

Utilização de medicamentos em regime *off-label*

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) define a utilização *off-label*, no seu glossário de termos regulamentares, como a utilização de um medicamento para uma indicação não aprovada ou num grupo etário, dosagem ou via de administração não aprovados (EMA *Glossary terms*, 2014).

Em Portugal, o uso de um medicamento fora do âmbito das indicações aprovadas na respetiva AIM constitui uma utilização em regime *off-label*, considerando-se como *label* a informação que consta do Resumo das Características do Medicamento (RCM).

A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) reconhece que a elevada prevalência desta realidade, a escassa informação sistematizada e a falta de uma orientação estratégica nacional justificam a emissão de uma Orientação com propostas para harmonizar a atuação das CFT locais. O objetivo deste documento é contribuir para uma atuação mais uniforme e clara das CFT locais perante solicitações de autorização de utilização de medicamentos em regime *off-label*.

Análise do contexto:

A verdadeira prevalência da utilização *off-label* de medicamentos em Portugal é desconhecida, sendo estimada em 30 a 40% para os medicamentos dispensados nas farmácias comunitárias e 30% para os medicamentos usados nos hospitais (Vaz Carneiro, 2012). Na União Europeia (UE) cerca de 50% das prescrições em doentes pediátricos são *off-label* (de Wildt et al, 2023).

Existe um risco aumentado para eventos adversos a medicamentos com a utilização *off-label*. Este risco está inversamente relacionado com o nível de evidência científica que sustenta a utilização *off-label* pelo que, quanto maior for a robustez da prova científica (ex. pelo menos um estudo randomizado controlado) menor será o risco de eventos adversos (Egualé T. et al, 2016).

A aparente necessidade de ser garantida uma maior robustez da evidência científica na utilização *off-label* para minimização do risco de eventos adversos não é linear e pode ser condicionada, por exemplo, nas prescrições em idade pediátrica. O reconhecimento de que, nesta faixa etária, existe uma baixa qualidade na evidência para o uso

off-label ficou demonstrada num estudo de 2022, baseado em dados do Formulário Pediátrico Holandês, que envolveu a avaliação do nível de evidência subjacente ao uso *off-label* de 774 fármacos. Nesta publicação verificou-se que, analisando os registos de uso *off-label* (n= 2718), em apenas 14% ele era apoiado por estudos de alta qualidade e em 37% dos casos não havia qualquer estudo clínico de suporte. No entanto, os autores concluíram que o pré-requisito da utilização *off-label* condicionada ao suporte por prova científica robusta poderia limitar seriamente o acesso a medicamentos para uso pediátrico, uma vez que a evidência subjacente à sua utilização é baixa, particularmente em pré-termos, recém-nascidos e crianças e em diferentes classes farmacêuticas (*van der Zanden et al, 2022*).

A elevada prevalência do uso *off-label* está relacionada com a complexidade, morosidade e custos do processo de avaliação técnico-científica antes de ser concedida aprovação para uma indicação de utilização, transposta para o RCM. O principal objetivo desta avaliação é analisar e ponderar a evidência disponível sobre a relação risco-benefício, garantindo o cumprimento de três requisitos fundamentais: a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento.

O processo de aprovação demora em média 12 a 15 anos e requer ensaios clínicos com elevado risco financeiro. As empresas farmacêuticas tendem a solicitar a aprovação de novas indicações se houver uma expectativa de retorno financeiro razoável. Assim, quando um medicamento já está no mercado, com preços regulados, há menor probabilidade de serem incluídas novas indicações. Por outro lado, apenas o titular do medicamento tem a possibilidade de solicitar a inclusão de novas indicações para esse medicamento. O resultado é uma limitação grave no processo de inclusão de novas indicações e um desfasamento entre a evidência científica e a informação aprovada para o medicamento em causa.

De acordo com um relatório do *Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients* (STAMP) sobre este tema, não existe regulação europeia dedicada à forma como os medicamentos são utilizados no âmbito da prática clínica. A decisão da prescrição, *on-label* ou *off-label*, é estabelecida no âmbito da relação entre o doente e o profissional de saúde, referindo que a forma como os estados-membros organizam o seu sistema de saúde ou como os profissionais de saúde, em cada país, exercem a sua atividade não se insere no âmbito das competências da UE. O Tribunal Europeu de Justiça confirmou que a utilização *off-label* não é proibida, ou mesmo regulada pela lei da EU e que não existe qualquer disposição que previna os médicos de prescreverem um medicamento para outras indicações terapêuticas além daquelas contempladas na autorização de introdução concedida (*STAMP Comission expert group, 2017*).

Num estudo efetuado em 2017 sobre utilização *off-label*, verificou-se que, de 21 países participantes, apenas 10 países membros da UE (França, Itália, Países Baixos, Espanha, Alemanha, Hungria, Grécia, Lituânia, Suécia e Reino Unido), tinham regulação ou instrumentos políticos sobre a utilização *off-label*. Em outros países membros, incluindo Portugal, a utilização *off-label* não era especificamente regulada imperando a perspetiva dominante de que a utilização *off-label* deveria ser lidada ao nível do prescriptor-doente em detrimento de uma regulação pelo sistema de saúde (EC-Dutch National Institute for Public Health and the Environment, and the European Public Health Alliance, 2017).

O INFARMED, na Circular Informativa n.º 184/CD de 12 de novembro de 2010 refere que «não compete ao Infarmed pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM» e que «a utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas aprovadas é da inteira responsabilidade do médico prescriptor». Por outro lado, «é competência das Comissões de Farmácia e Terapêutica e/ou de Ética, de cada instituição, pronunciarem-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes».

A Norma nº 015/2013 da Direção Geral da Saúde sobre “Consentimento Informado, Esclarecido e Livre dado por Escrito” limita-se a referir no seu ponto 5., alínea u) que o consentimento, dado por escrito, é obrigatório no uso *off-label* de “medicamentos de dispensa hospitalar”.

O “Parecer sobre o Uso *Off-Label* de Medicamentos – Implicações Éticas”, nº 123/CNECV/2023, do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida constitui uma valiosa peça de análise e reflexão sobre as questões que envolvem este problema. Nesse documento é identificada a grande diversidade de procedimentos relativamente à pronúncia das Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) e das Comissões de Ética (CE) hospitalares e a inexistência de procedimentos instituídos na prescrição em ambulatório bem como diferenças significativas entre os procedimentos no que respeita ao consentimento informado do doente. É proposto que a 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 que, diariamente, são praticadas em Portugal. A validação técnico-científica, de âmbito nacional, pela CNFT, constituirá uma ferramenta preciosa para as CFT e CE locais, aportando, por conseguinte, maior robustez ao processo. Da mesma forma, as Ordens profissionais, dos médicos e dos farmacêuticos, devem assumir um papel mais ativo pronunciando-se e emitindo recomendações, nos planos técnico-científico, deontológico e ético, sobre a utilização *off-label* de medicamentos praticada em Portugal.

Utilização *off-label* na realidade das CFT locais e no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM):

Num inquérito realizado pela CNFT em outubro de 2024 a uma amostra de 34 CFT locais, foi identificado que 21 delas recebiam pedidos de aprovação de medicamentos em regime *off-label* com frequência diária ou semanal. As

áreas médicas que mais solicitam estes pedidos são a Oncologia, a Hematologia, a Reumatologia, a Medicina Interna, a Neurologia e a Pediatria.

As 34 CFT locais analisadas aprovaram 2885 pedidos *off-label* no 1º semestre de 2024 e calcularam o impacto financeiro dessas aprovações em 18 milhões e 300.000 euros durante o ano correspondente. Com base nestes dados, podemos fazer uma previsão de cerca de 60 milhões de euros de impacto financeiro anual das aprovações de medicamentos em regime *off-label* pelas instituições do SNS.

A maior parte das instituições refere ter Protocolos de utilização de medicamentos em regime *off-label*. Estes Protocolos locais não são partilhados com outras instituições do SNS e podem constituir uma fonte relevante de análise.

Reconhecendo a realidade o FNM inclui, por iniciativa da CNFT, algumas indicações de utilização em regime *off-label*. A decisão de incluir este tipo de utilização no FNM está limitada a situações de ausência de alternativa ou uso bem estabelecido na prática clínica. Os prescritores e as instituições são aconselhados, em todos os casos, a garantir o cumprimento dos procedimentos legais previstos para a utilização em regime *off-label*.

Numa revisão ao FNM efetuada em 2024 estava reconhecida, com fundamentação bibliográfica, a utilização em regime *off-label* para 85 substâncias ativas/Denominações Comuns Internacionais. Em cinco destas, a indicação constituía uma 1ª linha terapêutica, por ausência de alternativas *on-label*. O Grupo Farmacoterapêutico com maior número de indicações *off-label* no FNM é o dos Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores, responsável por mais de 50% de todas essas indicações. Esta realidade do FNM tem aumentado, mas é ainda limitada e deverá ser classificada de forma mais clara e em coerência com esta Orientação.

PROPOSTAS:

A CNFT, em consonância com a realidade descrita nos diversos documentos citados, propõe que:

I - O uso *off-label* seja restrito às situações que cumprem todos os seguintes critérios:

1. não existe um medicamento (substância ativa) com indicação aprovada para a situação clínica do doente ou o uso *off-label* tem uma relação benefício-risco favorável em comparação com as alternativas;
2. o uso *off-label* está apoiado em evidência científica de que são esperados resultados terapêuticos com uma relação benefício-risco favorável para o doente;
3. é garantida uma adequada monitorização do doente.

II – As CFT locais classifiquem os pedidos de utilização *off-label* em 3 Grupos, com condições de utilização diferentes:

Grupo 1:

Uso *off-label* apoiado em prova clínica reconhecida e plenamente instituído na prática clínica, com utilização há mais de 3 anos na indicação *off-label* e integrando orientações terapêuticas de consenso publicadas, podendo ser considerado como “uso estabelecido”:

Nestes casos justifica-se o uso *off-label* com base em Protocolos terapêuticos, aprovados pela CFT e pela CE locais, para utilização em doentes que cumpram os respetivos critérios clínicos, sem necessidade de avaliação prévia caso a caso pela CFT e pela CE, na existência dos referidos protocolos. O processo de obtenção do consentimento do doente pode ser simplificado, com a sua forma escrita limitada aos medicamentos (substâncias ativas) de uso hospitalar, mas procedendo-se sempre à anotação no respetivo processo clínico.

Grupo 2:

Uso *off-label* de um medicamento (substância ativa) em utilização há pelo menos três anos para outras indicações e onde se considera, pela experiência de utilização, haver um conhecimento adequado dos efeitos adversos e um custo negociado e aprovado pelo SNS.

Nestes casos deve haver avaliação prévia da CFT e da CE, caso a caso, tendo em devida conta a prova científica disponível e a condição clínica do doente. O consentimento informado deve ser dado por escrito.

Grupo 3:

Uso *off-label* de medicamentos inovadores (substâncias ativas), com complexidade significativa e escassez de dados relativos à segurança e efetividade.

Nestes casos é obrigatória avaliação prévia da CFT e da CE, 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, como também uma avaliação económica (custo-efetividade), na regra da boa utilização dos recursos públicos e da replicabilidade futura da decisão. O consentimento informado deve sempre ser dado por escrito e a decisão final, devidamente informada, deve ser validada pelo Conselho de Administração da entidade envolvida.

III- Condições do circuito do medicamento em regime *off-label*:

- A prescrição, para utilização em contexto hospitalar ou dos cuidados de saúde primários, deve indicar que se trata de um uso *off-label*, ficando a informação registada no processo clínico do doente.
- Na aprovação pelas CFT, a robustez da evidência científica ou, na limitação desta, da valorização de um reconhecido consenso clínico, deve ser ponderada caso a caso, no contexto específico da doença (por ex. doenças raras ou órfãs), dos objetivos (por ex. tratamento sintomático ou com impacto na sobrevida) e do doente;
- É garantida uma adequada monitorização do doente estabelecendo, no momento da aprovação, os indicadores de sucesso clínico e de risco que serão registados bem como os tempos de monitorização e informação à CFT local.
- O circuito local de decisão deve ser adaptado à maior ou menor urgência da mesma, dando resposta em tempo útil e prevendo mecanismos de exceção. São exemplos a decisão pelo Chefe de Equipa do Serviço de Urgência, a decisão pelo Diretor Clínico ou a decisão pelo Farmacêutico com base em Protocolo local, salvaguardando sempre o consentimento do doente.
- Na validação do Grupo 1, o farmacêutico deve ter em atenção a adequação da utilização *off-label* do medicamento em conformidade com os Protocolos terapêuticos aprovados localmente. Na ausência de um Protocolo terapêutico, todos os pedidos devem ser remetidos à CFT e à CE locais para avaliação prévia.
- No momento da dispensa o farmacêutico deve dispor das condições necessárias para informar adequadamente o doente acerca da correta utilização, nomeadamente acedendo à informação clínica relevante.
- O profissional de saúde que realiza a administração deverá ser conhecedor de que se trata de um uso *off-label* e estar informado da necessidade de vigilância de reações adversas não habituais e as medidas adequadas ao seu controlo.

Finalmente, a CNFT solicita às CFT locais que enviem para esta Comissão (CNFT@infarmed.pt) os Protocolos terapêuticos que possam aprovar referentes a utilizações do Grupo1, no seu formato original. Estes protocolos

poderão contribuir para uma melhor inclusão de indicações em regime *off-label* no FNM e maior equidade entre instituições do SNS.

Referências bibliográficas:

1. Off-label is not always off-evidence: authorising paediatric indications for old medicines. de Wildt, Saskia N et al. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2023, Volume 7, Issue 6, 371 – 372.
2. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. *JAMA Intern Med*. 2016 Jan;176(1):55-63.
3. Off-Label, but on-Evidence? A Review of the Level of Evidence for Pediatric Pharmacotherapy. van der Zanden TM, Smeets NJL, de Hoop-Sommen M, Schwerzel MFT, Huang HJ, Barten LJC, van der Heijden JEM, Freriksen JJM, Horstink AAL, Holsappel IHG, Mooij MG, de Hoog M, de Wildt SN. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Dec;112(6):1243-1253. Epub 2022 Sep 25.
4. European Commission Directorate-General for Health and food-safety. Health systems, medical products and innovation Medicines: policy, authorisation and monitoring. STAMP Commission Expert Group 14 March 2017. Off-label use of medicinal products. Acedido em 22 de fevereiro de 2025.
5. Regulamento (CE) N.O 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006. Acedido a 22 de fevereiro de 2025 em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901>
6. EU Diretiva 2010/84/EU, 2010. Acedido em 21 de fevereiro de 2025 em <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/84/2011-01-20>
7. European Medicines Agency. Glossary terms. Acedido a 21-02-2025 em <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use>
8. European Medicines Agency 2014. EMA/873138/2011 Rev 1 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). Acedido a 21 de fevereiro de 2025 em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf
9. EC-commissioned Study on off-label use of medicinal products in the European Union, NIVEL, Dutch National Institute for Public Health and the Environment, and the European Public Health Alliance, 2017. Acedido a 22 de fevereiro de 2025 em: https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Report_OFF_LABEL_Nivel-RIVM-EPHA.pdf.
10. Consentimento Informado, Esclarecido e Livre dado por Escrito. Norma de Orientação Clínica nº 015/2013 da Direção Geral da Saúde.
11. Uso *Off-Label* de Medicamentos – Implicações Éticas. Parecer nº 123/CNECV/2023, do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida.

Aprovado pela CNFT em março de 2025.