



UA Algarve

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

***USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS: UM TEMA
CONTROVERSO***

Ana Filipa Marques Silva

Dissertação para obtenção do grau de mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2018



UAIG

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

***USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS: UM TEMA
CONTROVERSO***

Ana Filipa Marques Silva

Dissertação para obtenção do grau de mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

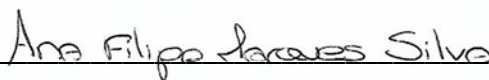
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2018

USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS: UM TEMA CONTROVERSO

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.



A handwritten signature in blue ink that reads "Ana Filipa Marques Silva". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

(Ana Filipa Marques Silva)

Copyright © 2018 Ana Filipa Marques Silva

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

A entrega deste trabalho representa a concretização de um sonho e o culminar de uma importante etapa da minha vida.

Deixo aqui o meu sincero agradecimento a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que este momento chegasse.

À minha orientadora, Professora Doutora Isabel Ramalinho, pelo apoio e sugestões disponibilizadas ao longo do curso e na realização deste trabalho. Pelo gosto e dedicação à profissão tão patentes em cada ensinamento.

Aos meus pais, irmão e avó, os pilares da minha vida desde sempre, meu grande refúgio e fonte de forças, agradeço todo o amor e dedicação.... Obrigada por tudo.

Ao meu namorado, pelo afeto, apoio incondicional em todos os momentos, pela compreensão e por estar sempre “lá pra mim”.

À “Grace” por ter sido essencial neste meu percurso, pela amizade, apoio e cumplicidade. Pela pessoa maravilhosa que é.

Aos meus amigos, que sempre me incentivaram e deram forças ao longo desta “caminhada”.

Grata a todos vós... Esta conquista é tanto minha quanto vossa.

Um sincero obrigada a todos!

RESUMO

O uso *off-label* de medicamentos refere-se à sua utilização para indicações distintas daquelas que constam do Resumo das Características do Medicamento (RCM), ou seja, para uma finalidade diferente da aprovada pela entidade reguladora no que respeita, por exemplo, às indicações terapêuticas, subgrupo populacional, dosagem ou forma de administração.

A prescrição *off-label* é legal e frequente em vários países, especialmente no que concerne a prescrições pediátricas, oncológicas, psiquiátricas, etc. Esta prática levanta obviamente uma série de questões, nomeadamente éticas, podendo ainda acarretar riscos inerentes à segurança e efetividade da utilização de um medicamento para uma indicação que não foi aprovada no contexto da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Ainda assim, existem situações em que o médico opta pelo aconselhamento *off-label*, por considerar ser a melhor opção terapêutica ou mesmo por carência de alternativas terapêuticas aprovadas. Em qualquer circunstância, a prescrição deve ser justificada com base em fortes evidências clínicas e científicas que demonstrem a segurança e efetividade do medicamento na situação em causa. O consentimento informado e a adequada monitorização do doente são condições essenciais.

Enquanto tema controverso, o uso *off-label* de medicamentos está sujeito às expectativas das várias partes envolvidas, incluindo a indústria farmacêutica, médicos e doentes.

Infelizmente, a utilização demasiado frequente de medicamentos *off-label* não é formalmente avaliada. Em grande parte dos casos esta avaliação baseia-se em evidências científicas de fraca qualidade, o que leva a que este tema seja encarado pelos sistemas de saúde, como um problema e uma realidade presente e incontornável.

Face à pertinência do tema, a presente monografia pretende apresentar uma revisão bibliográfica acerca do uso *off-label* de medicamentos, procurando discutir as várias vertentes que mais se evidenciam nesta matéria controversa.

Palavras-chave: Uso *off-label* de medicamentos; prescrição *off-label*; evidência clínica/científica; Autorização de Introdução no Mercado.

ABSTRACT

“Off-label” use of medicinal products refers to their use for indications other than those included in the Summary of Product Characteristics (SPC), that is, for a purpose other than the approved by the regulatory authority, in regards to therapeutic indications, population subgroup, dosage or form of administration.

Off-label prescription is legal and used in several countries, especially for paediatric, oncological and psychiatric prescriptions, among others. This practice obviously raises several issues, including ethical issues, and may also pose obvious risks in the safety and effectiveness of the use of a medicinal product for an indication that has not been approved in the context of the Marketing Authorization (MA).

Even so, there are situations in which the doctor opts for off-label counselling, because is considered the best therapeutic option, or even due to the lack of approved therapeutic alternatives. In all circumstances, the prescription must be justified on the basis of strong clinical and scientific evidence demonstrating the safety and effectiveness of the medicinal product in the situation in question. Informed consent and proper patient monitoring are essential conditions.

As a controversial issue, off-label drug use is subject to the expectations of the various parties involved, including the pharmaceutical industry, physicians and patients.

Unfortunately, frequent use of off-label drugs is not formally evaluated. In most cases, this evaluation is based on poor quality scientific evidence, which leads to this issue being considered by the health systems as a problem and a current and unavoidable reality.

Given the pertinence of the theme, this monograph intends to present a bibliographical review about the off-label use of drugs, trying to discuss the several aspects that are most evident in this controversial subject.

Keywords: Off-label drug use; off-label prescription; clinical/ scientific evidence; Marketing Authorization.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Índice geral.....	v
Índice de figuras.....	vii
Índice de quadros.....	vii
Lista de siglas e abreviaturas.....	viii
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	3
1.2. Metodologia.....	3
2. Processo de desenvolvimento e aprovação do medicamento.....	4
3. Uso <i>off-label</i> : considerações gerais.....	6
3.1. Conceito e âmbito de utilização <i>off-label</i>	6
3.2. Enquadramento geral do uso <i>off-label</i>	9
3.3. Evidência clínica/ científica.....	13
3.4. Reações adversas associadas ao uso <i>off-label</i> de medicamentos.....	16
3.5. Atitudes dos profissionais de saúde e dos doentes.....	19
4. Enquadramento normativo e regulador do uso <i>off-label</i> de medicamentos.....	23
4.1. Promoção <i>off-label</i> de medicamentos.....	23
4.1.1. Promoção <i>off-label</i> por parte das entidades governamentais.....	23
4.1.2. Promoção <i>off-label</i> por parte da indústria farmacêutica.....	25
4.2. Consentimento informado.....	30
4.3. Ações regulamentares.....	32
5. Uso <i>off-label</i> em populações específicas.....	38
5.1. Pediatria.....	38
5.2. Oncologia.....	44
5.3. Psiquiatria.....	48

5.4. Doenças raras	51
5.5. Geriatria.....	52
5.6. Obstetrícia	53
6. Conclusão.....	55
7. Bibliografia	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 - Processo de descoberta e desenvolvimento de um medicamento.....	6
Figura 4.1 - Regulação do uso <i>off-label</i> nos Estados-membros da UE.....	34
Figura 5.1. - Proporção de ensaios clínicos que incluem crianças	44

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 3.1 - Uso <i>off-label</i> por fármaco e grau de evidência científica	14
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIFA - *Agenzia Italiana del Farmaco*

AIM – Autorização de Introdução no mercado

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

ANSM - *Agence Nationale de Sécurité du Medicament*

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CATT - *Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*

CIM - Centro de Informação do Medicamento

DGS - Direção Geral de Saúde

DMI - Degenerescência macular relacionada com a idade

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

EFPIA - *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EMA - Agência Europeia do Medicamento

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *U.S. Food and Drug Administration*

I&D - Investigação e desenvolvimento

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

MA - *Marketing Authorization*

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

PIP - Plano de Investigação Pediátrica

PIPs – Planos de Investigação Pediátrica

PUMA - Autorização de introdução no mercado para uso pediátrico

RAM - Reação Adversa a Medicamentos

RAMs - Reações Adversas a Medicamentos

RCM - Resumo das Características do Medicamento

rFVIIa - Fator recombinante de coagulação VIIa

RTU - Recomendação temporária de utilização

RTUs - Recomendações temporárias de utilização

UE - União Europeia

1. INTRODUÇÃO

Para que um medicamento seja aprovado pelas autoridades reguladoras, como a Agência Europeia do Medicamento (EMA), deverão ser apresentadas provas de qualidade, segurança e eficácia, demonstradas por evidências credíveis baseadas em avaliações metódicas e rigorosas ^{1,2}.

Porém, um medicamento quando aprovado, não o é para uso geral. Na prática, é avaliado e eventualmente aprovado, pelas autoridades competentes, para os usos específicos solicitados pelo fabricante no pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Os dados apresentados referentes aos ensaios de pré-aprovação serão alusivos a estas utilizações em concreto. Estas condições segundo as quais o produto é aprovado, constituem o “*label*” do medicamento e são descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), incluindo as indicações terapêuticas a que se destinam, faixa etária, posologia adequadas, via de administração, assim como certas advertências e precauções relevantes ^{3,4}.

A AIM de um medicamento baseia-se na segurança transmitida pela razão benefício/risco considerada positiva aquando da aprovação do mesmo ^{5,6}. Assim, os benefícios esperados de um medicamento deverão atender a parâmetros de risco aceitáveis. Por exemplo, se um medicamento aprovado para o tratamento do cancro revelar alguma toxicidade hepática, tal pode ser aceitável, porém, tratando-se de um medicamento para tratar o acne, será obviamente inaceitável ⁵.

É praticamente impossível identificar todos os potenciais usos de um novo medicamento enquanto ele se encontra em processo de aprovação ⁷. Deste modo, a partir do momento em que um medicamento se encontra no mercado, é frequente que, no exercício da prática clínica, os médicos descubram utilidades terapêuticas adicionais para esses mesmos medicamentos ⁸. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) acompanhou durante 5 anos a utilização de 29 medicamentos desde que estes receberam autorização de comercialização e revelou que, durante esse período, foram descobertos 143 novos usos terapêuticos para esses mesmos fármacos, 57% dos quais, resultantes de descobertas realizadas no contexto da prática clínica ⁹.

Os médicos possuem liberdade para prescrever um medicamento para qualquer situação clínica, mesmo que esta surja fora do “*label*” do produto. Esta prática é chamada prescrição “*off-label*” de medicamentos. Porém, contrariamente ao processo de aprovação de um medicamento, que é controlado pelas autoridades reguladoras competentes, o modo como estes medicamentos são prescritos no contexto clínico não é supervisionado^{2,3,10}.

Foi desta forma que se descobriu a utilidade *off-label* do anestésico propofol enquanto antipruriginoso utilizado em anestésias. Um estudo realizado em 1992¹¹ comprovou que este fármaco demonstrou eficácia no alívio do prurido (efeito secundário frequente quando alguns opióides, como a morfina, são administrados via epidural para ajudar no controlo da dor) sem afetar a qualidade da analgesia. Desde então, este uso *off-label* do propofol é prática comum nos hospitais dos EUA⁸.

Um dos mais trágicos acontecimentos relacionados com a prescrição *off-label*, decisivo na criação de um sistema regulador de medicamentos, ocorreu na década de 1960 quando médicos prescreveram o sedativo talidomida a grávidas para atenuar os enjoos matinais. Depressa foi descoberto que a toma deste medicamento causava graves malformações nos fetos. Nessa época, os ensaios clínicos nos EUA não exigiam a aprovação ou supervisão da *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)¹².

Ainda assim, já com o rigoroso processo de aprovação de medicamentos criado, há momentos em que a prescrição *off-label* continua a suscitar graves preocupações com a saúde. No final da década de 1990, começaram a surgir prescrições incluindo uma combinação de dois medicamentos utilizados para a perda de peso - fenfluramina e fentermina. A combinação destes medicamentos, intitulada de “Fen-Phen”, aparentava ser uma receita de perda de peso milagrosa. No entanto, em 1997, a FDA retirou os medicamentos do mercado depois de descobrir que esta combinação causava problemas a nível das válvulas cardíacas¹³.

De facto, a prescrição *off-label* é uma prática que acarreta riscos consideráveis inerentes à carência de dados que demonstrem a sua eficácia e segurança. A relação entre esta prática e a ocorrência de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) mais graves e mais frequentes já foi inclusivamente estabelecida^{14,15}.

Ainda assim, o uso *off-label* de medicamentos em circunstâncias específicas e desde que apoiado por evidências médicas e científicas robustas, é legal e muitas vezes constitui a melhor, ou mesmo, a única opção terapêutica para os doentes. Deste modo, é possível beneficiar do acesso precoce a terapêuticas inovadoras que vão sendo desenvolvidas à medida que o produto é usado na prática clínica^{16,17}.

É certo que as empresas farmacêuticas podem sempre procurar expandir o “*label*” do medicamento, de modo a que as utilizações *off-label* passem a ser aprovadas e a constar do RCM do medicamento, contudo, este procedimento não é frequente, uma vez que os ensaios clínicos e todo processo de aprovação global, são muito longos e dispendiosos. Também o estímulo para os realizar, no caso de medicamentos comercializados já com usos *off-label* bem estabelecidos, é diminuto^{18,19}.

1.1 OBJETIVOS

Com a presente monografia pretende-se apresentar uma revisão acerca das várias vertentes que envolvem o uso *off-label* de medicamentos, procurando para tal, compreender tanto os aspetos gerais de utilização, como os diversos parâmetros que estão na origem da controvérsia deste tema, nomeadamente, questões relacionadas com a regulamentação; riscos inerentes à prática; evidência científica; responsabilidades e princípios éticos e legais. A pertinência deste tema assenta no facto de constituir um dilema polémico e um desafio para as várias partes envolvidas, nomeadamente, profissionais de saúde, empresas farmacêuticas e entidades reguladoras de saúde, que são constantemente confrontadas com questões relativas ao uso *off-label* de medicamentos.

1.2 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma análise de vários documentos relacionados com o tema e as diversas vertentes que o envolvem. A revisão bibliográfica focou-se na consulta de bases científicas e biomédicas como o *PubMed*, assim como jornais da área farmacêutica, caso dos: “*Journal of pharmacy and pharmacology*” e “*British Journal of Pharmacology*”. Foram também consultados *websites*, entre os quais, os da *World Health Organization*; *European Medicines Agency* e *Food and Drug Administration*. A recolha de informação destacou predominantemente publicações com

datas compreendidas entre 2000 e 2018. Os termos de pesquisa mais frequentemente utilizados foram: “*off-label use*”; “*unapproved uses of drugs*” e “*off-label prescription drugs*”.

2. PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO E APROVAÇÃO DO MEDICAMENTO

Visando a garantia do mais alto nível de segurança da população, os medicamentos são submetidos a um rigoroso processo de avaliação, para que possa ser autorizada a sua comercialização. Nesta avaliação é determinada a relação risco/benefício e são verificados os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia para a utilização pretendida atendendo à população alvo. Se o medicamento for considerado seguro e eficaz para o fim a que se destina, a autoridade reguladora competente concede a AIM²⁰⁻²².

Além de rigoroso, o processo de descoberta e desenvolvimento de um novo fármaco é bastante moroso e dispendioso. Decorrem entre 10 a 15 anos desde o momento em que o medicamento é descoberto até que esteja disponível para comercialização e todo o processo referente à investigação e desenvolvimento (I&D) de um novo fármaco envolve um investimento estimado entre os 800 e os 1000 milhões de dólares²³.

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento pode ser caracterizado nas seguintes etapas (Figura 2.1):

- Descoberta do fármaco: Esta etapa baseia-se no entendimento de uma doença e de que modo é possível intervir. É necessário identificar os alvos terapêuticos e descobrir uma molécula capaz de atuar sobre esses mesmos alvos de modo a parar ou atenuar os efeitos dessa doença. Nesta fase são identificados cerca de 5000 a 10000 compostos, dos quais, apenas um virá a ser aprovado pelas entidades reguladoras e posteriormente comercializado^{24,25}.

- Fase pré-clínica: Nesta fase, o composto é incluído em testes *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de obter dados que possam ser extrapolados de modo a determinar se é seguro progredir para a próxima etapa que inclui testes em seres humanos^{24,26}.

Passados 3 a 6 anos de trabalho intensivo, é concluída a primeira fase referente à descoberta do fármaco. Dos 250 compostos que chegaram à fase pré-clínica, apenas 1 a 5 poderão ser estudados na fase clínica ²³.

- Fase clínica: Esta etapa envolve três fases de ensaios clínicos, cada uma com os seus próprios objetivos e requisitos específicos e compreende um período entre seis a sete anos.

- Fase I: Nos ensaios de fase I, o potencial medicamento é testado pela primeira vez em cerca de 20 a 100 voluntários saudáveis recorrendo a estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. O objetivo crucial desta fase é comprovar a segurança e a tolerância ao fármaco e deste modo, a viabilidade de passar para a fase seguinte.

- Fase II: É avaliada a eficácia e perfil de segurança do medicamento candidato numa amostra de 100 a 500 doentes afetados pela doença ou condição em estudo. Nesta fase são definidas as dosagens e posologias mais adequadas.

- Fase III: É a etapa mais demorada, envolvendo entre 1000 a 5000 doentes e é determinante para gerar dados significativos acerca da segurança e eficácia do novo medicamento ^{25,27}.

- Revisão pela entidade competente: Se os resultados demonstrados nas fases anteriores forem favoráveis, o dossier de registo do medicamento será submetido às autoridades competentes para que possam ser avaliados os resultados clínicos e todos os dados referentes à segurança, eficácia e qualidade do medicamento. Em Portugal é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) que concede a AIM para que o fármaco possa ser comercializado a nível nacional, porém, este procedimento pode ser efetivado de forma concertada com os outros estados-membros da União Europeia (UE), e nesse caso será gerido pela EMA. Se os requisitos e as condições impostas forem cumpridos, o medicamento irá obter a sua autorização de comercialização.

Este pedido de AIM implica a apresentação de diversa documentação relevante, incluindo o RCM, que resume as principais informações acerca do medicamento, nomeadamente as condições e especificações segundo as quais será aprovado ^{25,27}.

- Monitorização pós-aprovação: É nesta fase que se dão os chamados ensaios clínicos pós-comercialização ou de fase IV ²⁴. A pesquisa subjacente ao novo medicamento não termina, de modo algum, quando este se encontra disponível no mercado. Apesar dos rigorosos procedimentos que envolvem o desenvolvimento de um novo medicamento, é impossível obter informações completas no momento em que é aprovado. Deste modo, são realizadas várias pesquisas pós-aprovação visando um acompanhamento da segurança e dos efeitos colaterais a longo prazo. Estas análises podem ainda desvendar novas indicações para o medicamento em diferentes patologias, grupos etários ou outras especificações ^{27,28}.

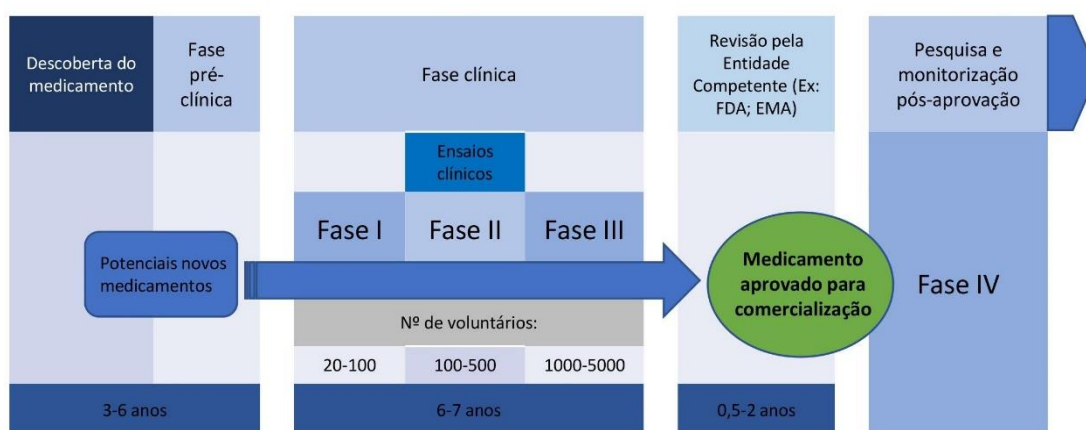


Figura 2.1 - Processo de descoberta e desenvolvimento de um medicamento [Adaptado de PhRMA ²³ e EFPIA ²⁹]

3. USO *OFF-LABEL*: CONSIDERAÇÕES GERAIS

3.1 CONCEITO E ÂMBITO DE UTILIZAÇÃO *OFF-LABEL*

O RCM dos medicamentos contém informações importantes acerca das condições de uso avaliadas e aprovadas pela entidade reguladora competente aquando do seu pedido de AIM. Estas condições constituem o *label* do medicamento e incluem tipicamente as indicações terapêuticas, dosagem, frequência de administração e via de administração. Outras condições de utilização igualmente importantes incluem a faixa etária a que se destina, a duração do tratamento e as contraindicações ao uso do medicamento. Assim, quando um medicamento não é usado de acordo com o seu *label*, e é, portanto, utilizado

em indicações terapêuticas ou formas de utilização e administração distintas das aprovadas pela entidade reguladora, estamos perante um uso *off-label* ^{4,30,31}.

A EMA, na sua *guideline* referente às boas práticas de farmacovigilância (*Guideline on good pharmacovigilance practices*), define uso *off-label* como sendo uma situação em que um medicamento é intencionalmente usado para um propósito clínico que não está de acordo com o disposto no AIM do produto ³².

Importa diferenciar o conceito de uso *off-label* de medicamentos e o uso de medicamentos não autorizados, sendo estes últimos, os produtos que não possuem uma autorização de comercialização válida ^{22,33}.

As agências reguladoras do medicamento como o INFARMED, a EMA e a FDA são responsáveis por assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos através do complexo processo de aprovação dos mesmos. Contudo, uma vez no mercado, não é da competência destas entidades avaliar o modo como são prescritos estes medicamentos no contexto da prática clínica, e geralmente, o médico prescriptor é livre de avaliar e decidir individualmente cada situação. Na prática, isto significa que um medicamento aprovado para tratar a depressão pode, hipoteticamente, vir a ser prescrito de modo *off-label* para o tratamento da dor crónica ^{2,34}.

A prescrição *off-label* não infringe nenhuma lei nacional e é legal em vários países. O INFARMED refere na sua “Circular Informativa n.º 184/CD de 12 de Dezembro de 2010”, que não lhe compete pronunciar-se sobre a utilização de medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM e realça a inteira responsabilidade do médico ao prescrever um medicamento fora do âmbito das indicações aprovadas ³⁵.

No que respeita ao uso *off-label* por indicação terapêutica não aprovada, distinguem-se dois principais tipos de prescrições. O primeiro diz respeito à utilização de um medicamento para indicações totalmente diferentes daquelas para as quais foi aprovado, como é o caso do uso do antiepilético gabapentina no tratamento da dor neuropática e do antidiabético cloridrato de metformina na síndrome do ovário poliquístico. O segundo tipo, representa como que uma extensão lógica da indicação aprovada, mas em desacordo com as especificações aprovadas, por exemplo, o uso do antiasmático salbutamol na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e o uso do

sildenafil, aprovado para o tratamento da disfunção erétil e que em modo *off-label* é utilizado para melhorar a *performance* sexual^{18,36}.

Do mesmo modo, também é frequente a utilização *off-label* de um medicamento aprovado para determinada patologia, numa outra doença com características fisiopatológicas semelhantes, como por exemplo utilizar um medicamento aprovado para a diabetes na síndrome metabólica ou um ansiolítico no transtorno de stress pós-traumático.

Quando um fármaco de determinada classe é aprovado para uma certa indicação, é igualmente usual a prescrição *off-label* de outros medicamentos pertencentes à mesma classe (porém, não aprovados) na referida indicação^{33,37,38}.

A prescrição *off-label* é envolta em incertezas e expectativas. Por um lado, o uso *off-label* de medicamentos pode originar uma série de graves problemas, uma vez que no contexto de aprovação, esses medicamentos foram avaliados e aprovados para um propósito específico, não tendo sido avaliados em termos de eficácia e segurança em situações *off-label*³⁹. Por sua vez, a prescrição *off-label* faz parte da prática médica e pode ser essencial para atender a necessidades particulares. Assim, um dos principais motivos que levam à prescrição *off-label* é a ausência de opções terapêuticas aprovadas que sejam eficazes e seguras para determinada condição ou população específica de doentes.

Grupos específicos de doentes que dificilmente são incluídos em ensaios clínicos por razões éticas e legais, como é o caso de doentes pediátricos; idosos; mulheres grávidas; doentes psiquiátricos e portadores de doenças raras, constituem os principais alvos de prescrição *off-label*^{33,40-42}.

Outro motivo identificado para recurso à prescrição *off-label* baseia-se no pressuposto da inovação e na convicção de que a utilização de determinado medicamento de modo *off-label* é segura e eficaz enquanto opção terapêutica, ainda que as evidências científicas existentes possam não ser as mais sólidas. Esta situação é mais comum em casos de doenças terminais ou doenças degenerativas graves, perante as quais existe uma procura desesperante por qualquer tratamento potencialmente eficaz^{33,37,38}.

Não obstante a reserva do tema, a componente económica não pode ser dissociada da prática *off-label*, podendo representar uma expressiva fatia nas despesas de saúde de cada país. De facto, em certas situações, a prescrição *off-label* é incentivada pela pressão

de contenção de custos, porém, esta prática traduz-se muitas vezes num aumento da despesa, nomeadamente quando envolve medicamentos com valores elevados de participação³⁴.

A morosidade inerente ao processo de aprovação de medicamentos é outra justificação apontada para a prescrição *off-label*. A ciência e a prática clínica estão em constante evolução, e como tal, muitas das vezes, a aprovação está atrasada em relação às evidências existentes. Este facto é particularmente notório em áreas terapêuticas como a oncologia, onde se observam elevadas taxas de prescrição *off-label*^{40,43}.

Nalguns casos, o nível de evidência que apoia determinada utilização *off-label* é propício à realização de ensaios clínicos e à expansão do *label* do medicamento, porém, o titular da AIM não toma medidas nesse sentido, justificando a sua posição com base na falta de incentivos perante o complexo e dispendioso processo necessário à atualização do RCM de um medicamento. Numa tentativa de colmatar a referida falta de incentivos, a legislação da EU passou a contemplar uma nova medida que acresce mais um ano de exclusividade de mercado aos cerca de dez que o medicamento já possuía. Isto se uma nova indicação for registada, para um medicamento já aprovado, nos primeiros oito anos após a concessão da AIM e se esta nova indicação trazer benefícios clínicos significativos em relação às terapias existentes⁴⁰.

Ainda assim, conforme referido anteriormente, a prescrição *off-label* continuará a ser inevitável em determinadas situações, sendo uma prática globalmente aceite, desde que adequada e racional. A obtenção do consentimento informado por parte do doente e uma meticulosa monitorização dos efeitos do medicamento são aspetos de extrema importância³⁴.

3.2 ENQUADRAMENTO GERAL DO USO *OFF-LABEL*

A prescrição *off-label* de medicamentos é, portanto, bastante comum na prática clínica, chegando a atingir taxas de 40% em doentes adultos³⁰. Em especialidades como a oncologia e a obstetrícia, a utilização *off-label* pode representar mais de 50% das prescrições^{44,45}.

Um estudo de Radley *et al.* analisou os padrões de prescrição de 160 medicamentos frequentemente usados nos EUA, no ano de 2001 e apurou que aproximadamente 150 milhões de prescrições, equivalentes a 21% de todas as prescrições analisadas, correspondiam a utilizações *off-label*. Esta prática foi mais comum na terapêutica cardiológica e anticonvulsiva, verificando-se em ambas as classes uma taxa de uso *off-label* de 46%. Quanto aos medicamentos mais frequentemente prescritos, a gabapentina (83%) e a amitriptilina (81%) foram os fármacos mais utilizados de modo *off-label* ³⁶.

No Canadá, Eguale *et al.* verificaram igualmente uma elevada utilização *off-label* de gabapentina e de amitriptilina, porém, apuraram que o fármaco mais utilizado de modo *off-label* foi o sulfato de quinina, aprovado para o tratamento da malária, mas usado de modo *off-label* para o tratamento de câibras noturnas. Efetivamente, para o tratamento de câibras noturnas e da vertigem posicional paroxística benigna, 100% dos medicamentos foram prescritos de modo *off-label* ⁴⁶.

Para alguns medicamentos, o uso *off-label* pode representar quase a totalidade das prescrições. É o caso do fator recombinante de coagulação VIIa (rFVIIa) que foi aprovado para doentes hemofílicos e doentes com deficiência de fator de coagulação VII, mas tem vindo a ser amplamente utilizado como pró-coagulante em variadas situações, tais como hemorragia intracraniana, trauma e cirurgia cardíaca ^{47,48}. Apesar das preocupações relativas à eficácia e segurança, incluindo evidências sugestivas de um aumento do risco de eventos tromboembólicos, a prescrição *off-label* de rFVIIa para doentes hospitalizados continuou a aumentar ⁴⁹.

Nesse contexto, Logan *et al.* demonstraram que, nos EUA, o uso *off-label* do rFVIIa em doentes hospitalizados sem hemofilia cresceu mais de 140 vezes entre 2000 e 2008. Em 2008, apenas 3% das utilizações do rFVIIa se destinaram ao tratamento da hemofilia de acordo com as indicações aprovadas, sendo que, em 97% dos casos este fármaco foi usado de modo *off-label* ⁴⁸.

Outro exemplo representativo da extensão de prescrição *off-label* é o do fentanilo. Enquanto poderoso analgésico opióide de ação rápida, foi inicialmente aprovado nos EUA para o tratamento da dor severa em doentes com carcinoma. No entanto, foi revelado que na primeira metade de 2006, apenas 1% das prescrições de fentanilo foram emitidas

por oncologistas, verificando-se que em 80% dos casos, o medicamento foi essencialmente prescrito de modo *off-label* para tratar enxaquecas e dores nas costas ³³.

O exemplo do uso *off-label* da morfina na população pediátrica também é destacado, uma vez que o seu uso não está aprovado em crianças, mas é amplamente utilizado para o tratamento da dor em doentes pediátricos hospitalizados ⁵⁰.

Davidó *et al.*, avaliaram em meio hospitalar, o uso *off-label* de antibióticos em adultos e verificaram que 47,5% das prescrições eram *off-label*, essencialmente por utilização numa indicação diferente da aprovada. Ainda assim, 78,9% destes usos estavam de acordo com as *guidelines* existentes ⁵¹.

Devido à banalização do uso *off-label* e a fim de evitar riscos injustificados e um gasto excessivo com medicamentos usados em circunstâncias em que os dados disponíveis acerca da sua eficácia são limitados, o Serviço de Saúde Catalão estabeleceu que as comissões de farmácia e terapêutica de cada hospital devem realizar uma avaliação de todos os casos em que os medicamentos são usados em situações especiais, e o diretor clínico de cada hospital deve fornecer autorização individual para cada doente. Ainda neste âmbito, um estudo realizado em cinco hospitais em Espanha revelou que, entre maio de 2011 e maio de 2012, foram autorizados e solicitados aos serviços farmacêuticos hospitalares um total de 232 medicamentos para usos *off-label*. Estes fármacos foram administrados a 226 doentes para 102 patologias diferentes e o principal motivo apresentado para recorrer a este tipo de prescrição foi a ausência de resposta terapêutica aos tratamentos aplicados anteriormente (72,1%). O rituximab foi o medicamento mais frequentemente prescrito, tendo sido utilizado em 22 indicações terapêuticas distintas. Ainda que uma elevada percentagem de doentes tenha finalmente demonstrado respostas terapêuticas totais ou parciais com a medicação *off-label*, 26,5% sentiram efeitos adversos (4,9% dos quais graves) e o custo médio associado aos tratamentos *off-label* foi relativamente alto ⁵².

Num outro hospital espanhol, Casañ *et al.* constataram que durante um período de 5 anos (de 2009 a 2014) foram realizados 834 pedidos de utilizações *off-label*, tendo 88,1% desses mesmos pedidos sido aceites pela unidade hospitalar. A maioria das solicitações “*off-label*” (73,2%) pretendia autorização para uma indicação diferente da aprovada pela entidade reguladora e a maior parte dos pedidos eram referentes à classe

dos medicamentos antineoplásicos. Este estudo concluiu ainda que a qualidade da evidência científica dos pedidos não demonstrou ser uma variável decisiva para a aprovação dos tratamentos, por sua vez, a idade e os custos associados tiveram um impacto significativo na decisão ⁵³.

Perante determinadas patologias ou situações mais peculiares, é natural que surjam interrogações no momento da prescrição ou dispensa de medicamentos. Nessas circunstâncias, os profissionais de saúde dispõem da assistência de centros de informação de medicamentos (CIM) para a obtenção de informações técnico-científicas apropriadas. Um estudo realizado com o objetivo de verificar a frequência com que são solicitadas informações relacionadas com o uso *off-label* de medicamentos ao CIM, revelou que entre os pedidos de informação relacionados com indicações de uso, 34,83% estavam associados a uma indicação diferente da autorizada pela autoridade competente. No que concerne à via de administração, 13,17% das questões eram referentes ao uso por uma via de administração diferente da recomendada. Quanto a questões relacionadas com a posologia, 9,50% mencionavam uma dose diferente da recomendada. Neste campo o fármaco sibutramina, indicado para o tratamento da obesidade, foi aquele que suscitou uma maior preocupação, devido à sua prescrição numa dose superior à recomendada, possivelmente na tentativa de reforçar o seu efeito terapêutico ⁵⁴.

No referido estudo verificou-se ainda que o fármaco que suscitou um maior número de questões por parte dos farmacêuticos foi a finasterida, essencialmente no caso de prescrições destinadas a mulheres para o tratamento da alopecia. A finasterida foi aprovada para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata e para o tratamento da alopecia androgénica em homens, estando, inclusivamente, a sua utilização contraindicada em mulheres, pelo que, o uso deste medicamento em mulheres deve ser ponderado ⁵⁴.

No mesmo contexto, também a flutamida tem vindo a ser amplamente utilizada de modo *off-label* em mulheres para o tratamento da alopecia, hirsutismo e acne, quando este fármaco apenas possui aprovação para o tratamento do carcinoma prostático em estágio avançado. Em 2004, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) emitiu um alerta onde recomendava precaução relativamente ao uso de

flutamida, devido a relatos de casos de hepatite fulminante associados à sua utilização em mulheres ⁵⁵.

3.3 EVIDÊNCIA CLÍNICA/ CIENTÍFICA

É de extrema importância contrabalançar os benefícios e os riscos do uso *off-label*, tendo em conta que esta prática clínica está envolta em incertezas. A magnitude da incerteza aumenta perante a ausência de boas bases de evidência científica e à medida que o uso *off-label* passa a ser considerado tratamento de primeira linha em populações maiores sem que haja um aumento proporcional na qualidade e no tamanho da amostra nos ensaios clínicos ¹⁹.

O nível de evidência clínica e científica que apoia um determinado uso *off-label* deve constituir sempre uma preocupação fundamental ¹⁹. Porém, a premissa de que as utilizações *off-label* são acompanhadas de um elevado nível de evidência não corresponde à realidade em grande parte dos casos ³⁶.

No estudo de Radley *et al.*, já mencionado, 73% das prescrições *off-label* apresentavam pouca ou nenhuma evidência. A generalidade dos medicamentos mais frequentemente prescritos de modo *off-label* carecia de evidências de eficácia clínica, particularmente a gabapentina uma vez que apenas 20% das suas utilizações *off-label* revelaram ser apoiadas por fortes evidências ³⁶.

Um outro estudo realizado numa unidade de cuidados intensivos nos EUA, demonstrou que 51,7% dos medicamentos utilizados de modo *off-label* apresentavam um baixo nível de evidência ⁵⁶. Danés *et al.* obtiveram resultados semelhantes em Espanha (51.8%), reforçando a prevalência de usos *off-label* baseados em fracas evidências ⁵².

Por sua vez, no Canadá, o estudo de Egale *et al.*, realizado entre 2005 e 2009 revelou que 79,0% das prescrições *off-label* não tinham por base fortes evidências clínicas e científicas. Neste estudo foram apurados os 15 medicamentos mais frequentemente prescritos de modo *off-label* e o correspondente nível de evidência. Conforme apresentado no quadro 3.1, a falta de evidência científica foi notória em praticamente todas as prescrições *off-label* dos referidos medicamentos. Importa realçar que quando

utilizados de modo *off-label*, 8 destes 15 medicamentos foram, na totalidade dos casos, prescritos na ausência de fortes evidências ⁴⁶.

Quadro 3.1 - Uso *off-label* por fármaco e grau de evidência científica [Adaptado de Egualé et al. ⁴⁶].

Fármaco	Nº de prescrições	% <i>Off-label</i>	% <i>Off-label</i> com forte evidência científica	% <i>Off-label</i> sem evidência científica
Quinina	953	99,5	0	100,0
Gabapentina	840	99,2	4,0	96,0
Clonazepam	2370	96,2	1,1	98,9
Cloridrato de amitriptilina	1670	93,7	45,4	54,6
Cloridrato de trazodona	1700	92,6	0	100,0
Beta-histina	715	91,5	0	100,0
Oxazepam	2132	72,0	98,1	1,9
Quetiapina	983	66,7	0	100,0
Azitromicina	2155	65,7	3,7	96,3
Olanzapina	478	54,2	0	100,0
Diclofenac de sódio + misoprostol	899	53,1	18,2	81,8
Risperidona	480	43,8	0	100,0
Celecoxib	3987	42,4	0	100,0
Bisoprolol	1661	40,4	97,9	2,1
Citalopram	2973	35,6	0	100,0

Um outro estudo realizado no Canadá, que envolveu a população pediátrica, demonstrou que apenas 39.3% das prescrições *off-label*, tiveram por base um forte suporte científico ⁵⁷. Numa análise a prescrições *off-label* de antidepressivos para crianças e adolescentes, Czaja *et al.* verificaram a ausência de evidências científicas fortes em aproximadamente 80% e 60% das prescrições, respetivamente ⁵⁸.

A utilização *off-label* de um fármaco pode ser amplamente difundida na prática clínica e tornar-se a terapêutica predominante para determinada situação clínica. É o caso dos antidepressivos tricíclicos que mesmo não estando aprovados para o tratamento da dor neuropática, são considerados uma opção de tratamento de primeira linha ³⁸.

De facto, existem medicamentos que demonstram evidências científicas que apoiam o seu uso *off-label* em situações clínicas particulares, porém, o reconhecimento

do nível de evidência, nem sempre conduz a um pedido formal de expansão do *label* por parte da empresa farmacêutica. É o caso do bevacizumab (Avastin®) que foi aprovado para o tratamento de diversos tipos de cânceros, no entanto, é também amplamente utilizado no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) sem nunca ter sido tomada nenhuma medida para incluir a DMI como uma nova indicação^{40,59}. Outros exemplos incluem a utilização *off-label* de alguns beta-bloqueantes para o tremor essencial¹⁸ ou o uso da aspirina em pessoas com alto risco de desenvolver doença arterial coronária¹⁹.

Também o propranolol foi inicialmente aprovado para taquiarritmias e seu uso como agente anti-hipertensivo e antianginoso começou por ser *off-label*, tendo posteriormente, sido aprovado para as referidas indicações⁶⁰.

Em outros casos, as evidências podem ser menos rigorosas e o uso *off-label* suscitar mais incertezas e contradições como é o caso do uso *off-label* da varfarina no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva^{19,61}.

Deste modo, os medicamentos frequentemente usados de modo *off-label* que apresentam fracas bases de evidência científica devem constituir uma preocupação prioritária, particularmente se forem alvo de receios relativos à segurança do fármaco ou tiverem sido recentemente aprovados para comercialização⁶¹.

O uso *off-label* de novos medicamentos é mais facilmente aceite se houverem evidências referentes a estudos comparativos que demonstrem vantagens em termos de eficácia, segurança e custo-eficácia relativamente às alternativas existentes. Contudo, no que diz respeito a medicamentos recém-comercializados, tais evidências só surgirão a longo prazo, como tal, o uso *off-label* nestas circunstâncias deverá ser bem ponderado³⁰.

Quando os medicamentos são prescritos para uso *off-label*, cada doente é único e o risco/benefício deve ser avaliado individualmente em cada situação. Neste âmbito, compete ao médico inteirar-se das evidências mais recentes, visando uma prescrição segura e eficaz baseada, sempre que possível, em fortes evidências clínicas⁶².

Existem compêndios bastante utilizados na prática clínica, como o “*American Hospital Formulary Service Drug Information*” e o “*DRUGDEX*”, que avaliam e classificam as evidências que apoiam usos *off-label* específicos¹⁷. Contudo, as avaliações não são tão rigorosas quanto as exigidas pelas entidades reguladoras, além de que, grande

parte das recomendações incluídas nesses compêndios têm sido descritas como desprovidas de evidência clínica documentada e baseadas em evidências inconsistentes^{63,64}.

3.4 REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

Para monitorizar a segurança dos medicamentos pós-comercialização, existem medidas de farmacovigilância que visam reduzir os riscos e aumentar os benefícios dos medicamentos. Estas medidas são tomadas a fim de assegurar que, em caso de reações adversas, possam ser adotadas ações adequadas, tais como advertências adicionais, restrições de utilização ou mesmo a suspensão ou revogação da AIM⁴⁰.

Uma vez que o uso *off-label* é frequente, constitui um imperativo de saúde pública monitorizar, também, a segurança dos medicamentos que são usados neste âmbito. Contudo, é geralmente difícil apurar se determinada RAM ocorreu ou não em contexto *off-label*, atendendo a que as notificações espontâneas nem sempre contêm a indicação de uso ou outros detalhes que permitam inferir se o medicamento foi ou não usado de acordo com o seu RCM⁶⁵.

Em Julho de 2012 foi implementada a nova legislação europeia em matéria de farmacovigilância, de acordo com o “Regulamento 1235/2010/EU” e a “Diretiva 2010/84/EU”⁶⁶. Esta alteração no quadro jurídico revelou a atenção crescente da UE no que concerne ao uso *off-label* de medicamentos, passando a ser perceptível que o termo “reação adversa” também abrange a prática *off-label*. A alínea 5 da Diretiva 2010/84/UE clarifica que o referido termo não se limita “a cobrir os efeitos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo”.

No que diz respeito às responsabilidades relacionadas com a farmacovigilância dos medicamentos aprovados, por parte dos titulares de AIM, a alínea 12 estabelece que “Uma vez que os medicamentos podem ser usados fora dos termos da autorização de introdução no mercado, as responsabilidades do titular da autorização de introdução no mercado deverão incluir a prestação de todas as informações disponíveis, nomeadamente

os resultados de ensaios clínicos ou de outros estudos, bem como a notificação de qualquer utilização do medicamento fora dos termos da autorização de introdução no mercado" ⁶⁷.

A EMA tem vindo a alertar para o facto das reações adversas serem mais graves e frequentes quando os medicamentos são usados de forma *off-label* ou não autorizada ^{14,15}.

Estima-se que na Europa, cerca de 3,6% das admissões hospitalares sejam causadas por RAMs e que aproximadamente 10% dos doentes sofram uma RAM durante o internamento hospitalar ⁶⁸. Estes resultados reforçam a importância da notificação espontânea como meio de reunir informação viável acerca da segurança de medicamentos, visando deste modo, prevenir a ocorrência de RAMs ⁶⁹.

Estudos que envolveram doentes pediátricos, demonstraram um risco acrescido de ocorrência de reações adversas relacionadas com o uso *off-label* de medicamentos ^{1,70}. Um quinto de todas as RAMs relatadas ao longo de uma década em crianças dinamarquesas foi associado à prescrição *off-label*, 60% das quais graves. É evidente a necessidade de monitorização de RAMs referentes a medicamentos prescritos de modo *off-label* na população pediátrica ⁷¹.

Segundo a EMA, de acordo com os dados do *EudraVigilance*, responsável pela gestão e avaliação de eventuais RAMs na UE, de 1 de dezembro de 2001 a 29 de março de 2004, foram registadas 820 suspeitas de reações adversas graves em crianças tratadas com medicamentos *off-label*. Entre elas, 130 foram descritas como fatais e 361 como tendo induzido ou prolongado a hospitalização. Ademais, importa realçar que a extensão real do problema é deveras superior, tendo em conta a reconhecida subnotificação de RAMs ¹⁴.

Reconhecer a ocorrência de reações adversas, particularmente em determinados contextos como numa unidade de cuidados intensivos representa uma tarefa complexa, pois os sintomas da RAM podem ser entendidos como manifestações da doença subjacente. Deste modo, a dificuldade em estabelecer uma relação causal entre a utilização de um fármaco e a ocorrência de uma RAM representa um obstáculo à notificação espontânea ⁷².

Egualé *et al.* revelaram que a utilização *off-label* de medicamentos aumentou em 44% o risco de reações adversas em adultos. Este risco é superior quando os usos *off-label* não são suportados por bases científicas sólidas. A existência de registos clínicos eletrónicos adequados poderia constituir um importante meio de monitorização de eficácia e segurança das terapêuticas instituídas na prática clínica ⁷³.

Alguns fatores de risco como a idade do doente, existência de comorbilidades, utilização de medicação concomitante e interações medicamentosas podem contribuir para a ocorrência de RAMs ⁶⁵.

Bellis *et al.* verificaram que a quantidade de medicamentos administrados constitui um fator de risco para RAMs, destacando a necessidade de utilizar o menor número de medicamentos, na dose mais baixa, pelo menor período de tempo possível, com vigilância efetiva por parte dos prescritores, a fim de reduzir o risco de RAMs ¹.

Vários casos de medicamentos usados de modo *off-label* têm vindo a ser associados a efeitos adversos graves. Por exemplo, o analgésico Duract® (bromfenac) foi aprovado para tratar a dor aguda a curto prazo (menos de dez dias). No entanto, o fármaco começou a ser prescrito de modo *off-label* por períodos mais longos e provocou casos de insuficiência hepática, tendo sido retirado do mercado menos de um ano após a sua aprovação ⁵.

Outro exemplo é o do rFVIIa, referido anteriormente, cujo uso *off-label* aumentou significativamente o risco de eventos tromboembólicos arteriais, especialmente em idosos ⁷⁴.

Em 2010, a FDA emitiu um comunicado alertando para o uso *off-label* de quinina no tratamento de câibras. Este medicamento apenas possui aprovação para o tratamento da malária e o seu uso *off-label* tem dado origem a contínuas notificações de efeitos adversos graves, por vezes fatais, nomeadamente devido à ocorrência de sérias alterações hematológicas como trombocitopenias que conduzem a graves hemorragias ⁷⁵.

Outro medicamento cuja utilização *off-label* tem gerado sérias preocupações é o cetorolac, que surge associado a RAMs graves, ocasionalmente fatais. O principal risco ocorre ao nível do sistema gastrointestinal, podendo originar casos de hemorragia digestiva alta. Por se tratar de um analgésico potente da classe dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), o cetorolac tem sido frequentemente prescrito para diversos tipos de

dor musculoesquelética, em particular a osteoartrite. Porém, este uso *off-label* aumenta o risco de RAMs graves, especialmente no caso de tratamentos prolongados e em doentes idosos.

A EMA concluiu que o perfil benefício/risco do cetorolac é positivo apenas para as indicações terapêuticas autorizadas e para tratamentos a curto prazo da dor aguda, além de que, o tratamento deverá ser iniciado apenas em meio hospitalar.

O estudo de Viola *et al.* demonstrou que numa idade superior a 65 anos, 77% das utilizações de cetorolac eram referentes a usos *off-label*. Foram verificadas reações adversas gastrointestinais em 264 doentes a quem o medicamento foi prescrito de modo *off-label* e em 64 doentes que utilizaram o fármaco de acordo com as especificações aprovadas ⁶⁶.

3.5. ATITUDES DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE E DOS DOENTES

O farmacêutico comunitário é, na maioria das vezes, o profissional de saúde com quem é estabelecido o último contacto que antecede uma terapêutica farmacológica. Sobre ele recai a responsabilidade de garantir que os medicamentos prescritos são dispensados de forma adequada ⁷⁶.

Procurando avaliar as atitudes, preocupações e experiências dos farmacêuticos britânicos no que respeita à prescrição e dispensa de medicamentos pediátricos de modo *off-label*, Stewart *et al.* verificaram que mais de 70% dos inquiridos estavam familiarizados com o conceito, apesar de a grande maioria referir ter tido conhecimento desta realidade apenas no contexto da experiência profissional e não através de qualquer tipo de formação. Durante o mês precedente ao questionário, 40% dos inquiridos tinham consciência de ter dispensado medicamentos para uso *off-label*, mediante prescrições para crianças, referindo como principal motivo o facto de se destinarem a idades inferiores às recomendadas. Quanto aos medicamentos pediátricos de venda livre, mais de 60% dos inquiridos assumiram ter sido solicitados pelo público a dispensar medicamentos destinados a uso *off-label* ⁷⁶.

A falta de informação referente à dosagem adequada, o risco de efeitos adversos e a ausência de dados provenientes de ensaios clínicos, foram os principais motivos de

preocupação apontados pelos farmacêuticos aquando da dispensa de medicamentos para uso *off-label*.

Quando questionados acerca da própria responsabilidade farmacêutica inerente ao processo de prescrição para uso *off-label*, 78% dos inquiridos concordam com o compromisso de informar o médico prescritor, enquanto 66% acreditam que lhes compete de igual modo, informar os pais de que se trata de uma prescrição *off-label* ⁷⁶.

O estudo de Auffret *et al.* demonstrou que os farmacêuticos franceses reconheciam a falta de informação acerca do uso *off-label* do medicamento baclofeno para o tratamento da dependência alcoólica e que apesar de detetarem a prática *off-label*, quer através de uma dose prescrita bastante mais elevada que a recomendada, quer através da inscrição “*off-label*” na receita, os farmacêuticos assumiam que a utilização do baclofeno em uso *off-label* se tornara aceite de forma empírica ⁷⁷.

Com a crescente responsabilidade do farmacêutico comunitário em garantir a saúde pública e o uso seguro de medicamentos é essencial uma compreensão das questões que envolvem esta prática. O farmacêutico deve procurar obter conhecimento para reconhecer o uso *off-label* de medicamentos. No entanto, para que tal seja possível, deve ser dada maior ênfase à formação que abrange este tema e devem ser prestadas informações credíveis, baseadas em evidências ⁷⁶.

Um estudo Australiano realizou entrevistas a 14 médicos com o objetivo de apurar os motivos que os levam a optar pela prescrição *off-label*. As entrevistas revelaram como principais catalisadores para a prescrição *off-label*, a falta de conhecimento ou compreensão acerca do processo geral de regulamentação e de atribuição de um *label*, e a convicção de que o RCM de um medicamento não constitui um guia relevante no âmbito da prática clínica, alegando mecanismos alternativos para garantir a prescrição segura, racional e baseada em evidências. Deste modo, o facto de um medicamento ser considerado *off-label* é praticamente irrelevante no âmbito da prática de prescrição, sendo a legitimidade da prática determinada pelas capacidades, competências e conhecimentos dos próprios prescritores ⁴.

Um estudo realizado em Espanha, que teve como principal objetivo analisar o conhecimento dos pediatras espanhóis acerca do uso *off-label* de medicamentos,

determinou que 71,5% dos pediatras conhecem o significado do termo *off-label*, tendo 61% dos inquiridos, afirmado prescrever medicamentos desse modo. No entanto, pouco menos de metade informa os pais acerca da prescrição *off-label* e apenas 22% anotam este dado no registo clínico.

O uso *off-label* de medicamentos em pediatria é inevitável. Portanto, o pediatra deve estar ciente de que o objetivo crucial é o benefício terapêutico do doente e, como tal, esta informação deve ser transmitida aos pais ou responsáveis legais, e o seu consentimento deve ser obtido. Da mesma forma, a prescrição *off-label* deve ser justificada à luz do conhecimento científico e da prática clínica existente e deve ficar anotada no registo clínico do doente ⁷⁸.

O estudo de McLay *et al.* demonstrou que mais de 90% dos pediatras entrevistados acerca do uso *off-label* de medicamentos estavam familiarizados com o conceito e admitiram exercer esta prática, enunciando como motivos mais comuns, a idade e dosagem não autorizadas, assim como a utilização para uma indicação diferente da aprovada. Quando questionados acerca das preocupações relativas à eficácia dos medicamentos prescritos nestes termos, 47% dos pediatras revelaram preocupações e assumem já ter assistido à falta de eficácia de tratamentos *off-label*. Por sua vez, 70% dos entrevistados manifestaram preocupações referentes à segurança da terapêutica *off-label*, ainda que apenas 17% tivessem observado a ocorrência de efeitos adversos ⁷⁹.

Com o objetivo de averiguar o conhecimento de doentes e cuidadores acerca do tema “uso *off-label* de medicamentos”, Lenk *et al.* iniciaram um estudo que incluía, num grupo, pais de crianças com doença renal crónica e num outro grupo, pais de crianças consideradas saudáveis. Os resultados revelaram que apenas 31% dos pais estavam cientes da existência da prática *off-label*, o que constitui uma percentagem extremamente baixa, nomeadamente pelo facto de incluir pais de crianças com doenças crónicas.

Um uso *off-label* resulta de uma prévia análise dos riscos e benefícios associados a determinada terapêutica e é baseado em juízos de valor que devem incluir as opiniões dos pais. A relutância relativa à prescrição *off-label* ficou patente quando uma percentagem considerável de pais referiu recusar o uso *off-label* de medicamentos (15%), ou aceitar esta prática apenas na condição de não existir uma alternativa viável (25%) ⁸⁰.

Neste contexto, a alegada escassez de informação prestada aos pais surge associada à hipótese de omissão por parte dos profissionais de saúde, perante o receio de uma recusa a um potencial tratamento *off-label* ⁸¹.

No que concerne à noção de uso *off-label* de medicamentos em crianças, estes resultados foram consistentes com um outro estudo realizado com o mesmo propósito, em que apenas 30% dos pais estavam cientes desta prática. A grande maioria dos pais (cerca de 90%), acredita que o uso *off-label* aumenta a incidência de efeitos adversos e refere o direito à informação sempre que um médico prescreva medicamentos nestes termos ⁸².

Tendo em conta o progressivo aumento, por parte dos doentes, do interesse e dos receios relacionados com a segurança dos procedimentos e terapias farmacológicas, a *Irish Patients' Association* realizou uma pesquisa europeia com o intuito de apurar os níveis de compreensão inerentes à prática de prescrição *off-label*. O estudo incluiu cerca de um milhão de pessoas, pertencentes a 150 associações de doentes abrangendo diversas especialidades, provenientes de vários países europeus. Em 2012 o relatório do estudo foi publicado e revelou que a maioria dos inquiridos (69%) reconheceu a importância do uso *off-label* na prática médica, particularmente nos casos em que não existem alternativas terapêuticas viáveis. O direito ao esclarecimento e ao consentimento informado aquando desta prática é defendido por 90% dos participantes do estudo, assim como o direito à informação acerca dos possíveis efeitos adversos deve ser considerado, uma vez que apenas 42% dos doentes refere ter sido alertado para este facto. Os efeitos adversos associados à utilização *off-label* foram relatados por 23% dos inquiridos.

A clareza das normas e orientações relativas às prescrições *off-label* é variável de país para país em toda a Europa. Deste modo, apela-se às entidades de saúde para que estas diretrizes sejam mais consistentes e para que sejam feitos mais esforços no sentido de monitorizar o uso de medicamentos *off-label* ⁸³.

4. ENQUADRAMENTO NORMATIVO E REGULADOR DO USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

4.1. PROMOÇÃO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

4.1.1. PROMOÇÃO *OFF-LABEL* POR PARTE DAS ENTIDADES GOVERNAMENTAIS

Discretamente, o fator custo vai aparecendo cada vez mais relacionado à decisão da prática *off-label* ^{22,84}. E se por um lado um dos grandes receios desta prática está associado ao incremento das despesas, como acontece no caso de medicamentos com um elevado valor de comparticipação, também há situações em que o uso *off-label* é motivado pela pressão da contenção de custos ³⁴.

Um exemplo paradigmático de promoção e uso *off-label* de medicamentos em que a vertente económica surge como fator determinante é o do bevacizumab no tratamento da DMI, quando o mesmo não possui aprovação formal para tal indicação ^{22,40,59,85}.

O bevacizumab (Avastin[®]) foi aprovado para administração intravenosa no tratamento de vários tipos de cancros em estádios avançados e/ou metastáticos ⁵⁹. Contudo, rapidamente começou a ser usado de modo *off-label* no tratamento da DMI desde que num achado ocasional se constatou que os doentes com neoplasia do cólon tratados com bevacizumab melhoravam a visão. Apesar da falta de dados consistentes acerca da eficácia e segurança, a compreensão do sucedido levou a que o Avastin[®] comesse a ser utilizado no tratamento de doenças oculares em que a neovascularização é a causa da perda de visão ^{86,87}.

Desta forma, antes da aprovação do ranibizumab (Lucentis[®]) em 2007 para o tratamento da DMI, o Avastin[®] já tinha demonstrado ser eficaz no tratamento desta patologia, como tal, o uso *off-label* neste caso, era até então considerado legítimo, por não haver alternativa terapêutica ⁴⁰.

Com o registo do Lucentis[®], o panorama alterou-se e, posteriormente, o fator custo sobressaiu, uma vez que o custo da injeção intravítrea com Avastin[®] é muito menor comparativamente ao Lucentis[®] ⁴⁰. O medicamento Lucentis[®] começou por ser comercializado por um preço aproximado de 1000 euros enquanto que o Avastin[®] é cerca de 50 vezes mais barato ⁸⁷.

Várias pesquisas bibliográficas que comparam a utilização do bevacizumab e do ranibizumab em oftalmologia manifestam preocupações no que concerne ao uso *off-label* do bevacizumab. Não obstante as evidências científicas de dimensão apreciável, estas publicações revelam apreensão no que diz respeito à segurança do fármaco, nomeadamente o aumento do risco de reações adversas e o risco adicional de contaminação microbiana, uma vez que o conteúdo de uma ampola é usado para diversas administrações ^{59,85,88}.

Os resultados do ensaio “*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*” (CATT) – que comparou o ranibizumab e o bevacizumab revelou efeitos equivalentes ao nível da acuidade visual ao fim de um ano, porém referiu a necessidade de novos estudos no âmbito da segurança do medicamento ⁸⁶.

Por sua vez, uma pesquisa recente levada a cabo pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos referiu não ter encontrado nenhuma desigualdade relevante no que respeita à eficácia ou segurança entre o bevacizumab e o ranibizumab para o tratamento da DMI, realçando apenas a notável diferença de custo ⁸⁹.

Apesar das repetidas insistências, o laboratório farmacêutico responsável, nunca solicitou uma autorização de comercialização para o Avastin[®] visando indicações oftalmológicas ⁹⁰.

O caso Avastin/Lucentis incentivou a alteração das medidas regulamentares adotadas até então por parte de alguns países, como foi o caso de França ⁹¹ e Itália ⁹⁰, que em 2014 aprovaram leis para permitir o reembolso de medicamentos usados em regime *off-label*, pelo facto de serem menos dispendiosos do que os medicamentos devidamente autorizados para as indicações em causa ²².

Perante estas medidas, a *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA) manifestou a sua indignação e contestou alegando que não é de todo apropriado, por parte de entidades de saúde, a promoção *off-label* de medicamentos para indicações não aprovadas por motivos meramente económicos. Estas atitudes podem comprometer a segurança do doente; prejudicar o rigoroso quadro regulamentar de aprovação de medicamentos e desincentivar a investigação de novos medicamentos e novas indicações, constituindo uma barreira à inovação. Além de estar em contradição

com a legislação da UE que coloca a proteção da saúde pública, incontestavelmente, acima das considerações económicas ^{21,84}.

No ano de 2017, a Comissão Europeia publicou um estudo acerca do uso *off-label* de medicamentos na Europa. O relatório fornece informações úteis sobre as várias vertentes do uso *off-label* e reconhece que, além das motivações terapêuticas, o uso *off-label* de medicamentos também pode surgir por razões financeiras ⁴⁰.

As Associações “EFPIA”, “EUCOPE” e “EuropaBio” enaltecem a decisão da Comissão Europeia de publicar os resultados do seu estudo sobre o uso *off-label* na UE, como um esforço para demonstrar clareza e transparência em relação a esta prática. Contudo, pelos motivos abordados anteriormente, discordam inteiramente no ponto em que o relatório refere a prescrição *off-label* de medicamentos mais baratos como uma possível vantagem capaz de controlar o orçamento a nível dos estados-membros e a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Apesar de reconhecerem as dificuldades enfrentadas pelas restrições orçamentais, defendem que a solução não passa por comprometer a saúde pública, pelo que, as entidades de saúde devem suspender a promoção *off-label* por razões económicas e priorizar a segurança dos doentes e o cumprimento da legislação vigente. Cada situação deve ser avaliada individualmente e a decisão pela opção *off-label* deve incluir o consentimento do doente ^{21,92}.

4.1.2. PROMOÇÃO OFF-LABEL POR PARTE DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

No envolvimento do tema “uso *off-label* de medicamentos”, a questão da sua promoção, por parte das empresas farmacêuticas, tem merecido particular atenção e tem sido foco de intensas avaliações e divergências. Para todos os efeitos, a promoção *off-label* de medicamentos constitui uma prática ilegal ^{33,38}. Este facto é confirmado pelo artigo 87 da “Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho” que estabelece que os elementos da publicidade dos medicamentos devem estar de acordo com as informações constantes do RCM e a publicidade dos medicamentos deve fomentar a utilização racional dos mesmos, não podendo ser enganosa ⁹³.

Esta norma é justificada pela premissa de que a publicidade de medicamentos é uma ferramenta poderosa capaz de trazer um impacto negativo à saúde pública, se aplicada de forma excessiva e inadequada ^{22,33}.

Promover medicamentos cuja eficácia e segurança não foram confirmadas, pode implicar sérios riscos para os doentes e custos injustificados para o sistema de saúde. Além disso, a promoção *off-label* pode pôr em causa a integridade do sistema de regulamentação de medicamentos, prejudicando a autoridade dos reguladores e desencorajando as empresas de realizar ensaios clínicos para novos medicamentos ou indicações ^{21,94}.

Um outro fator que fundamenta o impedimento da promoção *off-label* está relacionado com o facto de esta ser vista como uma tentativa de contornar o sistema regulador visando aumentar a quota de mercado, colocando os interesses corporativos à frente do bem-estar da população. Por sua vez, a indústria farmacêutica crítica o governo de parcialidade, alegando que este condena a promoção *off-label* mas é capaz de a promover ativamente nos casos em que estes medicamentos apresentam uma alternativa menos dispendiosa do que as terapias convencionais ⁹⁵.

A promoção *off-label* de medicamentos é uma questão complexa que envolve ameaças e potenciais benefícios para os cuidados de saúde. É obvio que a promoção do uso *off-label* desleal e oportunista pode gerar riscos para a saúde pública e segurança do doente. No entanto, a proibição da promoção *off-label* também possui algumas desvantagens, nomeadamente, na medida em que limita o conhecimento de alternativas terapêuticas perante patologias mais raras ou subgrupos de doentes mais vulneráveis ^{37,96,97}.

A FDA reconhece que o acesso por parte dos profissionais de saúde a informações médicas e científicas verdadeiras e não falaciosas sobre usos *off-label* de medicamentos pode trazer benefícios para a saúde pública. Como tal, as empresas farmacêuticas estão autorizadas, mediante o cumprimento de uma série de normas impostas pela FDA, a distribuir informação clínica pertinente publicada em artigos de revistas científicas ou publicações de referência; a profissionais de saúde ou entidades de saúde ⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Estas informações respeitantes à segurança ou eficácia de um medicamento aprovado ou utilizado para um novo uso que não esteja incluído no RCM do medicamento

só podem ser apresentadas caso sejam respeitadas as diretrizes estabelecidas pela FDA no que diz respeito ao tipo de publicações que podem ser apresentadas e ao modo como pode ser facultada essa informação médica de modo a garantir a credibilidade dessas mesmas informações. Deste modo, em 2014, a FDA apresentou um novo guia de boas práticas direcionado à indústria farmacêutica com o objetivo de orientar acerca das normas legais a seguir na distribuição de publicações relativas ao uso *off-label* de medicamentos. Por sua vez, se não forem cumpridas as normas exigidas ou houver promoção do uso não aprovado de um medicamento, essa conduta resultará em pesadas coimas^{100,101}.

Ainda assim, os trâmites legais que distinguem uma legítima divulgação de informações e uma ilegal promoção *off-label* de medicamentos continuam a gerar equívocos³⁸.

Perante uma atitude mais permissiva por parte da FDA em relação à promoção do uso *off-label* de medicamentos, uma das críticas apontadas relacionou-se com o facto de deixar de ser necessária uma revisão antecipada pela FDA dos materiais publicitários a serem distribuídos³⁷.

Não existindo uma supervisão adequada da integridade da informação que é transmitida, os doentes podem ser submetidos a medicamentos potencialmente ineficazes ou mesmo prejudiciais nas condições aplicadas. Qualquer proposta de promoção *off-label* de um medicamento deveria ser revista e sujeita a consentimento por agências como a FDA, antes do marketing ser posto em prática. A FDA, enquanto detentora de recursos para avaliar dados científicos, deveria assumir a posição de avaliador imparcial rigoroso e emitir pareceres no que concerne à segurança e eficácia destes medicamentos em utilizações *off-label*. Esta apreciação não deveria ser exclusivamente da responsabilidade do médico prescritor, uma vez que fatores como a falta de tempo ou conhecimento especializado podem impedir uma correta avaliação^{37,102}.

Apesar dos regulamentos que proíbem a promoção de medicamentos para utilizações não aprovadas pelas autoridades reguladoras, na última década, várias empresas farmacêuticas foram investigadas e autuadas devido a esta prática ilegal^{38,98}.

Um caso recente nos EUA, envolve a empresa *Boehringer*, que em 2017 pagou 13,5 milhões de dólares devido ao marketing ilegal referente a quatro dos seus

medicamentos para usos *off-label*. Os medicamentos envolvidos foram o Aggrenox®; Combivent®; Atrovent® e Micardis® para uma variedade de indicações não aprovadas pela FDA ^{103,104}.

Em 2014, a *Pfizer* assumiu o pagamento de 325 milhões de dólares resultante da promoção *off-label* do antiepilético Neurontin®. Já em 2004 a empresa tinha sido penalizada em 430 milhões de dólares pelo mesmo motivo, ao promover o uso *off-label* da gabapentina para o tratamento da doença bipolar, perturbação de hiperatividade e déficit de atenção, enxaqueca e outros tipos de dores ¹⁰⁵.

Em 2013, a promoção *off-label* resultou numa multa superior a 2,2 mil milhões de dólares para a *Johnson & Johnson*. Dois dos medicamentos envolvidos - Risperdal® e Invega® - aprovados para o tratamento da esquizofrenia, foram promovidos para outros usos não aprovados pela FDA em idosos com demência e crianças. No caso do Risperdal® era indicado para tratar sintomas como ansiedade, agitação, depressão, hostilidade e confusão ¹⁰⁶.

Em 2012 a empresa farmacêutica *GlaxoSmithKline* aceitou declarar-se culpada, para evitar ir a julgamento, e acordou com o Departamento de Justiça dos Estados Unidos pagar uma multa de 3 mil milhões de dólares por promoção fraudulenta de medicamentos. Entre as acusações, a empresa terá promovido o antidepressivo Paxil® a menores de 18 anos; o antidepressivo Wellbutrin® para usos não aprovados como perda de peso e disfunção sexual; além de ter ocultado durante anos possíveis riscos de segurança relacionados com a utilização do antidiabético Avandia® ¹⁰⁷.

Também em 2012 a empresa *Abbott* é condenada a pagar 1,5 mil milhões de dólares pela promoção *off-label* do ácido valpróico para o tratamento da esquizofrenia e controlo da agitação e agressão em idosos com demência, quando este apenas possui aprovação para tratamento da epilepsia ¹⁰⁸.

Em 2010 a empresa farmacêutica *Novartis* pagou 422,5 milhões de dólares pela promoção *off-label* do medicamento Trileptal®. Este, foi aprovado pela FDA como antiepilético, para o tratamento de convulsões parciais, e promovido ilegalmente para dores e patologias do foro psiquiátrico ¹⁰⁹.

No mesmo ano, a empresa *AstraZeneca* pagou 520 milhões de dólares devido à promoção do antipsicótico Seroquel® (quetiapina) para indicações não aprovadas, tais

como, comportamento agressivo, doença de Alzheimer, ansiedade, perturbação de hiperatividade e déficit de atenção, transtorno bipolar, demência, depressão e insónia ¹¹⁰.

Ainda em 2010, a empresa *Allergan* pagou 600 milhões de dólares por promover o uso *off-label* de Botox® (toxina botulínica) para dor de cabeça, espasticidade e paralisia cerebral juvenil ¹¹¹.

Em 2009 a *Pfizer* pagou um total de 2,3 mil milhões de dólares devido ao marketing *off-label* de quatro dos seus medicamentos ¹¹² e a empresa farmacêutica americana *Eli Lilly* pagou uma multa de 1,415 mil milhões de dólares pela promoção *off-label* do medicamento Zyprexa® (olanzapina). Este medicamento antipsicótico era promovido para o tratamento de vários tipos de demência, incluindo a doença de Alzheimer ¹¹³.

Posto isto, é perceptível que a promoção *off-label* tem vindo a ser objeto de um intenso escrutínio por parte das autoridades reguladoras, o que tem resultado em multas pesadas para as práticas ilegais de marketing. Por sua vez, a indústria farmacêutica defende o seu direito de promoção, alegando que a divulgação de informação verídica e credível sobre os usos *off-label* é um direito constitucional de liberdade de expressão ^{39,99,114}.

Poderia ser criado um quadro regulamentar que suportasse a promoção *off-label* de medicamentos em casos específicos, de modo a que as populações de doentes mais vulneráveis pudessem ter melhor acesso a opções terapêuticas viáveis. Concomitantemente, com o objetivo de travar uma inapropriada promoção *off-label* de medicamentos, seriam estabelecidas estratégias dissuasivas e mais penalizações para quem promovesse esta prática ⁹⁵.

Assim, seria necessária uma pré-aprovação dos materiais promocionais por um comité regulador que avaliaria a utilidade e os benefícios que essa promoção *off-label* poderia vir a trazer. No pedido de autorização para promover determinado medicamento *off-label*, as empresas farmacêuticas, além de demonstrarem provas de segurança e eficácia convincentes, deveriam, por exemplo: justificar por que motivo não procederam ao pedido formal de aprovação à autoridade reguladora; divulgar os benefícios que essa promoção *off-label* poderia trazer e estabelecer um plano de mecanismos capazes de monitorizar esse uso *off-label* ^{95,96}.

O que é necessário é um sistema de promoção *off-label* adequado e regulamentado que beneficie os doentes, para os quais, informações relevantes e tratamentos alternativos podem ser determinantes em casos específicos. Simultaneamente deve ser concebido um forte desincentivo para evitar o envolvimento em práticas inapropriadas de promoção *off-label* ⁹⁶.

4.2. CONSENTIMENTO INFORMADO

Os doentes têm o direito fundamental de serem informados acerca dos tratamentos que recebem e de participar conjuntamente com o médico nas decisões desse mesmo tratamento. O consentimento informado representa um meio para assegurar que as crenças do médico e outras considerações práticas não anulem o direito à liberdade e integridade pessoal do doente ¹¹⁵.

Quando um medicamento é prescrito para uso *off-label*, essa informação deve ser prestada de forma clara e compreensível, assim como as potenciais incertezas associadas. Os doentes devem ser informados quando existem alternativas aprovadas disponíveis e por que motivo o uso *off-label* está a ser recomendado ¹¹⁶.

Apesar da importância desta conduta, o que se verifica na realidade é que esta informação é frequentemente omitida. Um inquérito realizado no Reino Unido revelou que a maioria dos pediatras (69%) não obtiveram o consentimento informado nem comunicaram aos pais que a prescrição era *off-label* ⁷⁹.

O argumento frequentemente apresentado para este comportamento é que informar as pessoas sobre a prática *off-label* assustaria indevidamente os doentes que poderiam recusar tratamentos mais adequados. Além de que, a exigência de divulgação iria sobrecarregar inadequadamente os médicos cuja atenção seria desviada dos cuidados ao doente ^{117,118}.

Um estudo que envolveu cidadãos europeus, determinou que a grande maioria (90%) partilha a opinião de que o doente tem direito ao consentimento informado quando lhe é prescrita medicação para uso *off-label* ⁸³.

Embora as normas farmacêuticas da UE não regulem, na generalidade, o uso *off-label* de medicamentos, o consentimento informado é agora considerado um direito

européu que todos os estados-membros são obrigados a salvaguardar. Essa obrigação tem vindo a ser cada vez mais destacada em diferentes jurisdições por toda a Europa. A legislação italiana, por exemplo, destaca explicitamente a importância de obter o consentimento informado do doente para legitimar o uso *off-label* de medicamentos. Os médicos que não o façam aquando da prescrição para uso *off-label*, podem estar sujeitos a processos disciplinares ¹¹⁵.

Em 2008, o Supremo Tribunal Italiano confirmou a condenação de um médico num caso que envolveu uma prescrição *off-label*. A ocorrência dizia respeito ao uso do medicamento Topamax® (topiramato), autorizado para o tratamento da epilepsia, mas que no caso, foi utilizado para o tratamento da obesidade num menor. O médico prescreveu o Topamax® sem antes testar tratamentos autorizados e sem informar acerca do uso *off-label* e obter o consentimento informado dos pais. Além disso, o médico não monitorizou adequadamente o menor quanto a possíveis efeitos adversos, nem mesmo, quando estes se começaram a manifestar. Perante esta situação, o tribunal salientou a necessidade dos médicos obterem o consentimento informado, devendo para tal, prestar informações íntegras onde constem todos os possíveis efeitos negativos da terapêutica ¹¹⁵.

Também em Espanha, a Lei 41/2002 enfatiza o princípio de que toda a intervenção médica deve basear-se no consentimento prévio do doente. Este, é detentor do direito à informação no que concerne a todas as ações relativas à sua saúde, incluindo a natureza e propósito da intervenção, riscos e consequências ¹¹⁹. Da mesma forma, em França, os médicos que prescrevem medicamentos para uso *off-label* serão responsabilizados se não informarem os doentes.

Mesmo nas jurisdições europeias em que o uso *off-label* não é explicitamente regulamentado por lei, os médicos poderão ser responsabilizados se optarem pelo uso *off-label* sem o consentimento informado do doente ¹¹⁵. Posto isto, a obtenção do consentimento confere uma medida preventiva na eventualidade de surgirem processos de responsabilidade médica, que advêm por vezes, da disparidade entre as expectativas do doente e o resultado do tratamento. É determinante que o médico registe todo este procedimento no processo clínico do doente ¹²⁰.

A qualidade das evidências disponíveis para apoiar o uso *off-label* de um medicamento desempenha um importante papel na decisão acerca da natureza e

documentação do processo de consentimento informado. Isto porque, quanto menos evidências científicas e mais incertezas inerentes à terapêutica houverem, maior será a complexidade do consentimento informado ¹¹⁶.

O consentimento informado deve então, basear-se em informações adequadas e incluir, entre outras coisas, a indicação explícita de uso *off-label*; informações sobre possíveis terapêuticas alternativas aprovadas; os possíveis riscos do uso *off-label* em geral e do uso *off-label* no caso específico em causa; e se relevante, as implicações de custo do uso *off-label* ¹¹⁵.

Na Norma 15/2013 da Direção Geral de Saúde (DGS) é possível conferir que “O consentimento informado, no âmbito da saúde, emana da atenção dada ao princípio ético do respeito pela autonomia, em que se reconhece a capacidade da pessoa em assumir livremente as suas próprias decisões sobre a sua saúde e os cuidados que lhe são propostos”. O consentimento informado assenta, portanto, nas noções de compreensão e autonomia, podendo ser expresso de forma verbal oral ou escrita.

No que concerne às situações perante as quais a obtenção do consentimento informado por escrito é obrigatória, a DGS passa a incluir o uso *off-label* de medicamentos de dispensa hospitalar. Em anexo à referida norma da DGS encontra-se um formulário modelo de consentimento informado ¹²¹.

O site da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia disponibiliza exemplos de formulários referentes a consentimentos informados no âmbito da cirurgia em oftalmologia. Entre eles, é possível destacar o “Consentimento informado para injeções intravitreas com bevacizumab (Avastin®)” onde se encontra especificado o facto de ser utilizado um medicamento *off-label*. Este documento escrito deve reforçar o esclarecimento oral previamente prestado e com base no direito à liberdade de decisão, o doente determina se consente a realização da intervenção proposta ¹¹⁹.

4.3. AÇÕES REGULAMENTARES

Efetivamente, a legislação da UE regula o processo de introdução no mercado e a comercialização de medicamentos, porém, não regulamenta de forma direta o modo como estes são utilizados na prática clínica, ou seja, uma vez colocado o medicamento no

mercado, os médicos podem prescrevê-lo para uso *off-label*. A expectativa geral é de que o médico prescreve *on-label*, contudo a liberdade de prescrição é uma realidade. Perante a ausência de regulamentação da prática *off-label* por parte da UE e face à legitimidade das considerações éticas e legais intrínsecas, cada estado-membro é livre de assumir as suas próprias normas. Em alguns países, existe regulamentação referente ao uso *off-label*, quer através de disposições especiais incluídas na legislação nacional, quer através de diretrizes de boas práticas ou recomendações profissionais. Ainda assim, apesar de várias iniciativas de regulamentação na UE, a conjuntura mantém-se insatisfatória, demonstrando que as normas regulamentares implementadas em vários países exigem melhorias significativas e atualização contínua ^{22,40,81,122}.

De facto, o uso *off-label* pode ser crucial em determinadas circunstâncias, no entanto, perante os potenciais riscos inerentes são necessárias orientações que permitam proteger os doentes e os profissionais de saúde. Neste âmbito, têm vindo a ser propostas condições que se devem verificar ao optar pelo uso *off-label* de medicamentos, nomeadamente: ausência de medicamentos alternativos aprovados para determinada situação ou recorrente ausência de resposta clínica observada; existência de fortes evidências na literatura científica e prática médica; esclarecimento e consentimento informado do doente; evidência de que os potenciais efeitos adversos foram investigados e existe uma rigorosa monitorização do doente ^{43,81,123}.

Em Portugal, apesar da prática ser reconhecida e existirem, conforme já referido, normas que mencionam o uso *off-label*, nomeadamente no que respeita à obtenção do consentimento informado, não existe uma regulamentação específica. Esta prática é da inteira responsabilidade do médico, que é livre de optar pela prescrição *off-label* se considerar ser o mais adequado para o doente perante a situação em causa ^{40,121}.

França; Alemanha; Itália; Holanda; Hungria; Espanha e Suécia são exemplos de países da UE que possuem regulamentação específica ou ferramentas políticas em vigor respeitantes à prescrição *off-label* de medicamentos (Figura 4.1) ⁴⁰.



Figura 4.1 - Regulação do uso *off-label* nos Estados-membros da EU em 2017: Representados a azul escuro estão os países que possuem regulamentação *off-label*; a azul claro estão os que não possuem regulamentação *off-label*. Os países representados a cinzento não participaram no estudo [Adaptado de Weda *et al.* ⁴⁰]

Em França, o escândalo relacionado com o medicamento Mediator® (benfluorex), retirado do mercado em 2009, foi determinante na criação de mudanças no sistema regulador. O Mediator® consistia num derivado da fenfluramina que foi aprovado para o tratamento da diabetes, mas era frequentemente prescrito de modo *off-label* para a perda de peso. Este facto, veio aumentar ainda mais o número de reações adversas que vieram a ser relacionadas com este fármaco causador de valvulopatias cardíacas, por vezes fatais ^{41,124}.

Este evento destacou os riscos do uso *off-label* e em 2011 surge uma lei destinada a fortalecer a segurança de medicamentos e produtos de saúde (Lei nº 2011-2012, 29 de dezembro de 2011) e o decreto nº 2012-743, 9 de maio de 2012 relativo a "Recomendações temporárias de utilização" (RTUs). Estas medidas surgiram com o intuito de preencher parte da lacuna e proporcionar a França um processo regulador para supervisionar a prescrição de medicamentos *off-label* ^{6,124}.

As RTUs são emitidas a nível nacional pela *Agence Nationale de Sécurité du Medicament* (ANSM) e têm como objetivo controlar o uso *off-label* de medicamentos e justificar o seu uso em situações em que não haja uma alternativa terapêutica ^{125,126}. A

RTU é concedida se houverem dados suficientes para assumir uma relação risco/benefício favorável do medicamento para as condições de uso solicitadas. Desde 2014 até final de 2016 foram concedidas 12 RTU'S, entre as quais a do relaxante muscular baclofeno para o tratamento do alcoolismo e do Avastin® para a DMI ¹²⁶.

As RTUs são emitidas por um período renovável de três anos e o doente é monitorizado no que diz respeito a critérios de segurança e eficácia. A empresa farmacêutica responsável deve promover e financiar a vigilância do medicamento abrangido pela RTU, devendo também apresentar periodicamente relatórios resumidos com uma análise da relação risco/benefício à ANSM ¹²⁶. Quanto aos médicos, devem incluir o termo “prescrição *off-label*” na receita e estão incumbidos de esclarecer o doente a respeito desta prática e informá-lo relativamente aos eventuais riscos e benefícios. Devem ser recolhidos dados inerentes à monitorização do doente e qualquer efeito adverso observado deve ser reportado.

As RTUs são um estímulo importante, capaz de incentivar as empresas farmacêuticas a estabelecer ensaios clínicos com o objetivo de expandir as indicações dos seus medicamentos ^{41,126}.

Em 2014 as condições necessárias para obter uma RTU alteraram e passou a ser possível incluir medicamentos destinados a situações que dispõem de alternativas terapêuticas aprovadas ¹²⁴. Em junho de 2015, a ANSM publicou a recomendação temporária de utilização para o Avastin® destinada ao tratamento da DMI apesar de existir medicação aprovada para a referida indicação ⁴⁰.

Através do número reduzido de RTUs concedidas até à data, é perceptível que esta estratégia não poderá controlar todas as utilizações *off-label*, dado o elevado número de situações clínicas que podem levar a tal desfecho. Portanto, urge a necessidade de medidas mais abrangentes ⁴¹.

Surgem sugestões como a criação de um comité nacional “*off-label*” que teria como possíveis missões: implementar e monitorizar as RTUs; supervisionar as prescrições *off-label* através da análise de bancos de dados existentes; analisar o suporte científico para prescrições *off-label*; implementar programas de educação e ferramentas de comunicação, entre outras ¹²⁵.

Em Itália, a Lei n. 94/98 e a Lei n. 648/96 regulam o uso *off-label* de medicamentos, perante a ausência de alternativas terapêuticas. De acordo com esta legislação os médicos podem prescrever certos medicamentos *off-label* incluídos numa lista – “Lista 648” - periodicamente atualizada pela Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e obter o reembolso do serviço nacional de saúde. É requerido que o medicamento se encontre pelo menos na segunda fase de ensaios clínicos e o consentimento do doente deverá ser obtido.

À semelhança de França, em 2014 surge uma nova Lei (79/2014) que vem permitir a prescrição *off-label* de medicamentos e o seu reembolso mesmo que exista um medicamento alternativo válido e devidamente autorizado para a indicação em questão. Esta opção é possível, mediante avaliação da AIFA, se for apoiada por dados científicos bem estabelecidos e apresentar uma opção economicamente viável ^{40,90}.

Estas medidas implementadas em França e Itália suscitaram várias críticas por parte da EFPIA, que acusou as entidades governamentais de colocarem em risco a saúde e a segurança da população, além de prejudicarem o quadro regulamentar da UE ao promoverem o uso *off-label* por razões económicas em prol da redução de custos, nomeadamente, quando existem medicamentos aprovados disponíveis. A EFPIA alerta ainda para o facto destas medidas desencorajarem as empresas farmacêuticas a passarem pelo dispendioso e moroso processo de autorização de novas indicações se as autoridades públicas preferirem o uso *off-label* de outros medicamentos mais baratos que não tenham sido submetidos à mesma avaliação rigorosa de segurança e eficácia ^{122,127,128}.

Em Espanha, o Decreto 1015/2009 autoriza os médicos a prescreverem *off-label* em circunstâncias excecionais, perante a ausência de alternativas terapêuticas autorizadas para o doente em questão. A necessidade de recorrer à prática *off-label* deve ser convenientemente justificada no processo clínico do doente e este deverá ser informado acerca dos potenciais riscos e benefícios, de modo a poder prestar o seu consentimento de acordo com a Lei 41/2002 ¹²⁹.

A nível europeu, algumas sugestões regulamentares têm sido particularmente debatidas ⁴⁰:

- Solicitar permissão para prescrever *off-label*: Esta medida vigora na Hungria e confere uma maior segurança tanto para o doente como para o médico, na medida em que

a pressuposta utilização *off-label* será previamente avaliada por uma autoridade competente, permitindo ainda regular e reunir informação acerca dos vários usos *off-label* vigentes. No entanto, esta estratégia encontra-se em processo de melhoramento pois requer alguns ajustes, nomeadamente no que diz respeito à renúncia desta medida em situações de emergência e à simplificação do processo de solicitação.

- Medidas legais para implementar recomendações temporárias para usos *off-label*: É o caso das RTU's em França, referidas anteriormente, que visam a proteção do doente através do seguimento de protocolos estipulados e a aquisição de conhecimento referente à segurança e eficácia dos vários usos *off-label*.

- Conceder novos incentivos para que as empresas farmacêuticas registem novas indicações: Esta medida pretende facilitar a extensão do *label* do medicamento, proporcionando incentivos para que as empresas registem novas indicações para as quais o medicamento já é usado de modo *off-label* ou se presume vir a ser. Ao nível da UE vigoram atualmente três modelos exemplificativos deste tipo de medidas: o “Regulamento Pediátrico”, o “Regulamento relativo aos Medicamentos Órfãos” e um ano complementar de exclusividade de mercado no caso de serem aprovadas, durante os primeiros oito anos de comercialização de um medicamento, novas indicações que comprovem um benefício clínico significativo comparativamente às terapias existentes.

- Guidelines de usos *off-label*: Na Holanda, por exemplo, a prescrição *off-label* é permitida se os organismos profissionais competentes tiverem desenvolvido protocolos ou normas correspondentes a esse uso *off-label* específico. Se estas *guidelines* ainda não estiverem disponíveis para determinado uso *off-label*, o caso deve ser discutido entre o médico e o farmacêutico. As evidências nas quais as diretrizes são baseadas podem provir de ensaios clínicos ou até mesmo da prática clínica e fornecem informações referentes ao risco/benefício dos produtos, de modo a que os prescritores e os doentes possam tomar uma decisão informada.

- Recorrer a evidências provenientes de bases de dados e registos eletrónicos de doentes: Permitiria monitorizar a segurança e eficácia de medicamentos utilizados de modo *off-label* e conseqüentemente inferir se esse uso é ou não racional. De facto, as evidências apuradas serão menos credíveis que as obtidas através de ensaios clínicos,

todavia, esta opção poderia revelar-se especialmente útil em situações particulares que envolvem pequenas populações, como é o caso das doenças raras.

- Diretrizes a nível da UE: Consistiria no desenvolvimento de uma diretriz geral capaz de descrever o enquadramento legal e a regulamentação referente à utilização *off-label* a nível da UE. Essa diretriz iria conter orientações acerca dos elementos que poderiam ser incluídos nas diretrizes nacionais de uso *off-label* (por exemplo, consentimento informado; vários níveis de evidência; informações para o doente; processo de monitorização, etc) e de que modo estas diretrizes poderiam ser desenvolvidas. Esta iniciativa permitiria uma certa equidade regulamentar entre as *guidelines* nacionais de tratamento dos vários estados-membros da UE ⁴⁰.

5. USO *OFF-LABEL* EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

5.1. PEDIATRIA

Durante muitos anos as crianças foram excluídas dos ensaios clínicos que integram o processo de aprovação de um medicamento e consideradas “órfãos terapêuticos”, uma vez que era considerado imprudente expor as crianças a moléculas cuja segurança e eficácia não estivesse ainda estabelecida. Porém, esta proteção resultou na exposição das crianças a fármacos para os quais não existiam estudos relativos à sua segurança e eficácia na população pediátrica ^{22,130}.

Estima-se que aproximadamente 50% dos fármacos utilizados em crianças são usados em condições diferentes das autorizadas e aproximadamente 70% dos doentes pediátricos recebem prescrições com pelo menos um fármaco nessas condições ¹³¹.

A escassa investigação em pediatria, faz com que a terapia medicamentosa em crianças seja guiada por teorias, experiência profissional e extrapolações da população adulta, em detrimento de evidências científicas ¹³².

A simples extrapolação de doses, baseada no peso corporal, não garante a segurança e eficácia do tratamento, podendo inclusive provocar danos, atendendo a que existem diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre as crianças e os adultos ^{130,133}.

Ainda assim, a prescrição e utilização *off-label* de medicamentos é reconhecida como necessária, representando por vezes a única opção viável na população pediátrica ¹³⁴.

Na população pediátrica são vários os motivos que definem o uso *off-label* de medicamentos e é possível categorizá-los: o paracetamol administrado a um bebé prematuro ou o losartan usado em crianças com idade inferior a 6 anos são exemplos de usos *off-label* (categoria “idade”); a gentamicina em administração única diária em crianças (categoria “dose”); o diclofenac utilizado para dor abdominal (categoria “indicação”); a adrenalina administrada por inalação e não por via intravenosa (categoria “via de administração”); e a administração de morfina (categoria “ausência de informação pediátrica”) ou codeína (categoria “dados pediátricos insuficientes”) como analgésicos ^{130,135}.

Um estudo publicado pela EMA em 2010 apresentou dados referentes à utilização pediátrica de medicamentos *off-label* e não autorizados nos vários países membros da UE. Os resultados confirmaram uma elevada frequência de prescrições nestes termos em toda a Europa - entre 45% e 60% do total das prescrições do estudo. Os medicamentos mais frequentemente consumidos em uso *off-label* e não autorizados pertenciam às classes terapêuticas: antiarrítmicos; anti-hipertensores; inibidores da bomba de prótons; antagonistas dos recetores H₂; antiasmáticos e antidepressivos ¹⁵.

Também Conroy *et al.* haviam anteriormente avaliado o uso de medicamentos em unidades pediátricas hospitalares de cinco países (Reino Unido, Suécia, Alemanha, Itália, Holanda) e verificaram que quase metade das prescrições correspondiam a utilizações *off-label* e a medicamentos não autorizados (46%). Mais de metade dos doentes (67%) receberam pelo menos uma prescrição nestas condições. Analgésicos e broncodilatadores foram os fármacos mais prescritos de modo *off-label* e o motivo mais comum para este tipo de prescrição foi a utilização de uma dose/frequência de administração não aprovadas no RCM ¹³⁶.

Um estudo realizado nas urgências pediátricas de um hospital em Portugal revelou que 32,2% dos medicamentos prescritos para uso após alta hospitalar eram *off-label* e que 46,1% das crianças foram submetidas à prescrição *off-label* de medicamentos. A alteração da dosagem aprovada foi o motivo mais comum para a prática *off-label* e os anti-infecciosos e medicamentos com atuação ao nível do sistema respiratório foram os mais

prescritos. De entre os fármacos mais receitados para utilizações *off-label*, distinguem-se: amoxicilina/ácido clavulânico; paracetamol; amoxicilina; ibuprofeno e salbutamol¹³⁷. Ainda em Portugal, Cabral e Morais-Almeida avaliaram a elevada utilização *off-label* de fármacos em crianças com patologia alergológica¹³⁸ e analisaram a prevalência em idades iguais ou inferiores a 6 anos. Constataram que 34,5% dos medicamentos prescritos num ambulatório de imunoalergologia eram *off-label*, principalmente pela sua utilização numa faixa etária não aprovada¹³⁹. A faixa etária foi também o principal motivo apontado por um estudo realizado num hospital pediátrico no Canadá, no qual se verificou uma taxa de prescrições *off-label* na ordem dos 38,2%¹⁴⁰.

Em 2012, no Brasil, foi efetuado um estudo com o objetivo de determinar a frequência de prescrição para uso *off-label* de medicamentos em pediatria. A pesquisa foi realizada em dois postos de cuidados de saúde primários e entre 731 medicamentos prescritos, verificou-se uma frequência de 31,7% de medicamentos prescritos para uso *off-label*, nomeadamente anti-histamínicos e antiasmáticos (32,3% e 31,5%, respetivamente). Os principais motivos de prescrição para uso *off-label* foram alteração da dosagem (38,8%) e utilização numa faixa etária não aprovada (31,5%). Durante este estudo, o salbutamol foi indicado para uso *off-label* na totalidade das situações em que foi prescrito, tendo sido recomendado para uma faixa etária inferior à aprovada em 50,9% dos casos e numa dose superior à aprovada em 49,1% dos casos¹⁴¹. Um outro estudo realizado no Brasil, porém numa unidade de cuidados intensivos pediátricos, revelou que 49,5% dos fármacos foram utilizados para uso *off-label*, referindo também alterações à dosagem aprovada como principal motivo para a utilização *off-label*. Alguns exemplos de usos *off-label* referidos neste estudo foram: relativamente à idade, a utilização de salbutamol sob a forma de aerossol, pois não possui dados referentes à aplicação em crianças até 4 anos de idade, apesar de ser prescrito inclusive a lactentes. Relativamente à dosagem, o salbutamol intravenoso não possui uma dose estabelecida para crianças, ainda que a sua aplicação nesse contexto seja uma prática frequente; em relação à indicação, o Ondansetron encontra-se indicado apenas para náuseas e vômitos relacionados com quimioterapia e pós-operatório, e não como alternativa para vômitos originados por outras causas, como tem sido prescrito¹⁴².

Morales-Carpi *et al.* apuraram, num estudo realizado numa unidade de urgência pediátrica espanhola, que 50,7% das 667 prescrições analisadas eram referentes a usos

off-label. Das 336 crianças a quem foi prescrita medicação, 228 (67,9%) consumiram pelo menos um medicamento em uso *off-label*. Foram patologias do foro respiratório que motivaram uma maior prescrição *off-label* (31,4%)¹⁴³. Um outro estudo realizado em Espanha, numa unidade de cuidados intensivos pediátricos, detetou que 53,9% das prescrições eram *off-label*, sendo a principal razão destinar-se a uma indicação não aprovada¹⁴⁴.

A prescrição *off-label* na população pediátrica é bastante comum e atinge taxas elevadas em todo o mundo¹³⁸. Um estudo realizado em 2016, num hospital na Etiópia, apurou que 75,8% dos medicamentos prescritos se destinavam a usos *off-label*. A classe farmacológica dos antimicrobianos foi aquela em que se verificou uma maior incidência de usos *off-label* e a utilização de uma dosagem inadequada foi a razão mais comum¹⁴⁵. A mesma razão predominante foi apontada num estudo realizado na Índia, no qual se verificou que 70% dos medicamentos prescritos eram *off-label*. À semelhança de estudos referidos anteriormente^{137,143}, fármacos com atuação ao nível do sistema respiratório e medicamentos anti-infecciosos foram os que registaram maior utilização *off-label*¹³⁵.

Kimland *et al.* demonstraram que em unidades pediátricas suecas a taxa de usos *off-label* atingiu os 41% e que 60% da população estudada recebeu pelo menos um medicamento nestas condições. A ausência total de informação referente à população pediátrica surge como fator preponderante para a prescrição *off-label* e os recém-nascidos são apontados como o grupo mais sujeito a este tipo de prescrição¹⁴⁶.

De facto, a carência de medicamentos específicos para recém-nascidos constitui um problema de longa data. Trata-se de uma situação delicada que envolve uma série de questões técnicas, éticas e financeiras¹⁴⁷. É nos recém-nascidos que a utilização *off-label* atinge níveis mais elevados, nomeadamente em prematuros (até 90% dos medicamentos prescritos)¹⁵.

Em 2013, um estudo conduzido numa unidade de cuidados intensivos neonatais portuguesa avaliou a frequência do uso *off-label* de fármacos e concluiu tratar-se de uma prática comum, realizada em 52,7% dos casos, principalmente pela utilização de diferentes doses/frequências em relação às indicadas nos RCMs. A maioria dos fármacos utilizados para uso *off-label* foram anti-infecciosos para uso sistémico, sendo a ampicilina e a gentamicina os antibióticos mais prescritos¹⁴⁸.

Importa referir que o conceito de uso *off-label* de medicamentos é frequentemente interpretado de modo distinto por diferentes autores, ou seja, são aplicados diferentes critérios ao avaliar esta prática nos diversos estudos. Também o tamanho da amostra populacional, os distintos hábitos de prescrição, assim como as variações temporais e regionais, são fatores que contribuem nalguns casos para uma acentuada discrepância nas taxas de prescrição *off-label* descritas na literatura, o que conseqüentemente dificulta a comparação entre estudos publicados ^{15,130,134,147}.

Para além das questões éticas, também uma série de considerações técnicas e financeiras estão relacionadas com a escassez de medicamentos aprovados para crianças, uma vez que estas, constituem um grupo deveras heterogéneo, variando de recém-nascidos a adolescentes, com diferentes características biológicas e farmacológicas. Deste modo, é muitas vezes necessária uma investigação adicional adequada a cada grupo etário, o que aumenta a complexidade e os custos do processo de desenvolvimento de medicamentos pediátricos ^{134,149-151}.

Na certeza de que as crianças não são meros “pequenos adultos”, mas sim uma população vulnerável com necessidades específicas e com direito a medicamentos seguros, eficazes e adequados à idade, foram tomadas medidas legislativas orientadas para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos. Nos EUA estas medidas foram estabelecidas em 1997 e resultaram num aumento do número de fármacos aprovados para crianças. Em 2006, após vários anos de debate e reflexão, o Parlamento Europeu e o Conselho adotaram o Regulamento (CE) n.º 1901/2006, conhecido por “Regulamento Pediátrico”, que entrou em vigor na UE em janeiro de 2007 ^{150,152-154}.

O referido regulamento pretende facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico; garantir que os medicamentos utilizados no tratamento da população pediátrica são submetidos a uma investigação de elevada qualidade baseada em princípios éticos; e melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos diferentes grupos da população pediátrica ¹⁵².

A fim de cumprir estes objetivos, o Regulamento estabelece um sistema de obrigações, recompensas e incentivos, e adota medidas para assegurar que os medicamentos são regularmente investigados, desenvolvidos e autorizados com vista a dar resposta às necessidades terapêuticas das crianças. As empresas passam a ter o dever

de examinar cada medicamento desenvolvido quanto ao seu potencial uso em crianças, aumentando, assim, progressivamente, o número de medicamentos com indicações pediátricas^{150,151,155}.

Basicamente, as solicitações de autorização de comercialização para medicamentos deverão incluir os resultados de estudos realizados na população pediátrica, em conformidade com um “Plano de Investigação Pediátrica” (PIP). Estes PIPs são avaliados e aprovados por um Comité Pediátrico especializado pertencente à EMA^{152,155}.

Com o intuito de incentivar o interesse específico em desenvolvimentos exclusivamente pediátricos, o Regulamento introduziu o conceito de “autorização de introdução no mercado para uso pediátrico” (PUMA). A ideia consiste em fazer uma análise da viabilidade de utilização de medicamentos existentes e não patenteados para a população pediátrica. Se a PUMA for aprovada, o fabricante dispõe de exclusividade de comercialização durante um período de 10 anos. Contudo, esta medida não se revelou suficientemente atrativa, tendo em conta que até 2017, apenas foram concedidas 3 PUMAS^{150,151,156}.

Em 2017 assinalou-se o 10º aniversário da vigência do Regulamento Pediátrico e a EMA e o seu Comité Pediátrico elaboraram um relatório onde expõem os resultados obtidos no decénio. Nesta análise, destacam o impacto positivo atingido, realçando o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico como parte integrante do desenvolvimento global de medicamentos¹⁵⁶.

Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016, foram autorizados na UE 267 novos medicamentos e novas indicações para uso pediátrico, assim como 43 novas formas farmacêuticas apropriadas para crianças. Relativamente à percentagem de ensaios clínicos envolvendo a população pediátrica, aumentou de 9,3% em 2006 para 12,4% em 2016 (Figura 5.1)¹⁵⁶.

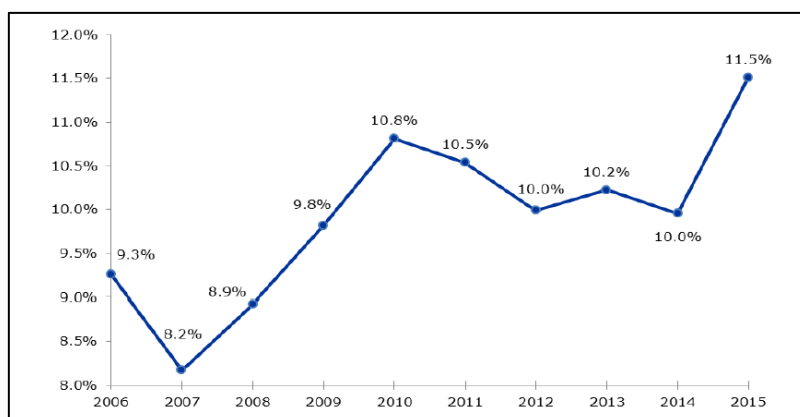


Figura 5.1 - Proporção de ensaios clínicos que incluem crianças [Adaptado de EMA ¹⁵⁶]

Em 2017, o número de PIPs aprovados superou os mil, dos quais 131 foram concluídos no final de 2016. A área com maior número de PIPs concluídos é a imunologia/reumatologia (14%), seguida de doenças infecciosas (14%), doenças cardiovasculares (10%) e vacinas (10%). A área da oncologia e doenças endócrinas/metabólicas apenas corresponde a 7% dos PIPs concluídos ¹⁵¹.

No entanto, as áreas terapêuticas abrangidas pelos PIPs estão mais relacionadas com prioridades de investigação que envolvem medicamentos dirigidos à população adulta, do que propriamente com as necessidades terapêuticas não atendidas das crianças ¹⁵⁴.

5.2 ONCOLOGIA

O uso *off-label* de medicamentos é particularmente frequente na área oncológica, por diversas razões. O principal motivo advém do facto de existirem variados tipos de cancro que podem ser sensíveis a agentes terapêuticos aprovados para outras neoplasias. Na prática, muitos medicamentos anticancerígenos comercializados não obtiveram aprovação inicial para todas as indicações sob as quais podem ser empregues ^{44,157}. Por exemplo, a gemcitabina foi inicialmente aprovada para o tratamento do cancro pancreático progressivo, sendo posteriormente aprovada para o cancro do pulmão de não pequenas células. Também o paclitaxel e topotecano inicialmente aprovados para o tratamento de segunda linha do cancro do ovário, vieram mais tarde, a ser aprovados para

o sarcoma de Kaposi e cancro do pulmão de não pequenas células, no caso do paclitaxel, e para o cancro do pulmão de pequenas células, no caso do topotecano ¹⁵⁸.

Outros motivos apontados para a elevada prevalência de usos *off-label* na área oncológica são: a falta de precisão nas indicações de alguns dos medicamentos mais antigos; a aplicação em pediatria e a existência de tumores raros, para os quais, muitas vezes, não há medicamentos aprovados, ou os dados de segurança e eficácia disponíveis são escassos para tais indicações ¹⁵⁹.

Dado o prognóstico preocupante e a natureza potencialmente ameaçadora à vida de um diagnóstico de cancro, principalmente quando recorrente ou metastático, o tempo é crítico, e as discussões de riscos *versus* benefícios assumem proporções muito delicadas ¹⁶⁰.

De facto, a prescrição *off-label* de medicamentos oferece importantes vantagens nesta área, nomeadamente, oferece uma alternativa quando as opções terapêuticas aprovadas não existem ou fracassaram; permite o acesso antecipado a fármacos potencialmente vitais e possibilita a consequente recolha de dados referentes à sua utilização, de modo a reforçar, ou não, a sua evidência terapêutica ¹⁶¹.

Ainda assim, a aplicação de antineoplásicos de modo *off-label* permanece uma questão controversa, na medida em que expandir o uso destes medicamentos sem fortes evidências científicas de segurança e eficácia pode ser mais prejudicial do que benéfico, além de diminuir os incentivos para a realização de ensaios clínicos rigorosos. Também os custos com a saúde podem aumentar desnecessariamente e surgem preocupações éticas em torno da frequente ausência de consentimento informado ^{161,162}.

Embora difícil de contabilizar, estimativas apontam para uma taxa de utilização *off-label* em doentes oncológicos na ordem dos 50%, podendo mesmo ser superior ^{44,163}. Na verdade, as taxas de uso *off-label* variam de acordo com o país, o tipo de tumor, a evolução da doença, a disponibilidade de tratamentos eficazes comercializados e o agente antineoplásico em questão. Por exemplo, medicamentos que abrangem poucas indicações e que são detentores de um mecanismo de ação não específico (“amplo espectro”), são mais propensos à prescrição *off-label* ¹⁶⁴.

Um estudo prospetivo realizado em 5 hospitais espanhóis durante um ano (entre 2011 e 2012) constatou que o rituximab, tratando-se de um medicamento potencialmente

útil num vasto leque de doenças autoimunes e inflamatórias, foi de entre os medicamentos prescritos para uso *off-label*, o mais utilizado (21,1%)⁵².

Também a entidade reguladora vigente em cada país pode influenciar a prevalência do uso *off-label*. Entre 1995 e 2008 foram aprovados pela EMA, 42 agentes anticancerígenos, o que correspondeu a um total de 100 indicações terapêuticas para o tratamento de diversos tipos de tumores. Trotta *et al.* verificaram que, destas 100 indicações aprovadas, 47 diferiam entre a EMA e a FDA¹⁶⁵.

Um estudo realizado num centro de oncologia em Singapura analisou a opinião de profissionais de saúde acerca do uso *off-label* aplicado à terapêutica oncológica e verificou que a maioria dos profissionais (57%) concorda com o facto do uso *off-label* de medicamentos constituir uma prática indispensável nesta área, ainda que revelem preocupações no que respeita à segurança e eficácia. As principais razões enumeradas incluem cancro avançado, cujas alternativas terapêuticas aprovadas estão esgotadas; inexistência de medicamentos aprovados para determinada situação e tumores raros. A maioria dos inquiridos (86%) considera a necessidade de obter o consentimento informado como um aspeto essencial nesta prática¹⁶⁶.

No contexto da prática clínica, os denominados compêndios de oncologia, constituem um recurso importante na prescrição de medicamentos mais recentes e potencialmente mais eficazes, pois são neles disponibilizados dados de evidência para apoiar indicações *off-label* específicas. Com o objetivo de analisar o conteúdo dos compêndios e o nível de evidência demonstrado, Abernethy *et al.* compararam 6 compêndios, entre os quais, o “*DRUGDEX Information System National*” e o “*Comprehensive Cancer Network Drugs and Biologics Compendium*”. Os autores consideraram que os compêndios analisados, além de diferirem entre si em diversos aspetos, não possuem transparência, citam poucas evidências atualizadas e não possuem métodos sistemáticos que permitam uma revisão ou atualização de evidências¹⁶⁷.

Assim, grande parte das utilizações *off-label* aplicadas no tratamento do cancro, são baseadas em *guidelines*, como as da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), que reúnem um conjunto de diretrizes específicas usadas na prática clínica. Com o objetivo de determinar as diferenças existentes entre as recomendações da NCCN e as recomendações estabelecidas no “*label*” de medicamentos anticancerígenos aprovados

pela FDA, foi realizado um estudo no qual foram examinados 47 medicamentos aprovados pela FDA entre 2011 e 2015 para tumores sólidos e hematológicos em adultos. Estes, foram autorizados para 69 indicações aprovadas pela FDA, enquanto a NCCN recomendou esses mesmos fármacos para 113 indicações, nas quais se incluem a totalidade das indicadas pela FDA sendo as restantes, recomendações adicionais. Wagner *et al.*, consideraram que estas recomendações são geralmente baseadas em evidências de baixa qualidade ou desprovidas de evidência documentada. Apenas 23% das recomendações adicionais foram baseadas em evidências de ensaios clínicos controlados, enquanto a maioria não forneceu referência a evidências ou era baseada em pequenos estudos não controlados ou relatórios de casos ¹⁶⁸.

Num estudo que envolveu um grupo selecionado de quimioterapias intravenosas frequentemente utilizadas nos EUA foi demonstrada uma prevalência de usos *off-label* na ordem dos 30% ¹⁶⁹. Um outro estudo realizado também nos EUA revelou que 29% dos antineoplásicos orais foram utilizados para uso *off-label*, ainda que 88% desses usos fossem apoiados pelas recomendações da NCCN ¹⁷⁰.

Uma pesquisa efetuada num instituto de oncologia australiano revelou que entre os anos 2001 e 2008, a prevalência de prescrições para uso *off-label* e não autorizadas, aumentou de 22% para 39% e em 2008, 85% dos doentes receberam pelo menos um medicamento prescrito para uso *off-label* ou não aprovado. Porém, este estudo incluiu a totalidade dos medicamentos usados no contexto terapêutico e não apenas os antineoplásicos ¹⁷¹.

Um outro estudo Australiano analisou 448 protocolos de quimioterapia aplicados num instituto oncológico e concluiu que 42,9% destes, incluíam pelo menos um medicamento para uma indicação *off-label* não aprovada ou numa combinação não autorizada. Ainda assim, os autores consideraram que mais de 90% dos protocolos considerados *off-label*, tinham por base diretrizes de tratamento bem estabelecidas ou pesquisas publicadas sujeitas a revisão por pares ¹⁷².

Em Itália, uma pesquisa levada a cabo em 16 institutos oncológicos, apresentou uma prevalência de usos *off-label* correspondente a 18,9%. O motivo mais frequentemente mencionado para justificar esta prática foi a utilização de um antineoplásico numa neoplasia diferente da autorizada (46,2%), apesar de existirem

evidências científicas associadas a tal utilização. Outros motivos referidos foram: a utilização do fármaco numa combinação não aprovada (20,6%); utilização do antineoplásico numa linha de tratamento anterior ou posterior à aprovada (19,6%) e fármacos utilizados em neoplasias raras (13,6%)¹⁵⁹.

Joerger *et al.*, demonstraram que na Suíça, 32,4% dos doentes submetidos à terapêutica antineoplásica, receberam pelo menos um medicamento *off-label*, o que corresponde a 27,2% de todos os anticancerígenos prescritos. Ainda assim, os usos *off-label* não apoiados pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) foram raros (6,6%), ocorrendo mais frequentemente com o bevacizumab, devido à sua administração em doentes com cancro do ovário e da mama em estado avançado¹⁷³.

5.3 PSIQUIATRIA

Na área da psiquiatria, a prescrição *off-label* também é considerada prática comum^{174,175}. Um estudo realizado num hospital psiquiátrico com o objetivo de apurar a prevalência de prescrições *off-label* em doentes internados com doenças mentais e deficiência mental ligeira, determinou que 46% dos doentes obtiveram prescrições *off-label* de pelo menos um psicotrópico e 37% das prescrições destes medicamentos eram *off-label*. Na grande maioria dos casos, o psiquiatra tinha noção de ter prescrito um medicamento de modo *off-label* e assumiu recorrer a colegas de profissão para discutir o assunto e obter uma segunda opinião. Porém, em apenas 6% dos casos, o doente foi informado acerca do uso *off-label*, em grande parte, porque o psiquiatra considerou o doente incapaz de compreender o conceito. Nesta pesquisa, o panorama *off-label* mais comum foi o uso de antipsicóticos atípicos para reduzir sintomas de agressividade, agitação e distúrbios comportamentais inerentes a uma variedade de patologias¹⁷⁴.

O uso *off-label* em psiquiatria é inevitável, particularmente em casos de distúrbios relativamente raros ou estados mentais que revelem graves perturbações. Além da falta de incentivos financeiros para as empresas farmacêuticas, este facto é justificado pela dificuldade em recrutar um número suficiente de doentes para a concretização de um ensaio clínico, e pela impossibilidade, em vários casos, de obter o consentimento informado do doente para participar no estudo.

As evidências científicas que apoiam o uso *off-label* de medicamentos psicotrópicos nestas patologias são escassas e exigem uma séria avaliação dos potenciais riscos e benefícios por parte dos psiquiatras. Também o registo e monitorização de cada terapêutica *off-label* constituem importantes procedimentos que devem ser adotados ¹⁷⁴.

Uma pesquisa que envolveu doentes atendidos em consultas externas de psiquiatria demonstrou que 46,6% receberam pelo menos um medicamento *off-label*, correspondendo a 19,85% dos medicamentos prescritos para uso *off-label* ¹⁷⁶.

Uma outra análise realizada num serviço de ambulatório de psiquiatria revelou uma taxa de prescrição *off-label* na ordem dos 39,5% e que 79,2% dos doentes utilizaram pelo menos um medicamento *off-label*. O diagnóstico mais comum foi a depressão e os psicotrópicos mais frequentemente utilizados para uso *off-label* foram o clonazepam; lorazepam e cloridrato de trihexifenidilo ¹⁷⁵.

Um questionário dirigido a psiquiatras no sul da Inglaterra revelou que 65% dos entrevistados haviam prescrito medicamentos *off-label* no mês anterior. De facto, este tipo de prescrição é justificada em certas circunstâncias, e existem frequentemente fortes evidências científicas na base de determinadas utilizações *off-label*, como é o caso do uso do valproato de sódio no tratamento de mania associada à perturbação bipolar ou a utilização de olanzapina em psicoses diferentes da esquizofrenia ¹⁷⁷.

Muitas vezes, as fortes evidências associadas a um determinado uso *off-label* surgem quando são efetuados testes que avaliam novas indicações de medicamentos antigos, porém as empresas farmacêuticas não avançam com o processo de alteração da AIM existente, uma vez que o medicamento já não é patenteado e o procedimento necessário é complexo e dispendioso ¹⁷⁸.

Por sua vez, existem situações em que determinadas utilizações *off-label* não apoiadas por fortes evidências, são divulgadas e rapidamente difundidas e postas em prática, sendo muitas vezes alvo de opiniões divergentes. É o caso da prescrição do medicamento cetamina de modo *off-label* para o tratamento da depressão, que tem gerado uma enorme controvérsia. Por um lado, a cetamina tem sido associada a efeitos antidepressivos rápidos em doentes que sofrem de depressão resistente ao tratamento, por outro, este fármaco, sendo um anestésico dissociativo de ação rápida e um derivado de um alucinogénio (fenciclidina), surge associado ao consumo de drogas e constitui um

grave problema mundial de saúde pública. Alguns investigadores defendem que a cetamina não causa dependência quando usada em doses subanestésicas para tratar a depressão. Porém, não existem evidências científicas rigorosas que suportem esta utilização e os dados atuais sobre a segurança da cetamina são baseados num reduzido número de casos e em curtos períodos de observação. Deste modo, o potencial risco de abuso e dependência associado ao uso prolongado de cetamina, não pode ser descartado. Este fator é particularmente preocupante se o fármaco for utilizado por doentes com historial de abuso de substâncias, como tal, a prescrição de cetamina deve ser minimizada e considerada apenas como alternativa ¹⁷⁹.

Entre 2006 e 2015, no Canadá, notou-se uma crescente prescrição de antidepressivos para indicações não aprovadas pela agência reguladora. Wong *et al.* demonstraram que apenas 55,2% das prescrições de antidepressivos se destinavam, propriamente, ao tratamento da depressão. Estes fármacos eram também prescritos para transtornos de ansiedade, insónia, dor e transtornos de pânico, sendo que os antidepressivos mais prescritos para as referidas indicações *off-label*, foram o escitalopram, trazodona, amitriptilina e paroxetina, respetivamente ¹⁸⁰.

Do mesmo modo, uma análise incidente sobre o uso *off-label* de antidepressivos nos cuidados de saúde primários, demonstrou que quase um terço (29,3%) dos antidepressivos incluídos no estudo foram prescritos para utilizações não aprovadas. A classe dos antidepressivos tricíclicos foi a que apresentou uma maior prevalência de indicações *off-label*, em grande parte devido à prescrição de amitriptilina para indicações como dor, insónia e enxaqueca. A prescrição do antidepressivo trazodona para problemas de insónias, foi o uso *off-label* mais comum nesta análise, representando 26,2% de todas as prescrições *off-label*. Apenas 15,9% de todas as prescrições *off-label*, possuíam fortes evidências científicas para a indicação prescrita. Em 39,6% das prescrições *off-label*, o medicamento prescrito não apresentava fortes evidências, porém outro antidepressivo da mesma classe apresentava. Para as restantes prescrições *off-label*, ou seja, quase metade, nem o medicamento prescrito nem quaisquer outros medicamentos da classe apresentavam fortes evidências para a indicação prescrita ¹⁸¹.

Na Holanda, desde 2009, as prescrições de benzodiazepinas para o tratamento da insónia deixaram de ser comparticipadas numa tentativa de reduzir o seu uso e diminuir

os custos com a saúde. Consequentemente, verificou-se um aumento na taxa de prescrição de baixas doses de outros medicamentos psicotrópicos com efeitos sedativos. Entre eles, destacam-se a quetiapina e a mirtazapina que, apesar da escassez de estudos de segurança a longo prazo, passaram a ser bastante utilizadas de modo *off-label*, para atuar em distúrbios do sono ¹⁸².

Nos últimos anos, o consumo de psicotrópicos entre crianças e adolescentes na Europa e nos EUA aumentou. No entanto, a maioria dos psicotrópicos não está aprovada para uso em crianças e adolescentes e, como tal, esse uso é frequentemente *off-label*. Um estudo realizado na Dinamarca durante o período de 2006 a 2012, comprovou que a utilização *off-label* de sedativos e hipnóticos nesta população aumentou significativamente e que 88% das prescrições analisadas, foram consideradas *off-label*. Este aumento deve-se, essencialmente, ao aumento da prescrição de melatonina, cuja utilização em crianças requer estudos de segurança e eficácia, especialmente em utilizações prolongadas ¹⁸³.

5.4 DOENÇAS RARAS

A utilização de medicamentos *off-label* em portadores de doenças raras é generalizada e principalmente impulsionada pela falta de medicamentos autorizados para essas indicações específicas ¹⁸⁴.

De acordo com a definição, para que uma doença seja considerada rara não pode afetar mais do que 5 em 10 mil pessoas na UE e não mais do que 200 mil pessoas nos EUA. Existem aproximadamente 8 mil doenças raras em todo o mundo e afetam cerca de 350 milhões de pessoas. No entanto, apenas 5% destas doenças possuem um tratamento específico aprovado, o que faz com que a prescrição *off-label* em caso de doenças raras seja uma prática recorrente e um recurso essencial ¹⁸⁵.

Para promover a I&D de novos medicamentos, a UE adotou no ano 2000 o “Regulamento Europeu relativo aos medicamentos órfãos – Regulamento (CE) n° 141/2000”. Este Regulamento veio introduzir alguns incentivos diretos à I&D, entre os quais: acesso a financiamento comunitário para I&D; acesso direto ao procedimento de autorização centralizado; assistência protocolar e aconselhamento científico; 10 anos de exclusividade de mercado a partir do momento em que o medicamento é aprovado, ou 12

anos se no âmbito do pedido de AIM forem incluídos resultados baseados num PIP aprovado^{185,186}.

Dez anos após a entrada em vigor do Regulamento, mais de 850 designações de medicamentos órfãos foram concedidas pela Comissão Europeia com base num parecer positivo do Comité dos Medicamentos Órfãos e mais de 60 medicamentos órfãos receberam autorização de introdução no mercado a nível da Europa^{184,186}. Ainda assim, continua a existir uma necessidade óbvia de novos medicamentos eficazes para as necessidades médicas não satisfeitas^{185,187}.

5.5 GERIATRIA

A prescrição *off-label* é comum na população idosa, o que entre outras causas, pode estar relacionado com o facto de idosos com várias patologias clínicas coexistentes não serem, por norma, incluídos em ensaios clínicos de pré-comercialização⁴³.

Um estudo realizado no Reino Unido incidiu sobre 125 doentes geriátricos e revelou que a 84% destes doentes foram prescritos medicamentos de modo *off-label*¹⁸⁸.

Viola *et al.* analisaram o uso de cetorolac e determinaram que na faixa etária superior a 65 anos, 77% das utilizações deste medicamento eram *off-label*⁶⁶.

Apesar de muito raramente o RCM dos medicamentos mencionar restrições relativas à sua utilização em idosos, é sabido que esta população, geralmente, possui mais de uma patologia e que os processos de farmacodinâmica e farmacocinética são suscetíveis de sofrer alterações com o avançar da idade. A multimorbilidade e o processo de envelhecimento podem afetar a eficácia e a segurança dos medicamentos e o resultado dos ensaios clínicos realizados para obter a AIM de um medicamento pode não ser aplicável aos idosos⁴³.

Face às particularidades do doente geriátrico, foram criados instrumentos destinados a avaliar a prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados ao doente idoso, sendo o mais frequentemente utilizado, designado por “Critérios de *Beers*”¹⁸⁹.

Em 2015, a *American Geriatrics Society* procedeu à atualização dos “Critérios de *Beers*” e, além da lista de medicamentos potencialmente inapropriados (que devem ser

evitados em idosos), passou a incluir uma lista de fármacos que devem ser evitados ou a sua dose ajustada com base na função renal do indivíduo; e ainda uma lista de interações medicamentosas associadas a malefícios em pessoas idosas ¹⁹⁰.

Um estudo italiano mostrou que os medicamentos inadequados mais frequentemente administrados a uma amostra de 605 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos eram cetorolac (27,4%), amiodarona (19,1%) e clonidina (11,2%) ¹⁹¹.

Entre a população geral, os doentes idosos são altamente suscetíveis à polimedicação, o que os torna mais propensos a reações adversas; interações medicamentosas e hospitalizações ⁶⁶. A toxicidade de algumas combinações de medicamentos pode às vezes ser sinérgica e superior à soma dos riscos de toxicidade de cada um dos fármacos usados isoladamente ¹⁹².

5.6 OBSTETRÍCIA

Também em obstetrícia, o uso *off-label* de medicamentos é bastante frequente. A segurança do seu uso durante a gravidez, no entanto, nem sempre é clara, porque a maioria dos fármacos não possui dados suficientes para avaliar adequadamente a sua teratogenicidade até décadas após a sua utilização. Alguns *sites* da internet divulgam listas de medicamentos considerados “seguros” para usar durante a gravidez, no entanto, existem muitas inconsistências entre as listas disponíveis; e a base de evidência para classificar muitos dos medicamentos como “seguros” é inadequada. Porém, nem sempre é possível prescindir da utilização de medicamentos durante a gravidez e nestas circunstâncias deve ser ponderado o benefício/risco para a mãe e para o feto. Condições clínicas relativamente comuns como infeções; constipações; depressão; asma; distúrbios da tiróide; diabetes e enxaquecas podem exigir tratamento, e como tal, têm, muitas vezes, que ser tomadas decisões terapêuticas na ausência de informações suficientes sobre o provável impacto da medicação na mãe e no feto em desenvolvimento ^{193,194}.

Um estudo de 3 meses que incluiu mulheres grávidas, num hospital em Liverpool, demonstrou que durante esse período, 74% das prescrições foram referentes a utilizações *off-label*, 19% das quais consideradas seguras pelo fabricante (como é o caso da eritromicina e do clotrimazol), porém, 55% destas prescrições *off-label* englobavam

medicamentos com nota de advertência, ou que estavam inclusivamente contraindicados durante a gravidez ¹⁹⁵.

Um exemplo de uso *off-label* bastante enunciado no campo da obstetrícia, envolve a utilização do misoprostol (Cytotec®) cuja aprovação se destina à profilaxia e tratamento de úlceras gastroduodenais. Apesar de apresentar como contraindicação a utilização durante a gravidez, este fármaco é amplamente usado de modo *off-label*, há muitos anos, nas áreas de ginecologia e obstetrícia para induzir contrações. Os efeitos do misoprostol podem ser pretendidos para: alcançar o amadurecimento cervical antes da instrumentação uterina; indução do parto a termo em gestações viáveis; tratamento de abortos incompletos; indução do aborto; ou para o tratamento da hemorragia pós-parto. Apesar da existência de estudos que alertam para a teratogenicidade deste fármaco e para o risco de reações adversas graves como rotura uterina, várias indicações já são apoiadas por evidências de alta qualidade ^{196,197}.

As suas várias aplicações na prática clínica, aliadas ao seu baixo custo e facilidade de utilização fizeram com que o misoprostol passasse a constar na “Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde”. Além de que, em alguns países, o misoprostol já obteve autorização de comercialização para determinadas indicações nas áreas de ginecologia e obstetrícia ^{40,197,198}.

6. CONCLUSÃO

Ao longo dos anos, surgiu a necessidade de criar e aprimorar continuamente uma estrutura normativa robusta capaz de regular o uso correto de medicamentos, de modo a evitar a sua utilização em condições que não tivessem sido previamente avaliadas e validadas pela autoridade reguladora.

Com efeito, apesar de haver uma legislação cada vez mais rigorosa no que diz respeito à regulamentação de medicamentos, a prática *off-label* representa uma lacuna nessa estrutura regulamentar e levanta uma série de questões éticas e legais cujo esclarecimento permanece, na maior parte dos casos, ausente ou pouco conciso.

A prescrição *off-label* de medicamentos é uma prática médica generalizada que não se restringe a situações clínicas especiais nem a países isolados, ainda assim, é mais frequente em circunstâncias que abrangem doentes menos passíveis de serem incluídos em ensaios clínicos, como é o caso da pediatria, psiquiatria e obstetrícia, por exemplo.

O facto de não existirem alternativas terapêuticas para certas subpopulações ou condições particulares; o custo mais acessível de determinado fármaco e o complexo processo relativo à aprovação e alteração do *label* de um medicamento são motivos frequentemente apresentados para justificar o uso *off-label*. Não há dúvida que esta prática apresenta estas e outras tantas vantagens, ao permitir um acesso antecipado a medicamentos com base em evidências emergentes e conduzir eventualmente a inovações na prática clínica. No entanto, importa considerar também as consequências negativas desta prática, visto que podem comprometer a segurança do doente, uma vez que as evidências disponíveis acerca de usos *off-label* são frequentemente escassas e os riscos desconhecidos. A inovação terapêutica também pode vir a ser prejudicada, tendo em conta o desincentivo sentido pela indústria farmacêutica, capaz de conduzir a uma redução da realização de rigorosos e dispendiosos estudos de segurança e eficácia de medicamentos. As consequências económicas podem igualmente ser negativas e traduzir-se numa fonte de custos representativa para o país, dado que, muitas vezes os medicamentos utilizados de modo *off-label* são mais caros do que os aprovados para o efeito, além de que, aquando da decisão de comparticipação, a ocorrência das utilizações *off-label* não foi, obviamente, contemplada.

Ainda assim, o uso *off-label* de medicamentos é legal e indispensável em diversas situações. O que não é legal é sugerir ou promover direta ou indiretamente a sua utilização para especificações para as quais não foi obtida aprovação aquando do pedido de AIM.

Por um lado, possibilitar a promoção *off-label* de medicamentos, permitiria que as empresas farmacêuticas apresentassem aos médicos esclarecimentos importantes e mais detalhados acerca dos usos *off-label*. Por outro lado, como faltam mecanismos formais para avaliar a adequação da prescrição *off-label*, também seria de esperar que as atividades promocionais levassem a um aumento desta prática em situações indevidas, o que acabaria por ser contraproducente e até prejudicial.

Portanto, o uso *off-label* de medicamentos é essencial e inevitável na prática clínica, contudo, deveria assumir um carácter excepcional. No entanto, os médicos prescrevem *off-label* com muito mais frequência do que o justificável, em parte devido à falta de controlo sobre este tipo de prescrição.

A prevalência de usos *off-label* é difícil de estimar, além de que os números reportados na literatura diferem consideravelmente tanto entre países como dentro de um mesmo país. Existem algumas explicações para este facto. Antes de mais, ocorre com alguma frequência o emprego de diferentes definições de uso *off-label*, podendo este abranger uma utilização contrária a um dos vários parâmetros constantes no RCM do medicamento ou exclusivamente à sua indicação terapêutica; também os valores da prevalência podem ser expressos em percentagem do número total de prescrições; do número total de doentes ou do número total de medicamentos, o que impossibilita a sua comparação. Outros fatores a ter em consideração relacionam-se com o contexto em que foram recolhidos os dados, nomeadamente, internamento ou ambulatório hospitalar, dados de dispensa em farmácias, etc.; e o intervalo de tempo em que se deu essa mesma recolha de dados, podendo variar desde um dia a vários anos. A variação da faixa etária observada nos estudos pediátricos também pode afetar a prevalência e ser uma causa das diferenças observadas entre os estudos. Por último, a maioria dos estudos restringe-se a um grupo específico de medicamentos, por exemplo, medicamentos oncológicos em adultos, o que não permite uma comparação com estudos que englobam todos os grupos terapêuticos.

Assumindo como expoente máximo a segurança e o bem-estar do doente, o recurso à prescrição *off-label* deve ser criteriosamente avaliado de modo a assegurar que constitui a melhor opção em determinada situação. Neste contexto, a obtenção do consentimento informado do doente reveste-se de extrema importância e as evidências científicas que estão na base de uma prescrição *off-label* devem ser o mais credíveis possível.

De facto, a controvérsia que envolve as várias vertentes deste tema é uma constante. O único consenso observado entre as diferentes partes envolvidas no uso *off-label* de medicamentos relaciona-se com o recurso a esta prática perante situações excepcionais em que não existem alternativas terapêuticas viáveis. A discordância é perceptível nos mais variados campos, particularmente no que concerne às tentativas de regulação desta prática; às circunstâncias que justificam o seu uso; aos potenciais riscos associados; às fontes de evidência credíveis; ao modo como pode ser feita a promoção dos usos *off-label*, etc.

Posto isto, urge a necessidade de definir novos critérios e normas de prescrição capazes de regular esta prática e assegurar a qualidade da prescrição *off-label*.

Nos últimos anos, através de orientações e mudanças legais em alguns países foram definidas condições e responsabilidades, porém, a regulamentação *off-label* permanece inadequada. Desta forma, a aposta numa combinação harmoniosa de estratégias cooperativas entre as várias partes envolvidas no uso *off-label* de medicamentos, seria provavelmente, o melhor plano para travar o problema generalizado do uso *off-label* baseado em evidências pouco credíveis.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: A nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med.* 2013;11:1–8.
2. Claverie H. On-Label vs. Off-Label Drug Prescribing. *IG Living.* 2016; p.28–31.
3. Kesselheim AS. Off-label drug use and promotion: Balancing public health goals and commercial speech. *Am J Law Med.* 2011;37(2&3):225–57.
4. Ghinea N, Kerridge I, Little M, Lipworth W. Challenges to the validity of using medicine labels to categorize clinical behavior: An empirical and normative critique of “off-label” prescribing. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(3):574–81.
5. Fugh-Berman A, Melnick D. Off-label Promotion, On-Target Sales. *PLoS Med.* 2008;5(10):1432–5.
6. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Temporary Recommendation for Use (RTUs) - Principles and information on the methods used by the ANSM for establishment and implementation. Saint Denis: ANSM; 2012.
7. Oberoi SS. Regulating off-label drug use in India: The arena for concern. *Perspect Clin Res.* 2015;6(3):129–33.
8. Hippel E, DeMonaco H, Jong J. Market failure in the diffusion of clinician developed innovations: The case of off-label drug discoveries. *Sci Public Policy.* 2017;44(1):121–31.
9. DeMonaco HJ, Ali A, Hippel E von. The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. *Pharmacotherapy.* 2006;26(3):323–32.
10. Gillick MR. Controlling Off-Label Medication Use. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):344–7.
11. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology.* 1992;76(4):510–2.
12. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci.* 2011;122(1):1–6.
13. Li Z, Hong K, Yip I, Huerta S, Bowerman S, Walker J, et al. Body weight loss with phentermine alone versus phentermine and fenfluramine with very-low-calorie diet in an outpatient obesity management program: A retrospective study. *Curr Ther Res - Clin Exp.* 2003;64(7):447–60.
14. European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children (EMA/126327/2004). London: EMA; 2004.
15. European Medicines Agency. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe (EMA/794083/2009). London: EMA; 2010.

16. Dresser R. The Curious Case of Off-Label Use. *Hastings Center Report*. 2007; p.9–11.
17. Dresser R, Frader J. Off Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight. *J Law Med Ethics*. 2009;37(3):1–15.
18. Vaz Carneiro A, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): Prática e problemas. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(9):681–6.
19. Stafford RS. Off-label use of drugs and medical devices: A review of policy implications. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(5):920–5.
20. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Saiba mais sobre: Ciclo de vida de um medicamento. Lisboa: INFARMED; 2008.
21. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Promotion of off-label use of medicines by European healthcare bodies in indications where authorised medicines are available - Position Paper. Brussels: EFPIA; 2014.
22. Vannieuwenhuysen C, Slegers P, Neyt M, Hulstaert F, Stordeur S, Cleemput I, et al. Towards a better managed off-label use of drugs (KCE Report 252). Belgian; 2015.
23. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Drug Discovery and Development. Washington, D.C.: PhRMA; 2007; p.1–14.
24. Apifarma/PwC. Ensaios clínicos em Portugal. Lisboa: PwC; 2013; p.1–96.
25. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Development of medicines [Internet]. Brussels: EFPIA [citado a 19 jun de 2018]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/>
26. U.S. Food and Drug Administration. The Drug Development Process - Step 3: Clinical Research [Internet]. Maryland: FDA [citado a 19 jun de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm>
27. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Biopharmaceutical Research & Development : The Process Behind New Medicines. Washington, D.C.: PhRMA; 2015; p.1–21.
28. U.S. Food and Drug Administration. The Drug Development Process - Step 5: FDA Post-Market Drug Safety Monitoring [Internet]. Maryland: FDA [citado a 19 jun de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405579.htm>
29. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The biopharmaceutical research and development process [Internet]. Brussels: EFPIA [citado a 19 jun de 2018]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/publications/data-center/innovation/research-and-development-process/>
30. Gazarian M, Kelly M, Mcphee JR, Graudins L V, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating

- appropriateness. *MJA*. 2006;185(10):544–8.
31. Pan D. Monitoring the safety of off-label medicine use. *WHO Drug Inf*. 2009;23(1):21–2.
 32. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). London: EMA; 2012.
 33. Golocorbin-Kon S, Ilickovic I, Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med Pregl*. 2015;68(1–2):35–40.
 34. Escoval A, Valongo AS, Carneiro Â, Carneiro AV, Alcobia A, Silva BA, et al. Prescrição de medicamentos off-label. *Rev Port Farmacoter*. 2011;3:37–9.
 35. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Circular Informativa N.º 184/CD de 12 de Novembro de 2010 - Utilização de medicamentos off-label. Lisboa: INFARMED; 2010.
 36. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021–6.
 37. Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use - Rethinking the Role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;1427–9.
 38. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982–90.
 39. Klasmeier C, Redish MH. Off-label prescription advertising, the FDA and the first amendment: A study in the values of commercial speech protection. *Am J Law Med*. 2011;37(2–3):315–57.
 40. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Puigmarti CM, Damen N, Marchange S, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. 2017; p.1–180.
 41. Degrossat-Théas A, Bocquet F, Sinègre M, Peigné J, Paubel P. The “Temporary Recommendations for Use”: A dual-purpose regulatory framework for off-label drug use in France. *Health Policy (New York)*. 2015;119(11):1399–405.
 42. Drenska M, Getov I. Research on approaches for regulation of the “off-label” use of medicinal products in the European union. *Acta Medica Bulg*. 2017;44(1):17–21.
 43. Jackson SHD, Jansen PAF, Mangoni AA. Off-label prescribing in older patients. *Drugs Aging*. 2012;29(6):427–34.
 44. Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol*. 2007;18(12):1923–5.
 45. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000;356(9243):1735–6.
 46. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing

- in primary care. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):781–8.
47. Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I, Day R. No evidence or no alternative? Taking responsibility for off-label prescribing. *Intern Med J.* 2012;42(3):247–51.
 48. Logan AC, Yank V, Stafford RS. Off-Label Use of Recombinant Factor VIIa in United States Hospitals: 2000–2008. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):1–17.
 49. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Comparative Effectiveness Review: Benefits and Harms of In-Hospital Use of Recombinant Factor VIIa for Off-Label Indications. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):1–24.
 50. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C, et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):282–90.
 51. Davido B, Bouchand F, Calin R, Makhloufi S, Lagrange A, Senard O, et al. High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: A prospective study in a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(6):1–5.
 52. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1385–93.
 53. Casañ VA, Carmona JM, Molina OG, Palencia Espinosa MÁF, Álvarez MJB, Rubia Nieto MA, et al. Off-label prescription of drugs at hospital. *Farm Hosp.* 2016;40(2):63–78.
 54. Paula C, Rapkiewicz JC, Souza MN de, Miguel MD, Miguel OG. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. *Rev Bras Farmácia.* 2010;91(1):3–8.
 55. Talarico S. Flutamida : a Dermatologia e o respeito às evidências e à segurança. *An Bras Dermatol.* 2005;80(4):331–2.
 56. Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, Sokol S, Lat I, Handler SM, et al. A Multicenter Evaluation of Off-Label Medication Use and Associated Adverse Drug Reactions in Adult Medical ICUs. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1612–21.
 57. Corny J, Bailey B, Lebel D, Bussières J-F. Unlicensed and off-label drug use in paediatrics in a mother-child tertiary care hospital. *Paediatr Child Health.* 2016;21(2):83–7.
 58. Czaja AS, Valuck R. Off-label antidepressant use in children and adolescents compared with young adults: extent and level of evidence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(9):997–1004.
 59. Alarcão J, Costa J, Fareleira F, Borges M, Carneiro AV. Prescrição off-label: Análise científica tendo como exemplo a utilização de bevacizumab em oftalmologia. *Acta Med Port.* 2013;26(4):409–19.
 60. Avorn J, Kesselheim A. A hemorrhage of off-label use. *Ann Intern Med.*

- 2011;154(8):566–7.
61. Walton SM, Schumock GT, Lee K-V, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1443–52.
 62. Ruan X, Kaye AD. Off-Label Prescribing: Justified or Not? *Am J Med Qual*. 2016;31(2):101–2.
 63. Wagner J, Marquart J, Ruby J, Lammers A, Mailankody S, Kaestner V, et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. *BMJ*. 2018;360:1–6.
 64. Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammond JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic Review : Reliability of Compendia Methods for Off-Label Oncology Indications. *Ann Intern Med*. 2009;150:336–43.
 65. Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(5):787–95.
 66. Viola E, Trifirò G, Ingrassiotta Y, Sottosanti L, Tari M, Giorgianni F, et al. Adverse drug reactions associated with off-label use of ketorolac, with particular focus on elderly patients. An analysis of the Italian pharmacovigilance database and a population based study. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(2):61–7.
 67. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010. *Jornal Oficial da União Europeia* 2010; p.74–99.
 68. Bouvy JC, Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437–53.
 69. Batel-Marques F, Mendes D, Alves C, Penedones A, Dias P, Martins A, et al. Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro. *Acta Med Port*. 2015;28(2):222–32.
 70. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):665–70.
 71. Aagaard L, Hansen EH. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: Characteristics of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):751–7.
 72. Silva DCB, Araujo OR, Arduini RG, Alonso CFR, Shibata ARO, Troster EJ. Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: A prospective cohort. *BMJ Open*. 2013;3(2):1–7.
 73. Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):55–63.
 74. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of Recombinant Activated

- Factor VII in Randomized Clinical Trials. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1791–800.
75. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New risk management plan and patient Medication Guide for Qualaquin (quinine sulfate) [Internet]. Maryland: FDA; 2010 [citado a 16 de ago de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218202.htm>
76. Stewart D, Rouf A, Snaith A, Elliott K, Helms PJ, McLay JS. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: A prospective survey. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(1):90–5.
77. Auffret M, Rolland B, Caous AS, Deheul S, Béné J, Cottencin O, et al. Attitudes of community pharmacists to off-label prescribing of baclofen in Northern France. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(2):296–9.
78. Antorán MBR, Pérez RP, Solá CA, Riechmann ER, García LC, Ortega MJC, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013. *An Pediatr.* 2014;81(1):16–21.
79. McLay JS, Tanaka M, Ekins-Daukes S, Helms PJ. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2006;91(7):584–7.
80. Lenk C, Koch P, Zappel H, Wiesemann C. Off-label, off-limits? Parental awareness and attitudes towards off-label use in paediatrics. *Eur J Pediatr.* 2009;168(12):1473–8.
81. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:537–46.
82. Bang V, Mallad A, Kannan S, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Thatte UM. Awareness about and views of parents on the off-label drug use in children. *Int J Risk Saf Med.* 2014;26(2):61–70.
83. Irish Patients' Association. Patient Safety , Patients' Rights and Off-Label Prescribing. Dublin: Irish Patients' Association; 2012.
84. Bogaert P, Schwabl A. Cost considerations should not drive off-label drug use in the EU. *Scr Regul Aff.* 2012; p.7–9.
85. Barbosa BRD, Barbosa SF, Tavares GD, Chacra NAB, Pinto T de JA. Critical evaluation of the off-label indication and of the risks associated to the use of multi-dose vials on the treatment of age-related macular degeneration. *Brazilian J Pharm Sci.* 2014;50(1):63–72.
86. Blendon RJ, Kim MK, Benson JM. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897–908.
87. Reis F. AVASTIN ou LUCENTIS ? *Rev da Soc Port Oftalmol.* 2011;35:5–6.

88. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: Off-label versus goldstandard. *PLoS One*. 2012;7(8):1–15.
89. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology*. 2016;123(1):70–7.
90. Monfrini F. Italian Competition Authority Targets Big Pharma, Triggers Expansion Of Off-Label Prescription. *Italy Legal Focus*. 2015; p. 1–4.
91. République Française. Code de la santé publique - Article R5121-76-1 | Legifrance [Internet]. 2012 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025850215&dateTexte=&categorieLien=cid>
92. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA, EUCOPE and EuropaBio welcome the Publication of the EC’s Study on Off-Label Use [Internet]. Brussels: EFPIA; 2017 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/020317-efpia-eucope-and-europabio-welcome-the-publication-of-the-european-commission-s-study-on-off-label-use/>
93. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias* 2001; p.67–128.
94. Vilhelmsson A, Davis C, Mulinari S. Pharmaceutical Industry Off-label Promotion and Self-regulation: A Document Analysis of Off-label Promotion Rulings by the United Kingdom Prescription Medicines Code of Practice Authority 2003–2012. *PLoS Med*. 2016;13(1):1–22.
95. Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I. Off-Label Promotion of Prescription Medicine: Is It Ever Justifiable? *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49(3):359–63.
96. Mackey T, Liang BA. Off-Label Promotion Reform : A Legislative Proposal Addressing Vulnerable Patient Drug Access and Limiting Inappropriate Pharmaceutical Marketing. *U Mich J L Reform*. 2011;45(1):1–55.
97. Ventola CL. Off-label drug information: regulation, distribution, evaluation, and related controversies. *P T*. 2009;34(8):428–40.
98. Wang B, Studdert DM, Sarpatwari A, Franklin JM, Landon J, Kesselheim AS. The effect of federal and state off-label marketing investigations on drug prescribing: The case of olanzapine. *PLoS One*. 2017;12(4):1–12.
99. Kim J, Kapczynski A. Promotion of Drugs for Off-label Uses - The US Food and Drug Administration at a Crossroads. *JAMA Intern Med*. 2017;177(2):157–8.
100. U.S. Food and Drug Administration. Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on

- Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices [Internet]. Maryland: FDA; 2009 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125126.htm>
101. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Distributing Scientific and Medical Publications on Unapproved New Uses-Recommended Practices [Internet]. Maryland: FDA; 2014 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 102. Field RI. The FDA's New Guidance for Off-Label Promotion Is Only a Start. *P T*. 2008;33(4):220–49.
 103. U.S. Food and Drug Administration. Boehringer to Pay \$13.5 Million Settlement for Improper Off-Label Promotion [Internet]. Maryland: FDA; 2017 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.fdanews.com/articles/185019-boehringer-to-pay-135-million-settlement-for-improper-off-label-promotion>
 104. Boffetti JT. New Hampshire Joins \$13.5 Million Consumer Settlement with Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Concerning Its Off-Label Promotion of Four Prescription Drugs [Internet]. 2017 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.doj.nh.gov/media-center/press-releases/2017/20171220-boehringer-ingelheim-pharmaceuticals.htm>
 105. Staton T. Pfizer adds another \$325M to Neurontin settlement tally. Total? \$945M [Internet]. 2014 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.fiercepharma.com/sales-and-marketing/pfizer-adds-another-325m-to-neurontin-settlement-tally-total-945m>
 106. The United States Department of Justice. Johnson & Johnson to Pay More Than \$2.2 Billion to Resolve Criminal and Civil Investigations [Internet]. 2013 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/johnson-johnson-pay-more-22-billion-resolve-criminal-and-civil-investigations>
 107. The United States Department of Justice. GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 Billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data [Internet]. 2012 [citado a 16 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/glaxosmithkline-plead-guilty-and-pay-3-billion-resolve-fraud-allegations-and-failure-report>
 108. The United States Department of Justice. Abbott Labs to Pay \$1.5 Billion to Resolve Criminal & Civil Investigations of Off-label Promotion of Depakote [Internet]. 2012 [citado a 17 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/abbott-labs-pay-15-billion-resolve-criminal-civil-investigations-label-promotion-depakote>
 109. The United States Department of Justice. Novartis Pharmaceuticals Corp. to Pay More Than \$420 Million to Resolve Off-label Promotion and Kickback Allegations [Internet]. 2010 [citado a 17 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/novartis-pharmaceuticals-corp-pay-more-420>

- million-resolve-label-promotion-and-kickback
110. The United States Department of Justice. Pharmaceutical Giant AstraZeneca to Pay \$520 Million for Off-label Drug Marketing [Internet]. 2010 [citado a 17 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/pharmaceutical-giant-astrazeneca-pay-520-million-label-drug-marketing>
 111. The United States Department of Justice. Allergan Agrees to Plead Guilty and Pay \$600 Million to Resolve Allegations of Off-Label Promotion of Botox® [Internet]. 2010 [citado a 17 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/allergan-agrees-plead-guilty-and-pay-600-million-resolve-allegations-label-promotion-botox>
 112. The United States Department of Justice. Justice Department Announces Largest Health Care Fraud Settlement in Its History [Internet]. 2009 [citado a 17 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-announces-largest-health-care-fraud-settlement-its-history>
 113. The United States Department of Justice. Eli Lilly and Company Agrees to Pay \$1.415 Billion to Resolve Allegations of Off-label Promotion of Zyprexa [Internet]. 2009 [citado a 17 de jul de 2018]. Disponível em: <https://www.justice.gov/archive/opa/pr/2009/January/09-civ-038.html>
 114. Fairbairn BYD, Izzard C, Holtorf M. A Comparative Review of Off-Label Pharmaceutical Use and Promotion in Europe, the US and China. *Clifford Chance*. 2011;5(1):2–4.
 115. Molyneux CG, Bogaert P. The need for informed consent in off-label use in the EU. *Leg Anal*. 2010; p.13–16.
 116. Council of Australian Therapeutic Advisory Groups. Rethinking medicines decision-making in Australian Hospitals: Guiding Principles for the quality use of off-label medicines. Darlinghurst: CATAG; 2013.
 117. Wilkes M, Johns M. Informed consent and shared decision-making: A requirement to disclose to patients off-label prescriptions. *PLoS Med*. 2008;5(11):1553–6.
 118. Mithani Z. Informed Consent for Off-Label Use of Prescription Medications. *Am Med Assoc J Ethics*. 2012;14(7):576–81.
 119. Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. Consentimentos Informados [Internet]. Lisboa: SPO [citado a 25 de ago de 2018]. Disponível em: <http://www.spoftalmologia.pt/consentimentos-informados/>
 120. Barbosa C, Matos MF. Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrónico no direito português. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 2016;5(3):157–79.
 121. Direcção Geral da Saúde. Norma n.º 015/2013: Consentimento Informado, Esclarecido e Livre Dado por Escrito. Lisboa: DGS; 2015.
 122. Drenska M, Getov I. Research on approaches for regulation of the “off-label” use of medicinal products in the European union. *Acta Medica Bulg*. 2017;44(1):17–

- 21.
123. Dooms M, Cassiman D, Simoens S. Off-label use of orphan medicinal products: a Belgian qualitative study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):1–9.
124. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France’s new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med.* 2012 Oct 4;367(14):1279–81.
125. Jeunne C, Billon N, Dandon A, Berdai D, Adgibi Y, Bergmann J-F, et al. Off-label Prescriptions: how to Identify Them, Frame Them, Announce Them and Monitor Them in Practice?. *Thérapie.* 2013;68(4):233–9.
126. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2016 Annual Report. Saint Denis: ANSM; 2017.
127. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA calls for universal adherence to European regulatory framework [Internet]. Brussels: EFPIA; 2014 [citado a 4 de set de 2018]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/140610-efpia-calls-for-universal-adherence-to-european-regulatory-framework/>
128. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA: French legislation undermines EU regulatory framework by endorsing off-label use of medicines for economic reasons [Internet]. Brussels: EFPIA; 2014 [citado a 4 de set de 2018]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/140709-efpia-french-legislation-undermines-eu-regulatory-framework-by-endorsing-off-label-use-of-medicines-for-economic-reasons/>
129. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado.* 2009; p.1–10.
130. Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):796–801.
131. Fernández-Llamazares C. Seguridad en el uso de medicamentos en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(06):510–8.
132. Ring JC. Pharmacotherapy for pediatric cardiovascular diseases: The role of off-label drug use in the 21st century. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1(2):69–71.
133. Paula CS, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. *Rev Ciências Farm Básica e Apl.* 2011;32(2):217–23.
134. Bastos P. Utilização Off-Label de Medicamentos Para o Sistema Cardiovascular na População Pediátrica. *Acta Farm Port.* 2015;4(2):70–82.
135. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-Label Medicine Use in Pediatric Inpatients: A Prospective Observational Study at a Tertiary Care Hospital in India. *Int J Pediatr.* 2014; p.1–6.

136. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Br Med J*. 2000;320:79–82.
137. Ribeiro MA. Prescrição de fármacos off-label numa Unidade de Urgência Pediátrica [tese de mestrado]. Universidade da Beira Interior (Portugal); 2011.
138. Silva D, Ansotegui I, Morais-Almeida M. Off-label prescribing for allergic diseases in children. *World Allergy Organ J*. 2014;7(4):1–12.
139. Morais-Almeida M, Cabral AJ. Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;42(4):342–7.
140. Corny J, Bailey B, Lebel D, Bussièrès J-F. Unlicensed and off-label drug use in paediatrics in a mother-child tertiary care hospital. *Paediatr Child Heal*. 2016;21(2):83–7.
141. Gonçalves MG, Heineck I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):11–7.
142. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(5):397–402.
143. Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(3):315–20.
144. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, M. Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr*. 2017;86(1):28–36.
145. Tefera YG, Gebresillassie BM, Mekuria AB, Abebe TB, Erku DA, Seid N, et al. Off-label drug use in hospitalized children: A prospective observational study at gondar university referral hospital, northwestern Ethiopia. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(2):1–6.
146. Kimland E, Nydert P, Odland V, Böttiger Y, Lindemalm S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals - A nationwide study. *Acta Paediatr*. 2012;101(7):772–8.
147. Cuzzolin L. Off-label drug in the newborn. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2014;3(2):1–8.
148. Silva J, Flor-De-Lima F, Soares H, Guimaraes H. Off-Label and Unlicensed Drug Use in Neonatology: Reality in a Portuguese University Hospital. *Acta Med Port*. 2015;28(3):297–306.
149. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Pediatr Drugs*. 2017;19(6):505–13.

150. European Commission. Better Medicines for Children From Concept to Reality - progress report on the paediatric regulation (EC) n°1901/2006. Health and Consumers. 2013.
151. European Commission. State of Paediatric Medicines in the EU: 10 years of the EU Paediatric Regulation. Health and Consumers. 2017.
152. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006. Off J Eur Union. 2006; p.1–19.
153. Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em pediatria. Act Pediatr Port. 2008;39(1):17–22.
154. Ivanovska V, Mantel-Teeuwisse AK, Dijk L Van. Background Paper 7.1: Priority Medicines for Children. WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Policy and Regulation. Netherlands; 2013.
155. European Commission. Medicines for children [Internet]. [citado a 16 de mai de 2018]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines_en
156. European Medicines Agency and its Paediatric Committee. 10-year Report to the European Commission. London: EMA; 2017.
157. Pfister DG. Off-Label Use of Oncology Drugs: The Need for More Data and Then Some. J Clin Oncol. 2012;30(6):584–6.
158. Boos J. Off label use - Label of use? Ann Oncol. 2003;14(1):1–5.
159. Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: An Italian prospective, observational, multicenter survey. Tumori. 2009;95(6):647–51.
160. Pfister DG. Off-label use of oncology drugs: the need for more data and then some. J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):584–6.
161. Gota V, Patial P. Off-label use of anti-cancer drugs in India: to be or not to be! J Cancer Res Ther. 2011;7(1):35–9.
162. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. J Clin Pharm Ther. 2017;42(3):251–8.
163. Soares M. “Off-Label” Indications for Oncology Drug Use and Drug Compendia: History and Current Status. J Oncol Pract. 2005;1(3):102–5.
164. Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. World J Clin Oncol. 2016;7(2):253.
165. Trotta F, Leufkens HGM, Schellens JHM, Laing R, Tafuri G. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: When differences have an impact on clinical practice. J Clin Oncol. 2011;29(16):2266–72.
166. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Perception of oncology practitioners towards off-

- label use of anticancer medicines in Singapore. *J Pharm Heal Serv Res.* 2017;8(2):91–9.
167. Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammond JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic Review: Reliability of Compendia Methods for Off-Label Oncology Indications. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):336–43.
 168. Wagner J, Marquart J, Ruby J, Lammers A, Mailankody S, Kaestner V, et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. *Bmj.* 2018;360:1–6.
 169. Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1134–9.
 170. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pr.* 2015;11(2):139–43.
 171. Mellor JD, Bensted KE, Chan PL. Off label and unlicensed prescribing in a specialist oncology center in Australia. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2009;5(4):242–6.
 172. Mellor JD, Van Koeverden P, Yip SWK, Thakerar A, Kirsa SW, Michael M. Access to anticancer drugs: Many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J.* 2012;42(11):1224–9.
 173. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: A population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):719–25.
 174. Haw C, Stubbs J. A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49(2):858–64.
 175. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015;6(2):45–9.
 176. Vadher M, Kamlesh P, Vadher D., Parkar S, Raval C. Drug utilization study of off-label drug use in outpatient department of psychiatry: a prospective study at a tertiary care teaching hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2017;6(3):581–6.
 177. Lowe-Ponsford FL, Baldwin DS. Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatr Bull.* 2000;24:415–7.
 178. Morales DR, Guthrie B. Off-label prescribing of antidepressants. *BMJ.* 2017;356(j849):1–2.
 179. Zhang MW, Harris KM, Ho RC. Is Off-label repeat prescription of ketamine as a rapid antidepressant safe? Controversies, ethical concerns, and legal implications.

- BMC Med Ethics. 2016;17(4):1–8.
180. Wong J, Motulsky A, Egualé T, Buckeridge DL, Abrahamowicz M, Tamblyn R. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *Jama*. 2016;315(20):2230–2.
 181. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: Descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ*. 2017;356(j603):1–8.
 182. Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CCM, Bruggeman R, Lancel M. Off-Label Prescriptions of Low-Dose Quetiapine and Mirtazapine for Insomnia in the Netherlands. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):468–70.
 183. Nielsen ES, Rasmussen L, Hellfritsch M, Thomsen PH, Nørgaard M, Laursen T. Trends in Off-Label Prescribing of Sedatives, Hypnotics and Antidepressants among Children and Adolescents – A Danish, Nationwide Register-Based Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(4):360–7.
 184. Gonçalves A. Regulamento Europeu Relativo aos Medicamentos Órfãos: 10 anos de experiência e perspectivas futuras. *Ordem dos Farm*. 2011; p.1–36.
 185. Minghetti P, Lanati EP, Godfrey J, Solà-Morales O, Wong O, Selletti S. From off-label to repurposed drug in non-oncological rare diseases: definition and state of the art in selected EU countries. *Med Access Point Care*. 2017;1(1):87–97.
 186. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Off J Eur Union*. 2000;L 18:1–5.
 187. Westermarck K, Llinares J, Aarum S, M B-DF, Al E. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(5):341–9.
 188. Hames A, Wynne HA. Unlicensed and off-label drug use in elderly people. *Age Ageing*. 2001;30(6):530–1.
 189. Brodaty H, Donkin M. Off-label drug use on a Dutch geriatric ward. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:1173–4.
 190. Society AG. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–46.
 191. Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Frequency of inappropriate medication prescription in hospitalized elderly patients in Italy. *PLoS One*. 2013;8(12).
 192. Routledge PA, O’Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57(2):121–6.
 193. Chan M, Wong I, Sutcliffe A. Prescription drug use in pregnancy: more evidence of safety is needed. *Obstet Gynaecol*. 2012;14:87–92.

194. Honein MA, Gilboa SM, Broussard CS. The Need for Safer Medication Use in Pregnancy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(5):1–4.
195. Herring C, McManos A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women’s Hospital. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(4):226–9.
196. Wagner M. Off-label use of misoprostol in obstetrics: A cautionary tale. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112(3):266–8.
197. Allen R, O’Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(3):159–68.
198. World Health Organization. *The Selection and Use of Essential Medicines: Executive Summary*. Geneva: WHO; 2017.