curar e/ou cuidar.

Decorrente do respeito pela pessoa e pela integralidade dos cuidados, a Constituição da República Portuguesa consagra, no artigo 64.º: *“Todos têm direito à proteção da saúde e o dever de a defender e promover”*. O n.º 3 prevê que, para assegurar o direito de proteção à saúde, cumpre prioritariamente ao Estado: “e) Disciplinar e controlar a produção, a distribuição, a comercialização e o uso dos produtos químicos, biológicos e farmacêuticos e outros meios de tratamento e diagnóstico”³².

³² A densificar e a reforçar esta ideia, encontramos a Lei n.º 15/2014, de 21 de março e a Lei de Bases da Saúde (Lei n.º 95/2019, de 4 de setembro. A primeira, que consolida a legislação em matéria de direitos e deveres do utente dos serviços de saúde, no seu artigo 4.º (Adequação da prestação dos cuidados de saúde) afirma: “2 - O utente dos serviços de saúde tem direito à prestação dos cuidados de saúde mais adequados e tecnicamente mais corretos.”. Por sua vez, a LSB, na sua Base 2, afirma que: “Todos têm direito a: b) A aceder aos cuidados de saúde adequados à sua situação, com prontidão e no tempo considerado clinicamente aceitável, de forma digna, de acordo com a melhor evidência científica disponível e seguindo as boas práticas de qualidade e segurança em saúde.”.



A nível europeu, a *Convenção Sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina*³³ prevê no artigo 4.º Obrigações profissionais e regras de conduta: “Qualquer intervenção na área da saúde, incluindo a investigação, deve ser efetuada na observância das normas e obrigações profissionais, bem como das regras de conduta aplicáveis ao caso concreto.”

Todo o panorama jurídico nacional e internacional reforça e aponta no sentido de o ser humano ter o direito a um tratamento conforme às *boas práticas médicas* e com *observância das normas e obrigações profissionais*, designadamente “de acordo com a melhor evidência científica disponível e seguindo as boas práticas de qualidade e segurança em saúde”, invocando que a saúde resulta de um equilíbrio dinâmico, entre as suas várias dimensões: orgânica, psíquica e mental, ecológico-social, na consideração holística da pessoa exigida pela sua perspetivação ética. Quando este equilíbrio sofre um desajuste, estamos perante uma situação de doença que altera a estabilidade do organismo humano e que urge tratar. A natureza da ação de tratar, de curar ou cuidar, é iminentemente ética.

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, que aprova o Estatuto do Medicamento, a regra geral segue o princípio do uso racional do medicamento e do uso do medicamento nos termos previstos na lei (em sentido amplo). Na *prescrição de medicamentos*, o respeito pela AIM³⁴ e o RCM configura a observância das *leges artis*, em sentido rigoroso. Assim, o médico deve prescrever em conformidade com a AIM e o RCM, que contém a informação relevante do medicamento e resulta do processo de avaliação do mesmo pelas autoridades competentes, designadamente pelo Infarmed. É a partir do RCM que é redigido, em linguagem mais simples e dirigida ao público, o Folheto Informativo (vulgarmente designado por ‘bula’) que acompanha os medicamentos e que também é previamente aprovado pelas autoridades competentes. O RCM é, pois, a base da informação para os profissionais de saúde, indispensável a

³³ A Convenção para a Proteção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano Face Às Aplicações da Biologia e da Medicina do Conselho da Europa, aprovada para ratificação pela Resolução da Assembleia da República n.º 1/2001, de 03/01; ratificada pelo Decreto do Presidente da República n.º 1/2001, de 03/01

³⁴ De acordo com o artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, “A decisão de autorização de introdução no mercado para um medicamento deve assentar exclusivamente em critérios científicos objetivos de qualidade, segurança e eficácia terapêuticas do medicamento em questão, tendo como objetivo essencial a proteção da saúde pública, independentemente de quaisquer considerações de carácter económico ou outro.”



uma utilização segura e eficaz do medicamento, uma vez que o processo de aprovação de um medicamento para uso clínico obriga à prova inequívoca da sua segurança e eficácia, com base na análise dos resultados dos ensaios clínicos obrigatórios, nos quais assentará a determinação das suas indicações e condições de utilização.

Mas a prática médica quotidiana impõe muitas vezes outras soluções, como se verificou aquando da pandemia de COVID 19 e a urgência de intervir, desencadeando medidas para o tratamento da COVID19, já referidas ao longo deste relatório. Na verdade, em face do caso e do doente em concreto e apoiado nas provas clínicas exibidas por múltiplos medicamentos sem indicação terapêutica aprovada para aquela patologia, naquela dosagem ou naquela população específicas, mas que, no decurso do seu uso regular e rotineiro, tenham evidenciado segurança e eficácia em casos similares³⁵, quando o médico entende, ainda assim, que a sua prescrição é adequada e desejável, estamos perante a denominada prescrição *off-label*. Esta resulta de princípios deontológicos do médico, tendo por base a sua liberdade de escolha de meios terapêuticos. Contudo, esta não pode ser absoluta nem sem fundamento, mas deverá estar sempre em harmonia com o princípio da beneficência, no melhor interesse do paciente. Por outro lado, o dever de informação deve ser entendido como um imperativo ético e jurídico do médico, que assume igualmente a responsabilidade de garantir a compreensão da pessoa quanto às premissas da prescrição. Destaca-se, pois, o princípio do respeito pela autonomia, promovendo uma atitude ativa que restitui ao outro a sua identidade pessoal, a sua liberdade e integridade, na sua dimensão psicológica e corporal.

6.2 A prescrição *off-label* na prática clínica

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* - ambos consagrados no artigo 7.º do Código Deontológico da

³⁵ A evidência clínica (prova) resulta na maior parte dos casos dos efeitos laterais positivos de um determinado princípio ativo que vão sendo agregados, médico a médico e serviço a serviço, muitas vezes apresentados em reuniões científicas e por vezes incluídos na chamada investigação de iniciativa do médico ou do serviço. No que diz respeito aos princípios bioéticos encontramos imperativos éticos de não maleficência e a justiça a orientar esta ação.



Ordem dos Médicos³⁶ e reforçado pelo artigo 10º do Regulamento de Deontologia Médica³⁷.

O primado da intervenção em saúde deve ter como foco principal a beneficência do paciente, mantendo e/ou restaurando, sempre que possível, a sua autonomia. Os riscos que a prescrição de medicamentos *off-label* pode trazer devem sempre ir ao encontro do cumprimento dos deveres éticos do médico. O médico tem a obrigação de revelar ao doente, de forma transparente, que pretende prescrever um medicamento que foi aprovado em condições diferentes das preconizadas (RCM) pelas entidades reguladoras do medicamento. Em casos em que o uso *off-label* não seja padronizado/estabelecido e adequadamente comprovado, deve ser fornecido ao doente o formulário de consentimento informado a assinar de forma livre após a explicação da informação que consta no documento, e confirmando a compreensão adequada das premissas propostas. Devem ainda ser indicados os resultados terapêuticos expectáveis com uma relação benefício/risco claramente favorável para o paciente, bem como informado que não existem no mercado alternativas terapêuticas aprovadas que sejam eficazes para o caso clínico em causa. Uma importante exigência ética é que todos os cidadãos e todos os grupos de doentes, independentemente da sua condição de saúde, de educação, de idade, género ou sexo, respeitando o princípio da igualdade e da não discriminação, devam ter acesso a medicamentos eficazes e seguros, suportados por prova científica suficiente. No caso do uso de medicamentos *off-label*, a situação pode ser extrapolada, tendo sempre em consideração que o seu uso deve ser excepcional e devidamente fundamentado.

Os doentes com prescrição de medicamentos *off-label* devem ser alvo de uma farmacovigilância ativa. Como melhor se explicará infra, em alguns casos, a prescrição *off-label* deve merecer um procedimento que passa pela análise pelas comissões de farmácia e terapêutica e pelas comissões de ética da instituição.

³⁶ 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 (...) - Regulamento de Deontologia Médica n.º 707/2016, de 21 de julho, Diário da República 2.ª Série.

³⁷ Nos termos do artigo 10.º do Regulamento de Deontologia Médica (Regulamento 797/2016, de 21 de julho), o médico deve abster-se de quaisquer atos que não estejam de acordo com as *leges artis*, em obediência a princípios não só jurídicos como também éticos. Porém, a mesma norma prevê duas exceções: i) aceita-se 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."; ii) excetua-se ainda "os atos que se integram em protocolos de investigação, cumpridas as regras que condicionam a experimentação em e com pessoas humanas." que devem ser devidamente fundamentadas e devem carecer de um controlo procedimental justo. Deve, pois, haver uma necessidade fundamentada que justifique o recurso a este tipo de prescrição.



6.3. Responsabilidade dos farmacêuticos

O farmacêutico, em regra, deve abster-se de dispensar um medicamento para fins não previstos no RCM. Assim, pode haver responsabilidade civil, penal, disciplinar e ética por falta de informação aquando da dispensa do medicamento.

Por outro lado, a prescrição medicamentosa é competência do médico e no âmbito dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) reconhece-se um espaço de liberdade e autodeterminação da pessoa no acesso aos medicamentos. A liberdade, porém, deve ser enquadrada num contexto de *literacia para a saúde*³⁸, no âmbito da qual o farmacêutico tem um papel da máxima importância.

Assim, se o farmacêutico deteta que o medicamento que está a dispensar ao doente não se enquadra no RCM do medicamento, tem o dever jurídico de informar o doente desse facto e dos riscos que tal toma acarreta, apesar de ter sido prescrito por um médico.

A metodologia da comunicação obedece a critérios deontológicos.³⁹ Assim, nesta relação triangular farmacêutico-doente-médico, os deveres de informação que cabem ao farmacêutico têm por base o artigo 75.º, al. h) do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos (Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro), que prevê:

- integram o conteúdo do ato farmacêutico as atividades de: “informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização”.

³⁸ Segundo Base 12 da Lei de Bases da saúde - Literacia para a saúde: 1. O Estado promove a literacia para a saúde, permitindo às pessoas compreender, aceder e utilizar melhor a informação sobre saúde, de modo a decidirem de forma consciente e informada. 2. A literacia para a saúde deve estar sempre presente nas decisões e intervenções em saúde pública, impondo a articulação com outras áreas governamentais, em particular a da educação, do trabalho, da solidariedade social e do ambiente, com as autarquias e com os organismos e entidades do setor público, privado e social.

³⁹ Cf. André Dias Pereira, “O Empoderamento do Cidadão e o Reforço do Papel do Farmacêutico no Âmbito dos Deveres de Informação na Dispensa de Medicamento”, in PEREIRA, André Dias/ PITA, João Rui, Direito da Farmácia e do Medicamento, 2022, pp. 409 ss. DOI: www.centrodedireitobiomedico.org/sites/10.47907/livro/2022/Direito_da_Farmácia/Cap11



O farmacêutico tem deveres de natureza técnico-científica, mas, principalmente, tem obrigações de prestar informações e obter o consentimento do doente, em ordem a promover a autodeterminação dos cidadãos nos cuidados de saúde.

No caso de *medicamentos sujeitos a receita médica* (MSRM), que hoje é feita por Denominação Comum Internacional (DCI)⁴⁰, na medida em que a prescrição é um ato médico, impõe-se o dever de cooperação com os médicos e o acompanhamento terapêutico do doente (a que se chama na literatura internacional o “*fail-safe*” step). Neste sentido, foi aprovada a *Declaração de Telavive da Associação Médica Mundial Sobre as Relações Profissionais entre Médicos e Farmacêuticos na Terapia Medicamentosa*.⁴¹

No caso de MNSRM (Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica), se for evidente para o farmacêutico que o doente lhe está a solicitar um medicamento para uma determinada indicação terapêutica, anunciando-lhe que o vai usar para outra diferente, o farmacêutico tem deveres de informação face ao cidadão.

A falta de informação referente à dosagem adequada, o risco de efeitos adversos e a ausência de dados provenientes de ensaios clínicos, são os principais motivos de preocupação apontados pelos farmacêuticos aquando da dispensa de medicamentos para uso *off-label*. O papel do farmacêutico reveste-se de grande importância no domínio do respeito pelos direitos dos doentes, sobretudo no que concerne ao *esclarecimento terapêutico* destes. A intensidade do nível de responsabilidade na atividade farmacêutica varia consoante a atuação esteja vinculada a um ato médico (MSRM) ou não (MNSRM).

No entanto, em qualquer caso, a prestação de informação pelo farmacêutico tem particular relevância, seja para alertar sobre a existência de outros medicamentos com a

⁴⁰ A prescrição de medicamentos por DCI garante um elevado nível da transparência na prescrição médica, quer na possibilidade de os doentes efetuarem uma escolha livre entre medicamentos equivalentes, tendo em conta a informação sobre o preço. Relativamente à prescrição por DCI (Denominação Comum Internacional), a Lei n.º 11/2012, de 8 de março, que altera o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto – Estatuto do Medicamento, prevê no artigo 120.º-A (Dispensa de medicamentos): 1 – No ato de dispensa do medicamento, o farmacêutico, ou o seu colaborador devidamente habilitado, deve informar o doente da existência dos medicamentos disponíveis na farmácia com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem do medicamento prescrito, bem como sobre aqueles que são comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde e o que tem o preço mais baixo disponível no mercado. (...) 3 – O doente tem direito a optar por qualquer medicamento que contenha a mesma denominação comum internacional da substância ativa, forma farmacêutica e dosagem do medicamento constante da prescrição médica, salvo nos casos (...).

⁴¹ Adotada pela 51ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial, em Telavive, Israel, em outubro de 1999.



mesma composição, seja para clarificar o caminho a ser tomado rumo à promoção da saúde do doente.

6.4. O direito comparado: incentivos à diminuição de prescrição *off-label*

O uso *off-label* de medicamentos deve ser um fenómeno controlado pelas entidades reguladoras do medicamento, de modo a evitar eventuais efeitos nocivos que constituam risco para a saúde dos doentes, instigando a um uso racional deste mecanismo. Entre estas medidas, encontra-se, no âmbito do Direito comparado⁴²:

- Na França e na Hungria os prescritores ou suas organizações precisam de pedir autorização para prescreverem um medicamento *off-label*, através de “autorizações de utilização excepcional”.
- A Grã-Bretanha introduziu, em 2013, o *General Medical Council Guidance* (Boas práticas na prescrição e gestão de medicamentos e dispositivos médicos) para apoiar as escolhas dos prescritores.
- Na Holanda, a prescrição *off-label* de um medicamento só é permitida se o órgão profissional competente tiver desenvolvido protocolos ou padrões profissionais em relação a esse uso *off-label* específico.

Deve-se mencionar algumas opções que satisfaçam as necessidades atinentes a este tipo de prescrição. Assim, o referido estudo da Comissão da Europeia⁴³ sugere “medidas suaves” (“*soft approaches*”) com recurso a orientações e reunindo provas práticas sobre o uso *off-label* que podem representar a ferramenta mais adequada para encontrar uma visão harmonizada sobre esta utilização. O estudo também identificou a possibilidade de serem consideradas outras provas além das geradas pela e na indústria para apoiar indicações *off-label*. Em terceiro lugar, pode ser estabelecida, junto da indústria farmacêutica, uma melhor estrutura de incentivos para encorajar o registo de novas indicações, posologia ou formulações para produtos existentes. Ou seja, promover novas AIM, assim evitando o excessivo recurso à prescrição *off-label*, designadamente quando já há conhecimento científico consolidado que o justifica.

⁴² Cf. Study On *Off-Label Use Of Medicinal Products In The European Union*, 2017.
https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/stamp6_off_label_use_background_0.pdf

⁴³ Cf. Study On *Off-Label Use Of Medicinal Products In The European Union*, 2017.
https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/stamp6_off_label_use_background_0.pdf



6.5 Uso *off-label* de medicamentos: proposta de procedimentos

A questão do uso de medicamentos *off-label* suscita, pois, obviamente, problemas de natureza ética como seja a segurança dos doentes, o benefício produzido pelos novos medicamentos, para grupos específicos, a responsabilidade particular dos médicos e demais profissionais de saúde que utilizam e prescrevem estes medicamentos, ou ainda questões de justiça e equidade relativamente ao acesso dos doentes a medicamentos seguros e eficazes.

Posto isto, propõe-se como requisitos urgentes:

- Elaboração de uma listagem pública e de fácil acesso dos medicamentos usualmente utilizados em situações *off-label*, apoiada por provas científicas e validada pelas entidades competentes;
- Disponibilização dos critérios de uso *off-label* dos medicamentos de utilização frequente, avaliados e aprovados pelos peritos e organismos competentes;
- Harmonização destas listagens no espaço europeu através de validação pela EMA;
- Estabelecimento e regulamentação de um seguro de responsabilidade civil, como no caso dos ensaios clínicos, para compensar os danos decorrentes de eventuais efeitos adversos decorrentes do uso *off-label*;
- Regulamentação específica para o uso de medicamentos *off-label* em grupos com diferentes tipos/situações de vulnerabilidade (p. ex., doentes pediátricos, grávidas, doentes do foro psiquiátrico, cardíacos, oncológicos, com doenças raras).

7. AS RESPOSTAS INSTITUCIONAIS

7.1. A orientação do Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

O Infarmed - na sua qualidade de entidade responsável pela concessão em Portugal de AIM para os medicamentos de uso humano - emitiu a Circular Informativa n.º 184/CD do Infarmed, de 12-11-2010, que afirma o seguinte:



“As indicações terapêuticas constantes nos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) foram objeto de apreciação e aprovação por parte destas entidades e refletem os dados apresentados aquando do processo de avaliação do medicamento. Assim, reforça-se o seguinte:

- (1) Não compete ao Infarmed pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM.*
- (2) A utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações 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 seu doente.*
- (3) É competência das comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição, pronunciarem-se sobre a correcção da terapêutica prescrita aos doentes.”.*

Assim, a decisão de utilização de um medicamento fora do âmbito em que foi aprovado (indicações terapêuticas, posologia ou outras), por se entender que se adequa a uma dada indicação terapêutica, face ao caso particular de um doente é *da exclusiva responsabilidade do médico prescriptor*. Não compete ao Infarmed, nestes casos, autorizar essa utilização, uma vez que o medicamento apenas foi avaliado e autorizado nas condições constantes do RCM aprovado.

7.2. O Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias da Saúde

Por seu turno, ainda no âmbito do Infarmed, compete ao Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias da Saúde (SiNATS), averiguar as condições de comparticipação de medicamentos por referência ao preço de venda ao público e proceder à avaliação prévia de medicamentos⁴⁴. Daqui resulta que os medicamentos sujeitos as avaliações prévias não podem ser utilizadas por hospitais do SNS em indicações e outras condições que não estejam refletidas no respetivo contrato (artigo 25.º/11).⁴⁵ A comparticipação do SNS no preço do medicamento pode ser retirada caso

⁴⁴ Conforme o art. 14.º/1 a) e art. 25.º do DL n.º 97/2015, de 1 de junho.

⁴⁵ Com as seguintes exceções também previstas no artigo 25.º do DL n.º 97/2015, de 01 de junho: 12 - casos de *autorização de utilização excecional de medicamentos*, nos termos previstos na alínea c) do n.º 1 do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 13 - Desde a data de concessão de autorização de introdução no mercado e durante o prazo legalmente previsto para o procedimento de avaliação



existam dados que indiciem o seu uso fora das indicações em que foi reconhecido o preenchimento das condições de comparticipação (artigo 15.º/1c).

7.3. Ordem dos Médicos

No âmbito da Ordem dos Médicos (OM) verificamos que já houve pareceres relativos à utilização *off-label* de medicamentos. Encontramos um Parecer de 2018, emitido pelo Colégio de Pediatria da OM, sobre o uso de metilfenidato em crianças com idade inferior a 6 anos⁴⁶. Em 2019, foi emitido pelo Colégio de Dermatologia um Parecer sobre um medicamento inovador para a dermatite atópica⁴⁷. Destes Pareceres resulta a legitimidade do uso *off-label* dos medicamentos indicados, verificados certos pressupostos e *remete para o médico individual a responsabilidade pela decisão de prescrever ou não prescrever certo medicamento*. Afirma-se no primeiro Parecer: “A Ordem dos Médicos não emite pareceres genéricos sobre indicações de utilização de fármacos.” No segundo reforça-se: “A defesa de um acesso universal, justo e equitativo dos doentes a qualquer tratamento cuja utilidade e segurança foi firmada sob o ponto de vista científico, é o dever ético de *qualquer médico dermatologista, sobre o qual*

prévia, a cedência dos medicamentos objeto da *autorização de utilização excecional* prevista no número anterior é efetuada ao abrigo de Programa de Acesso Precoce a Medicamentos, nos termos previstos no regulamento aprovado pelo conselho diretivo do Infarmed, I.P. 14 - A autorização de utilização excecional de medicamentos referida nos números anteriores deve ser apresentada mediante requerimento fundamentado da instituição ou serviço, nomeadamente quando se verifique a ausência de alternativa terapêutica em que o doente corra risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves.

⁴⁶ <https://ordemdosmedicos.pt/metilfenidato-em-criancas-com-idade-inferior-a-6-anos-parecer-do-colegio-de-pediatria/> Neste Parecer afirma-se: “As indicações de utilização dos medicamentos são aprovadas pelas entidades reguladoras (Europeia - EMA e nacional - Infarmed) mediante proposta devidamente fundamentada pela indústria, através de estudos clínicos rigorosamente controlados e documentados. Ora, a indústria apenas promove os estudos que lhe interessam de acordo com os seus objetivos estratégicos e comerciais. Isso não significa que determinado fármaco não possa ser eficaz noutro contexto, mas tão só que não foi promovido o estudo de eficácia e segurança nem submetido às entidades reguladoras. Isso é verdade com numerosos fármacos usados na prática diária, nomeadamente em Pediatria por simples estratégia comercial. Todavia, muitos desses fármacos são essenciais para tratamento da população infantil e juvenil, no âmbito do conceito “*off-label*” em que se promove extrapolação clínica a partir dos resultados noutros grupos populacionais ou de publicações de pequenas séries que revelam perfil de benefício e segurança suficientemente úteis para os doentes. Sempre que o uso ocorra fora das indicações habituais deve promover-se a aprovação fundamentada da Comissão de Ética da instituição (quando a prescrição ocorre em instituição pública) e obter-se o consentimento informado dos doentes ou dos seus cuidadores. A Ordem dos Médicos não emite pareceres genéricos sobre indicações de utilização de fármacos.”

⁴⁷ <https://ordemdosmedicos.pt/parecer-sobre-medicamento-inovador-para-dermatite-atopica-posicao-da-adermap/>



*impende a responsabilidade clínica de avaliar, tratar e seguir um doente que sofre de dermatite atópica moderada a grave.*⁴⁸.

7.4. Tribunal de Justiça da União Europeia (TJUE) - Acórdão de 21.11.2018 (processo C-29/17)

O Tribunal de Justiça da União Europeia (TJUE) proferiu o Acórdão de 21.11.2018 (processo C-29/17), com extrema relevância no domínio da prescrição *off-label*. Esta decisão é considerada uma rutura na política regulamentar em geral na União Europeia, na medida em que o Tribunal validou a legislação italiana que autoriza a possibilidade de, na lista oficial de medicamentos comparticipados pelo Estado, poder constar para uma determinada indicação terapêutica um medicamento que não está aprovado para essa mesma indicação terapêutica.

Decidiu o TJUE que o artigo 6.º da Diretiva 2012/83, conforme alterada pela Diretiva 2012/26, deve ser interpretado no sentido de que não se opõe a medidas nacionais, como as que estão em causa no processo principal, que definem as condições em que o medicamento Avastin® pode ser *reacondicionado* para efeitos da sua utilização no tratamento em indicações oftalmológicas não abrangidas pela respetiva AIM⁴⁹.

7.5. O Papel da Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica beneficia do facto de não assumir a responsabilidade legal em situações de utilização *off-label* de um seu medicamento. Responde, tão-somente, por qualquer problema que possa resultar da utilização do seu produto em

⁴⁸ Nesta mesma senda, a Ordem dos Médicos divulga também, sob a chancela de “Escolhas criteriosas em Saúde”, recomendações, algumas das quais se relacionam com a prescrição *off-label* de medicamentos. Ver, por exemplo, “Antipsicóticos para o tratamento da insónia primária em qualquer grupo etário” (<https://ordemdosmedicos.pt/antipsicoticos-para-o-tratamento-da-insonia-primaria-em-qualquer-grupo-etario/>), “Fármacos antipsicóticos como tratamento de primeira linha para a insónia”, (<https://ordemdosmedicos.pt/farmacos-antipsicoticos-como-tratamento-de-primeira-linha-para-a-insonia/>), “Fármacos antipsicóticos em associação” (<https://ordemdosmedicos.pt/farmacos-antipsicoticos-em-associao/>), “Psicostimulantes como primeira linha para os problemas de comportamento agressivos ou disruptivos”, (<https://ordemdosmedicos.pt/psicostimulantes-como-primeira-linha-para-os-problemas-de-comportamento-agressivos-ou-disruptivos/>), “Prescrição racional de semaglutido - Posição do Colégio de Farmacologia Clínica”, (<https://ordemdosmedicos.pt/prescricao-racional-de-semaglutido-posicao-do-colegio-de-farmacologia-clinica/>).

⁴⁹ Cf. Catarina Pereira da Silva, “Uso E Prescrição Off-Label”, *Revista Jurídica Luso-Brasileira*, Ano 8 (2022), n.º 2 - https://www.cidp.pt/revistas/rjlb/2022/2/2022_02_1595_1634.pdf



indicações que hajam merecido a autorização das autoridades competentes e que, portanto, constem do respetivo RCM.

A indústria farmacêutica responde por *defeitos de informação* – para efeitos de responsabilidade civil objetiva por produtos defeituosos⁵⁰.

A indústria farmacêutica *não pode fazer qualquer tipo de publicidade* a uma utilização *off-label* do seu medicamento, independentemente da experiência e das provas clínicas que sobre o mesmo existam. Ao invés, apenas pode promover um medicamento para a indicação aprovada, sendo totalmente ilegal sugerir ou promover direta ou indiretamente a sua utilização para outras indicações, noutras dosagens ou para outras populações de doentes. A promoção, divulgação, informação e publicidade de medicamentos são matérias estritamente regulamentadas pelas várias legislações, em particular as europeias, dado serem consideradas poderosas formas de influenciar o consumo de medicamentos, não apenas pelos médicos, mas também pelo público em geral⁵¹.

Para que possa juntar novas indicações às inicialmente aprovadas, a indústria farmacêutica está obrigada a promover os necessários ensaios clínicos. Considera-se que a indústria não faz ensaios clínicos de medicamentos para pedir a alteração da AIM, incluindo novas indicações terapêuticas e/ou novas condições de utilização do medicamento, em grande medida porque a investigação clínica é muito cara e também porque já domina o mercado através da prescrição *off-label*, como se escreveu na parte inicial deste documento.

Tudo isto deixa o médico individual numa situação de risco elevado, protegendo juridicamente a indústria. A criação de mecanismos para colmatar esta falha seria eticamente louvável.

⁵⁰ Nos termos do Decreto-Lei n.º 383/89, de 6 de novembro, que transpõe para o direito português a Diretiva n.º 85/374/CEE, em matéria de responsabilidade decorrente de produtos defeituosos.

⁵¹ Cf. Vera Lúcia Raposo, "Enquadramento jurídico da promoção *off-label* (Prescrição e Uso Off-Label de Medicamentos)", *Lex Medicinæ - Revista Portuguesa de Direito da saúde*, Vol. 2014 (2014), No. 21, 35-75. Estas preocupações têm dado azo a vários processos judiciais e ao dispêndio de elevadas quantias em políticas de desincentivo da promoção *off-label*. A dificuldade reside por vezes em distinguir a divulgação de informação da promoção *off-label*. Entre as práticas classificadas de promoção *off-label* contam-se a distribuição aos prescritores de amostras e de incentivos financeiros para que estes prescrevam o fármaco para além do respetivo RCM, sessões de esclarecimento aos pacientes sobre como garantir que os seguros de saúde irão efetivamente cobrir o custo de um uso *off-label*, ou ainda o acesso a dados clínicos confidenciais com vista a identificar potenciais pacientes de usos *off-label*.



7.5.1. Incentivos à realização de ensaios clínicos com vista à obtenção de novas Autorizações de Introdução no Mercado

Tem-se entendido que a autoridade regulamentar *não pode obrigar a indústria a uma alteração da AIM anteriormente concedida*. Tem-se entendido igualmente que apenas se podem *criar incentivos*. A existência de uma AIM depende exclusivamente da vontade dos seus titulares. O que se impõe é criar estratégias para encorajar os titulares das AIM solicitar a alteração à AIM. Tem sido esse o caminho percorrido pelas instituições europeias, que concedem proteções adicionais (exclusividade de dados⁵² e proteção de mercado⁵³) ao titular do medicamento, em alguns casos.

Assim, destaca-se:

- O Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos *medicamentos órfãos*, que, entre outros benefícios, poderá conferir uma *garantia de exclusividade de mercado durante 10 anos*⁵⁴;
- O Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, relativo a *medicamentos para uso pediátrico* (que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004), poderá conferir *uma proteção adicional de seis meses do certificado complementar de proteção*⁵⁵;

⁵² Exclusividade de dados - período durante o qual um requerente não pode basear-se nos dados em apoio de outra autorização de introdução no mercado para efeitos de apresentação de um pedido, obtenção de autorização de introdução no mercado ou colocação do produto no mercado, ou seja: medicamentos genéricos, híbridos, biossimilares não podem ser avaliados pela Agência.

⁵³ Proteção de mercado - período durante o qual um medicamento genérico, híbrido ou biossimilar não pode ser colocado no mercado, mesmo que o medicamento já tenha recebido uma AIM.

⁵⁴ Os incentivos passam por: i) assistência ao desenvolvimento do medicamento (subsídios da UE para a investigação); ii) assistência protocolar e aconselhamento científico; iii) Redução de taxas; iv) proteção contra a concorrência no mercado uma vez que o medicamento é autorizado com garantia de exclusividade de mercado durante 10 anos; v) facilidade de acesso ao procedimento centralizado.

Segundo José Luís Freitas Marinho, *Doenças Raras e Medicamentos Órfãos*, Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2016: "os incentivos incluem subsídios, créditos fiscais, isenção de taxas de utilização, e períodos longos de exclusividade de mercado. Esses incentivos têm levado ao crescimento do número de medicamentos órfãos uma vez que ajudam a reduzir os custos de desenvolvimento e os tempos de revisão, e facilitam a comunicação mais frequente e precoce com as agências reguladoras, acelerando a comercialização de medicamentos e produtos biológicos que têm o potencial de transformar as vidas das pessoas que sofrem com doenças raras." https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5808/1/PPG_19721.pdf

⁵⁵ Cf. o estudo de Cátia Soares Ferreira de Carvalho, *Oncologia Pediátrica: Impacto Regulamentar no desenvolvimento de fármacos antineoplásicos*, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, 2016 - https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/40866/1/M_Catia%20Carvalho.pdf Segundo este estudo,



- ○ **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 de uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, prevê um ano adicional de proteção de mercado**” se, durante os primeiros oito anos daqueles 10, o titular da autorização de introdução no mercado tiver obtido uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas que, durante a avaliação científica anterior à sua autorização, sejam consideradas portadoras de um benefício clínico importante relativamente às terapias existentes⁵⁶;
- A Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, (na sua versão atual), no seu artigo 10.º, n.º 5 da prevê “Para além do disposto no n.º 1, quando for apresentado um pedido para uma nova indicação de uma substância bem estabelecida, será concedido um período de um ano de exclusividade dos dados, desde que tenham sido realizados ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à nova indicação.”

Estes mecanismos legais e regulamentares têm vindo a favorecer a realização de novos ensaios clínicos e a obtenção de alteração da AIM anteriormente concedida, o que é eticamente de louvar.

“mais de 80% dos fármacos usados para tratar crianças com cancro não detêm informações e dados que suportem o seu uso pediátrico no respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM) e, portanto, constituem utilizações *off-label*.”

O Regulamento Pediátrico consubstancia legislação comunitária que prescreve para a indústria farmacêutica o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico através de um sistema de obrigações, recompensas e incentivos, os quais são necessários para alcançar os objetivos plasmados no diploma. O seu âmbito de aplicação abrange os medicamentos em fase de desenvolvimento, e ainda sem autorização, e os medicamentos autorizados, quer ainda se encontrem, ou não, protegidos por direitos de propriedade intelectual. No fundo, aplica-se a todos os medicamentos direcionados para a população pediátrica, levando a que, atualmente, o desenvolvimento de medicamentos para a pediatria seja uma regra obrigatória.

Uma das recompensas consiste em que o titular da patente ou do certificado complementar de proteção (CCP) poderá beneficiar de uma prorrogação da validade do CCP por um período suplementar de 6 meses, nos casos previstos neste Regulamento.

⁵⁶ Artigo 14, n.º 11. Sem prejuízo da legislação relativa à proteção da propriedade industrial e comercial, os medicamentos para uso humano autorizados em conformidade com as disposições do presente regulamento beneficiam de um período de 8 anos de proteção dos dados e de um período de 10 anos de proteção da comercialização; este último será prorrogado até um máximo de 11 anos se, durante os primeiros oito anos daqueles 10, o titular da autorização de introdução no mercado tiver obtido uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas que, durante a avaliação científica anterior à sua autorização, sejam consideradas portadoras de um benefício clínico importante relativamente às terapias existentes.



8. PROCEDIMENTO ADEQUADO PARA A PRESCRIÇÃO OFF-LABEL NO CASO DE MEDICAMENTOS INOVADORES E/ OU COM GRAVES RISCOS PARA O DOENTE

8.1. Requisitos gerais

Como vimos no ponto 3, devem ser distinguidas diferentes situações:

- i) um medicamento presente no mercado há vários anos é pontualmente usado *off-label* no tratamento de doentes específicos, podendo, por vezes, configurar um uso *off-label* novo, envolvendo uma nova indicação terapêutica não aprovada ou novas condições de utilização igualmente não aprovadas;
- ii) um medicamento inovador, aprovado recentemente, é usado *off-label* em doentes específicos.

Assim, no caso de usos *off-label* previstos em ii. e iii. justifica-se o *Parecer prévio* da CFT e da CES. É essa a prática em alguns hospitais portugueses, tal como se analisou no ponto 3.

O princípio da precaução nos avanços terapêuticos tem relevo metodológico, na medida em que uma intervenção que se desvie dos padrões (*standards*), designadamente a utilização *off-label* de medicamentos, no âmbito das inovações terapêuticas e da experimentação humana deve ser fundamentada, carecendo de um controle procedimental justo.

8.2. A Comissão de Farmácia e Terapêutica apresenta um Parecer à Comissão de Ética (CE)

O Despacho n.º 2325/2017 do Gabinete do Ministro da Saúde⁵⁷ determina a missão e aprova o regulamento das CFT das entidades de natureza hospitalar do setor público⁵⁸. Ora a Comissão de Farmácia e Terapêutica deve pronunciar-se sobre a

⁵⁷ Despacho n.º 2325/2017 - Diário da República n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17.

⁵⁸ Artigo 3.º (Competências) À CFT local compete:

a) Atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos;



utilização *off-label* de medicamentos inovadores, bem como no caso de medicamentos com graves riscos para o doente.

Por outro lado, é fundamental que os protocolos de utilização *off-label* de medicamentos sejam revistos, com uma periodicidade adequada, pela própria CFT, por exemplo de 3 em 3 anos. Após a aprovação por parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica deverá ser consultada a Comissão de Ética para a Saúde.

8.3. A convocação da Comissão de Ética é pertinente e tem fundamento na Lei

O Decreto-lei n.º 80/2018, de 15 de outubro (Estabelece os princípios e regras aplicáveis às comissões de ética que funcionam nas instituições de saúde, nas instituições de ensino superior e em centros de investigação biomédica que desenvolvam investigação clínica) prevê as competências das CE. Entre estas, o artigo 3.º, n.º 1 estabelece serem “competências gerais das comissões de ética:

- “a) Zelar, no âmbito do funcionamento da respetiva instituição, pela observância de padrões de ética, salvaguardando o princípio da dignidade e integridade da pessoa humana; (...)
- e) Assessorar, numa perspetiva ética, a tomada de decisões de saúde, organizativas e institucionais;
- f) Elaborar orientações e recomendações nos casos e nas situações que gerem ou possam gerar conflitos éticos colocados pela prática clínica; (...)”

-
- b) Pronunciar-se sobre a adequação da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;
 - c) Selecionar, designadamente entre as alternativas terapêuticas previstas no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) a lista de medicamentos que serão disponibilizados pela instituição, e implementar e monitorizar o cumprimento, no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS), dos critérios de utilização de medicamentos emitidos pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) e dos protocolos de utilização na entidade, de acordo com os critérios e condições de utilização dos medicamentos aí previstos;
 - d) Monitorizar os dados resultantes da utilização de medicamentos e outras tecnologias de saúde no contexto do SNS, nomeadamente através dos registos que tenham sido considerados necessários no âmbito de decisões de financiamento das tecnologias de saúde.



USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS - IMPLICAÇÕES ÉTICAS

PARECER

Considerando que:

- a) o uso *off-label* de medicamentos constitui uma prática frequente na terapêutica, cujo recurso é justificado por valores beneficentes, tendo em vista proporcionar a doentes específicos o tratamento mais apropriado à sua situação clínica, à luz da melhor prova científica disponível;
- b) o sistema de aprovação dos medicamentos, nomeadamente a concessão de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) pelas autoridades reguladoras, impõe a apresentação de provas científicas da sua segurança e eficácia nas concretas condições dos ensaios clínicos realizados, ficando expressamente aprovadas as indicações terapêuticas e as condições de utilização do medicamento na prática clínica, que constam do respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- c) após a disponibilização dos medicamentos no mercado e no decurso da sua utilização regular na prática clínica, é frequente a produção de prova científica relativa à sua segurança e efetividade em situações que não foram aprovadas aquando da concessão da AIM;
- d) nos termos do sistema regulamentar em vigor, somente o titular da AIM de um medicamento pode requerer às agências reguladoras a adição de novas indicações terapêuticas ou novas condições de utilização do medicamento, o que raramente acontece;
- e) não compete juridicamente ao Infarmed, I.P. pronunciar-se sobre a utilização *off-label* dos medicamentos;
- f) o uso *off-label* pode justificar-se quando não existe, no conjunto dos medicamentos com AIM, um que tenha sido aprovado, para a situação clínica concreta de um determinado doente e existe prova científica suficiente do benefício da utilização *off-label*, desde que a avaliação risco-benefício seja positiva e seja significativamente mais custo-efetivo;



- g) é possível identificar na prática clínica três situações distintas de uso *off-label* de medicamentos, que diferem entre si no que respeita à prova clínica disponível, configurando, por conseguinte, níveis de risco distintos, com contornos éticos também distintos, ditados por diferentes graus de (in)certeza;
- h) existe em Portugal uma manifesta diversidade de procedimentos no que respeita ao pronunciamento das Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) e das Comissões de Ética (CE) hospitalares sobre o uso *off-label* de medicamentos e que, em ambulatório, seja nas unidades de cuidados de saúde primários, seja nos consultórios médicos privados, a prescrição *off-label* não é antecedida por qualquer avaliação técnico-científica ou ética por CFT e CE;
- i) se verifica também a existência de diferenças significativas entre os procedimentos adotados no internamento hospitalar no que respeita à obtenção do consentimento informado do doente e que em ambulatório esta não é frequente;
- j) a obtenção do consentimento informado do doente constitui um processo ético fundamental, que decorre do respeito pela pessoa e pela expressão da sua autonomia, na medida da sua capacidade;
- k) a validade do consentimento informado do doente assenta na adequada transmissão da informação e na comprovada compreensão das suas premissas, incluindo os benefícios antecipados e os riscos inerentes, conducentes a uma decisão livre e esclarecida, o que é especialmente relevante nas situações de uso *off-label* de medicamentos;

O CNECV é de parecer que:

1. o uso *off-label* de medicamentos deve restringir-se às situações em que i) no conjunto dos medicamentos com AIM, não existe um aprovado para a situação clínica do doente; ii) o uso *off-label* está apoiado em prova científica credível; iii) o uso *off-label* produz resultados terapêuticos com uma relação benefício/risco favorável para o doente; iv) o uso *off-label* é significativamente mais custo-efetivo; v) é instituída uma adequada monitorização do doente, em particular uma farmacovigilância ativa;



2. a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica deve assumir um papel ativo em matéria de uso *off-label* de medicamentos, pronunciando-se sobre as diferentes utilizações *off-label* abrangidas em cada uma das três situações identificadas na prática clínica e que, diariamente, são praticadas em Portugal, não somente a nível hospitalar, como também em ambulatório;
3. no âmbito da sua missão reguladora das boas práticas profissionais, as Ordens profissionais dos médicos e dos farmacêuticos devem assumir um papel mais ativo em matéria de uso *off-label* de medicamentos, nomeadamente pronunciando-se e emitindo recomendações, nos planos técnico-científico, deontológico e ético, sobre as utilizações de medicamentos *off-label* praticadas em Portugal;
4. o uso *off-label* de medicamentos deve pautar-se por procedimentos padronizados a nível nacional, quer no que respeita à sua avaliação prévia nos planos técnico-científico e ético, quer no que respeita à obtenção do consentimento informado do doente;
5. o uso *off-label* de medicamentos nos estabelecimentos hospitalares deve ser antecipadamente sujeito a análise e pronúncia pelas CFT e CE da instituição, nos termos previstos no ponto 6., devendo ser criado um mecanismo semelhante para o uso *off-label* em ambulatório, nos termos dos pontos 11. e 12.;
6. em contexto hospitalar, as três situações de uso *off-label* de medicamentos identificadas na prática clínica justificam a adoção de abordagens e procedimentos diferenciados, de exigência ética proporcional ao seu crescente grau de incerteza e risco:
 - i) quando o uso *off-label* de um medicamento é apoiado em prova clínica reconhecida e se encontra plenamente instituído na prática clínica, integrando muitas vezes *guidelines*/orientações terapêuticas, justifica-se que o uso *off-label* e os protocolos terapêuticos que o prevejam, após prévia avaliação no plano técnico-científico por parte das CFT e no plano ético pelas CE, recebam aprovação para utilização num dado estabelecimento hospitalar, em todos os doentes que cumpram os respetivos critérios clínicos, devendo proceder-se a reavaliações periódicas a cada renovação dos mandatos das CFT e das CE e sempre que se justifique pela evolução do conhecimento científico. O dever de



atualização permanente dos protocolos terapêuticos assume, no caso do uso *off-label* de medicamentos, uma exigência ética acrescida. No que respeita ao consentimento informado do doente, nestes casos justifica-se a adoção de um procedimento simplificado, com informação à pessoa ou ao seu representante legal ou procurador de cuidados de saúde sobre a necessidade do uso *off-label* do medicamento, explicitando as vantagens e os eventuais riscos subjacentes, dispensando-se por regra a forma escrita, mas procedendo-se sempre à anotação no respetivo processo clínico;

- ii) quando o uso *off-label* se refere a um medicamento presente no mercado há vários anos (pelo menos três anos) que, pontualmente, é usado no tratamento de doentes específicos, configurando por vezes um uso novo, envolvendo uma nova indicação terapêutica ou novas condições de utilização não aprovadas, em que a prova científica da segurança e do potencial benefício é reduzida, a avaliação prévia das CFT e das CE deve ser realizada caso a caso, tendo em devida conta a prova científica disponível e a condição clínica do doente. As respostas das CTF e das CE deverão ser dadas em tempo útil. O consentimento informado deve sempre ser dado por escrito;
- iii) quando o uso *off-label* envolve medicamentos inovadores no tratamento de doentes específicos, o que pode comportar uma complexidade significativa, decorrente da escassez de dados relativos à segurança e efetividade nas condições concretas desse uso, a avaliação prévia das CFT e das CE deve ocorrer caso a caso, tendo em devida conta a prova científica disponível e a condição clínica do doente. Além disso, sendo os medicamentos inovadores em regra dispendiosos, impõe-se que as CFT realizem não somente uma avaliação farmacoterapêutica, para determinar o valor terapêutico acrescentado em relação à terapêutica disponível no momento, como também uma avaliação económica, visando determinar o correspondente perfil custo-efetividade. Estas questões assumem particular relevância nos casos de medicamentos inovadores usados em doentes com patologias de especial gravidade, como o cancro. As respostas das CTF e das CE deverão ser dadas em tempo útil. O consentimento informado deve sempre ser dado por escrito;



7. a prescrição médica em contexto hospitalar deve indicar claramente que se trata de um uso *off-label*, ficando a informação igualmente registada no processo clínico do doente;
8. aquando da validação da prescrição, o farmacêutico hospitalar deve ter em atenção a adequação da utilização *off-label* do medicamento e a sua conformidade com os protocolos aprovados pelas CFT e CE e em vigor no hospital ou com autorizações específicas destas comissões para o doente em causa;
9. no momento da administração do medicamento, o profissional de saúde que o fizer deverá ser conhecedor de que se trata de um uso *off-label*;
10. nos casos de medicamentos dispensados na farmácia hospitalar em uso *off-label* a doentes em ambulatório, o farmacêutico, no momento da dispensa, deve informar devidamente o doente sobre a correta utilização do medicamento e contribuir para promover a segurança e a efetividade da terapêutica;
11. os princípios atrás formulados para a avaliação prévia do uso *off-label* de medicamentos, quer técnico-científica, quer ética, a nível hospitalar, devem, no essencial, ser adotados também em ambulatório, seja nas unidades de cuidados de saúde primários, seja nos consultórios médicos privados, para cada uma das três tipologias identificadas de uso *off-label* de medicamentos;
12. as CFT e as CE das Administrações Regionais de Saúde (ARS), ou de estruturas equivalentes, devem assumir, a nível regional, as responsabilidades de avaliação do uso *off-label* de medicamentos em condições equiparáveis ao contexto hospitalar (referidas em 6.), de modo a garantir-se a devida sustentação técnico-científica e ética à prescrição *off-label* de medicamentos em ambulatório, justificando-se igualmente a adoção de abordagens e procedimentos diferenciados, de exigência ética proporcional ao seu crescente grau de incerteza e risco, para as diferentes situações de uso *off-label* de medicamentos:
 - i) quando o uso *off-label* de um medicamento é apoiado em prova clínica reconhecida [como descrito em 6. i)], justifica-se que o uso *off-label* e os protocolos terapêuticos que o prevejam recebam aprovação para utilização em ambulatório, em todos os doentes que cumpram os respetivos critérios clínicos, devendo proceder-se a reavaliações



periódicas a cada renovação dos mandatos das CFT e das CE das ARS e sempre que se justifique pela evolução do conhecimento científico. O consentimento informado adota um procedimento simplificado, com informação à pessoa ou ao seu representante legal ou procurador de cuidados de saúde sobre a necessidade do uso *off-label* do medicamento, explicitando as vantagens e os eventuais riscos subjacentes. A forma escrita pode ser dispensada, procedendo-se sempre à anotação no respetivo processo clínico;

- ii) quando o uso *off-label* se refere a um medicamento presente no mercado há vários anos (pelo menos três anos) que, pontualmente, é usado no tratamento de doentes específicos [como descrito em 6. ii)], a avaliação prévia das CFT e das CE das ARS deve ser realizada caso a caso e em tempo útil, tendo em devida conta a prova científica disponível e a condição clínica do doente. O consentimento informado deve sempre ser dado por escrito;
- iii) quando o uso *off-label* envolve medicamentos inovadores no tratamento de doentes específicos [como descrito em 6. iii)], a avaliação prévia das CFT e das CE das ARS deve ocorrer caso a caso, tendo em devida conta a prova científica disponível e a condição clínica do doente. Deve ainda ser realizada uma avaliação económica, visando determinar o correspondente perfil custo-efetividade. As respostas das CTF e das CE devem ser dadas em tempo útil. O consentimento informado deve sempre ser dado por escrito;

13.a prescrição médica realizada em ambulatório deve também indicar claramente que se trata de um uso *off-label*, ficando a informação igualmente registada no registo clínico do doente;

14.no momento da dispensa de um medicamento prescrito *off-label*, o farmacêutico comunitário deve dispor das condições necessárias para informar adequadamente o doente ou o seu cuidador sobre a correta utilização do medicamento e contribuir para promover a segurança e a efetividade da terapêutica, nomeadamente acedendo à informação clínica relevante do doente;

15.no que respeita ao consentimento informado dos doentes, quer em contexto hospitalar, quer em ambulatório, o médico deve assegurar-se de que a



- informação sobre o uso *off-label* do medicamento foi adequadamente transmitida e as suas premissas compreendidas, de modo a que a decisão do doente ou do seu representante legal seja verdadeiramente informada;
- 16.** a realização de investigação clínica visando a produção de provas de sustentação da segurança e da efetividade dos medicamentos constitui um imperativo ético, em particular nos casos em que a evidência científica disponível é escassa;
 - 17.** os estudos experimentais, entre os quais os ensaios clínicos denominados “da iniciativa do investigador”, em contexto de uso *off-label* de medicamentos, pela sua relevância, devem ser fortemente promovidos e incentivados, desde logo por parte das entidades financiadoras da investigação científica em Portugal, nomeadamente a Fundação para a Ciência e a Tecnologia;
 - 18.** importa também motivar os profissionais de saúde e os investigadores da área da saúde, bem como as suas instituições (por exemplo, universidades, hospitais, centros académicos clínicos), a estabelecerem parcerias que promovam continuamente o estreitamento da ligação da investigação científica com a prática clínica em contexto de uso *off-label* de medicamentos, e, por conseguinte, a realização de investigação clínica (translacional);
 - 19.** a partilha da experiência clínica dos profissionais de saúde, em matéria de uso *off-label* de medicamentos, deve ser fortemente incentivada, nomeadamente promovendo-se nos estabelecimentos e serviços de saúde a cultura da sua apresentação em congressos e outras reuniões científicas e da publicação em revistas científicas com revisão por pares;
 - 20.** é necessário aperfeiçoar os incentivos já existentes a nível europeu e desenvolver outros, complementares, bem como apelar à responsabilidade social das companhias farmacêuticas, estimulando-as a i) incluírem nos seus ensaios clínicos, pré e/ou pós-comercialização, populações de doentes habitualmente pouco abrangidas e ii) estudarem regularmente para os seus medicamentos outras indicações terapêuticas e/ou outras condições de utilização que se justifiquem, diferentes das já aprovadas;
 - 21.** as companhias farmacêuticas devem ser fortemente desencorajadas de adotarem estratégias comerciais de segmentação do mercado, através da introdução no mercado de um novo medicamento, em regra mais dispendioso, em lugar de



requererem às agências reguladoras a adição de novas indicações terapêuticas ou novas condições de utilização à AIM de um medicamento já disponível no mercado.

- 22.** deve ser criada uma plataforma eletrónica dedicada ao uso *off-label* de medicamentos, em que sejam registados os usos *off-label* de medicamentos, bem como os respetivos efeitos positivos e negativos, e com interoperacionalidade com os demais sistemas de informação em saúde.

Lisboa, 21 de abril de 2023.

A Presidente, *Maria do Céu Patrão Neves*.

Relatores: *Carlos Maurício Barbosa, André Dias Pereira, Miguel Guimarães*.

O presente parecer foi aprovado por unanimidade no dia 21 de abril de 2023, na 276^a reunião plenária do CNECV, em que estiveram presentes os/as Conselheiros/as:

Maria do Céu Patrão Neves (Presidente); André Dias Pereira (Vice-Presidente); Carlos Maurício Barbosa; Helder Mota Filipe; Inês Fronteira; Inês Godinho; João Queiroz e Melo; João Ramalho-Santos; José Manuel Pereira de Almeida; Luís Madeira; Margarida Silvestre (por meios telemáticos); Maria de Lurdes Martins; Miguel Guimarães; Miguel Oliveira da Silva; Miguel Ricou; Paula Pinto de Freitas; Pedro Fevereiro; Rosalvo Almeida.

Ausultações realizadas no âmbito do Parecer N.º 123/CNECV/2023

25 de janeiro de 2022 - Audições:

- Dr. Rui Santos Ivo, Presidente do INFARMED
- Dr. António Faria Vaz, Vice-Presidente do INFARMED

Equipa técnica do INFARMED:

- Dra. Marta Marcelino, Diretora da Direção de Avaliação de Medicamentos
- Dra. Cláudia Furtado, Diretora da Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde
- Dra. Joana Castro, Diretora do Gabinete Jurídico.



9 de março de 2022 - Reunião de trabalho:

- Dra. Marta Soares, Diretora Clínica e Presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto)
- Dr. Artur Lima Bastos, Presidente da Comissão de Ética do IPO-Porto.

1 de abril de 2022 - Audições:

- Prof.^a Doutora Inês Azevedo, Presidente da Sociedade Portuguesa de Pediatria
- Prof. Doutor Paulo Leal Filipe, Presidente da Direção do Colégio de Especialidade de Dermatovenereologia da Ordem dos Médicos.