



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

DALMO LUIZ FARIA PIRES ANICETO

**ANVISA E O USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS: AS RELAÇÕES ENTRE
EVIDÊNCIA E REGULAÇÃO**

FORTALEZA

2019

DALMO LUIZ FARIA PIRES ANICETO

**ANVISA E O USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS: AS RELAÇÕES ENTRE
EVIDÊNCIA E REGULAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

Coorientador: Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A616a Aniceto, Dalmo Luiz Faria Pires.

ANVISA E O USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS: AS RELAÇÕES ENTRE
EVIDÊNCIA E REGULAÇÃO / Dalmo Luiz Faria Pires Aniceto. – 2019.
70 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

Coorientação: Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute.

1. uso off-label. 2. medicamento. 3. evidência. 4. regulação. 5. reposicionamento de
fármacos. I. Título.

CDD 615.1

DALMO LUIZ FARIA PIRES ANICETO

**ANVISA E O USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS: AS RELAÇÕES ENTRE
EVIDÊNCIA E REGULAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovado em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner
Universidade Federal do Ceará (UFC)

DEDICATÓRIA

A Deus.

Meus pais, minha esposa e meus filhos.

AGRADECIMENTOS

Ao autor e consumidor da vida, Jesus Cristo; a Ele seja toda honra, toda glória, o poder e o domínio, pelos séculos dos séculos.

À minha esposa Débora Rosa, meus filhos Alissa Rosa, Abner Luiz e Ester Rosa, pelo apoio e firme suporte nos desafios que escolhi enfrentar, família querida, maravilhosas bênçãos de Deus.

Ao estimado amigo José Carlos Magalhães da Silva Moutinho, pelo incentivo e por abrir portas cruciais para meu desenvolvimento pessoal e profissional; minha eterna gratidão.

Ao orientador Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins e às professoras participantes da banca examinadora para Qualificação, Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar, Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro e Profa. Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner, pelo tempo, pelas colaborações e sugestões.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e a Universidade Federal do Ceará - UFC, pela oportunidade desta capacitação.

SDG

“... porque se o número de doenças é enorme, o de medicamentos destinados a combatê-las é infinito ...”.

Atribuída a Carlos Drummond de Andrade em O Homem e o Medicamento.

RESUMO

ANVISA E O USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS: AS RELAÇÕES ENTRE EVIDÊNCIA E REGULAÇÃO. Esta dissertação pretende discutir as relações entre o uso *off-label* de medicamentos e a regulação pela Anvisa. O uso *off-label* é qualquer uso e finalidade diferente do aprovado no registro sanitário, diferente dosagem, posologia, via de administração, indicação ou grupo de pacientes. Enquanto constitui uma realidade inevitável nos sistemas de saúde modernos, a prescrição *off-label* deve atender às necessidades de um determinado paciente, mas pode eventualmente vir a caracterizar erro médico. Não há até o momento, regulamentação específica para o uso *off-label* no Brasil, e esta situação suscita questionamentos especialmente sobre as implicações éticas, jurídicas e regulatórias envolvidas. A compreensão do que seja o uso *off-label* de medicamentos se apresenta harmonizada entre as principais agências reguladoras, a diferença consiste no tratamento regulatório dado, o que no caso do Brasil ainda não está consolidado. No caminho do esclarecimento das relações entre evidência e regulação acerca do uso *off-label* de medicamentos no âmbito da Anvisa, surge o redirecionamento de fármacos como uma estratégia válida que objetiva atribuir novos usos a fármacos existentes, em uso ou obsoletos. A primeira proposta de regulamentação sobre o tema está sendo apresentada neste trabalho em forma de Nota Técnica, um caminho regulatório de mediação e para o momento, necessário e suficiente.

Palavras-chave: uso *off-label*; medicamento; evidência; regulação; reposicionamento de fármacos.

ABSTRACT

ANVISA AND THE OFF-LABEL USE OF MEDICINES: THE RELATIONS BETWEEN EVIDENCE AND REGULATION. This thesis aims to discuss the relations between the off-label use of medicine and the regulatory procedures by Anvisa. The off-label use is any use and purpose other than that approved in the product registration, a different dosage, posology, route of administration, indication or group of patients. While it is an unavoidable reality in modern health systems, off-label medical prescriptions should meet the needs of a single patient, but eventually results in a medical error. There is no specific regulation for off-label use in Brazil so far, and this situation raises issues especially about the ethical, legal and regulatory implications involved. Understanding the off-label use of medicines is harmonized among the main regulatory agencies, the difference lies in the regulatory treatment given, which in the case of Brazil is not consolidated yet. In this pathway of clarifying the relationship between evidence and regulation regarding the off-label use of drugs within Anvisa, drug redirection arises as a valid strategy that aims to assign new uses to existing, in use or obsolete drugs. The first proposal of regulation on this subject is being presented in this thesis in the form of Technical Note, a regulatory path of mediation and for the moment, necessary and enough.

Keywords: off-label use; medicine; evidence; regulation; reposition of drugs.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	09
2.	O USO <i>OFF-LABEL</i> DE MEDICAMENTOS	12
2.1.	Introdução	12
2.2.	Conceitos e definições	13
2.3.	O uso <i>off-label</i>	16
2.3.1	A experiência nacional	17
3.	ASPECTOS ÉTICOS, JURÍDICOS E REGULATÓRIOS	21
3.1.	Aspectos éticos	21
3.2.	Aspectos jurídicos	24
3.3.	Aspectos regulatórios	28
3.3.1.	<i>A experiência internacional</i>	29
3.3.1.1.	<i>Regulação de uso off-label de medicamentos nos Estados Unidos</i>	30
3.3.1.2.	<i>Regulação de uso off-label de medicamentos na Europa</i>	31
3.3.1.3.	<i>Regulação de uso off-label de medicamentos na China</i>	33
3.3.1.4.	<i>Regulação de uso off-label de medicamentos na Austrália</i>	33
3.3.1.5.	<i>Regulação de uso off-label de medicamentos no Canadá</i>	34
3.3.2.	<i>A experiência nacional</i>	34
4.	REDIRECIONAMENTO DE FÁRMACOS	41
5.	CONCLUSÃO	46
6.	REFERÊNCIAS	48
	ANEXO A – NOTA TÉCNICA SOBRE O USO <i>OFF-LABEL</i>	58

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Uso <i>on-label</i> e uso <i>off-label</i>	09
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
CFM	Conselho Federal de Medicina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HC	Health Canada
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
MBE	Medicina Baseada em Evidências
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos
TGA	Therapeutic Goods Administration

1. INTRODUÇÃO

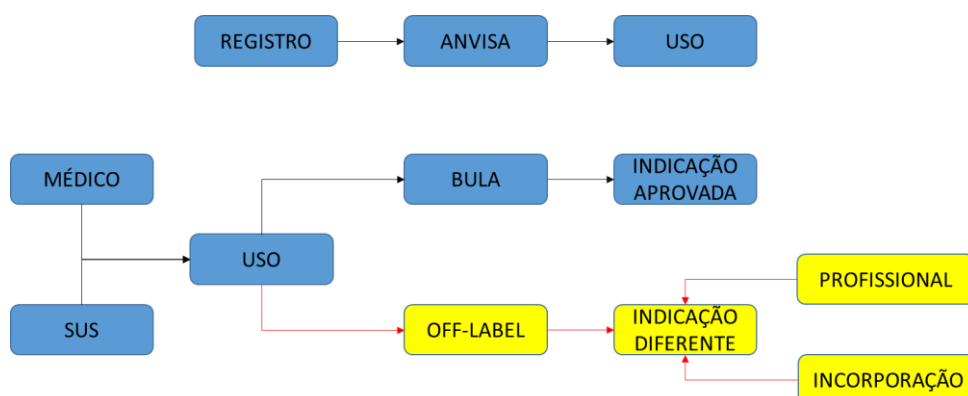
A Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa tem como finalidade institucional, a promoção e a proteção da saúde da população, a qual se dá por intermédio do controle sanitário da produção de produtos e serviços, e objetiva eliminar, reduzir ou prevenir os riscos relacionados (BRASIL, 1999). Uma das formas de se operacionalizar esse controle é regular o registro sanitário de produtos, tornando-o obrigatório para que tais produtos possam ser industrializados e comercializados em território brasileiro (BRASIL, 1976; BRASIL, 2013).

Em linhas gerais, o registro é solicitado por empresa autorizada, atendendo, entre outras exigências, a comprovação de que quando seu produto é usado, é seguro e eficaz.

A Agência possui uma série de normas que orientam o processo de submissão de um registro de medicamento novo ou inovador, e todo medicamento cujo registro tenha sido concedido no Brasil pela Anvisa possui uma ou mais indicações aprovadas, posto que foi objeto de comprovação da qualidade, eficácia e segurança, sendo estes últimos por meio de estudos clínicos em seres humanos.

A indicação, uso e a finalidade que tiverem sido respaldadas pela Agência irá constar do texto de bula do medicamento, cujo objetivo é prover orientação aos pacientes e profissionais de saúde, inclusive favorecer o uso racional. A bula é, portanto, o documento que contém informação de identificação do produto, as orientações de como armazená-lo, informações sobre o uso seguro e sobre os riscos envolvidos, especialmente para populações específicas como gestantes, crianças e idosos (ANVISA, 2009).

Figura 1 – Uso *on-label* (bula) e uso *off-label*



Se um medicamento é prescrito por profissional habilitado, mas para uma indicação não aprovada, e, portanto, que não consta incluída na bula, tal prática é chamada de uso *off-label* ou fora da bula. O entendimento atual da Anvisa é o de que o uso *off-label* pode ser definido como o “*uso em situações divergentes da bula de um medicamento registrado na Anvisa. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração*”, podendo ainda, eventualmente vir a caracterizar erro médico. Um medicamento já registrado pode estar sendo objeto de estudo para novas indicações em novos estudos clínicos, mas enquanto seus resultados não forem submetidos e aprovados pela Anvisa, são consideradas de uso não autorizado, mesmo que não seja incorreto, pelo que o uso *off-label* distancia-se à primeira vista, da proteção conferida pelos instrumentos legais para registro de um medicamento. No uso *off-label* podem ser diferentes do que consta aprovado no registro, a indicação terapêutica, a faixa etária atingida (população alvo), a dose e ou a via de administração. No Brasil, o uso *off-label* não é ilegal, e desde que apoiado em evidências científicas robustas e ausência de alternativa terapêutica, é considerado legítimo ou mesmo necessário quando considerada a situação clínica que o demandou (ANVISA, 2005; HAI, 2018).

A legislação brasileira estabelece a obrigatoriedade do registro sanitário para a comercialização de medicamentos, mas não existe regulamentação específica para o uso *off-label* no Brasil. Esta situação suscita alguns questionamentos. Alguma regulação sanitária nestes casos, estimulará a produção de estudos clínicos?; O uso *off-label* consiste em um ensaio clínico?; A prática fomentará o desenvolvimento de novos medicamentos para necessidades não atendidas, doenças raras e populações alvo mais complexas?; As evidências que estão sendo utilizadas na prática *off-label* são suficientes para aplicarmos os mecanismos de regulação vigentes?

É necessário também, esclarecer algumas questões éticas e jurídicas envolvidas. Quando for o caso, o médico deve informar seu paciente que o medicamento prescrito não foi aprovado no Brasil para as condições de uso propostas na prescrição?; Os riscos envolvidos são conhecidos?; O SUS e o sistema privado de saúde devem integrar o uso *off-label* de medicamentos?; Quais os limites legais para a Anvisa emitir autorização de uso *off-label* para fornecimento de medicamentos pelo SUS?

Se por um lado, o nível das evidências utilizadas pelo prescritor levantam questionamentos, a falta de regulamentação contribui para geração de conflitos. Ao mesmo tempo, ao passo que a legislação vigente no Brasil, dispõe que somente o detentor do registro sanitário do medicamento pode requerer aprovação de novas indicações terapêuticas junto à Anvisa, tais indicações novas podem ser desprovidas de potencial retorno econômico, ainda mais se o uso *off-label* for bem aceito e generalizado ou mesmo banalizado.

Este trabalho pretende discutir as relações entre o uso *off-label* de medicamentos e a regulação pela Anvisa. Entendemos que todos estes questionamentos acima não podem ser esgotados neste trabalho, mas acreditamos que dessa análise crítica, poderão surgir contribuições que irão harmonizar entendimentos envolvendo o uso *off-label* de medicamentos no Brasil, inclusive podendo lançar luz normativa adequada sob o caso, sem negligenciar o paciente.

2. O USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

2.1. Introdução

Vivemos a época da Medicina Baseada em Evidências – MBE, a combinação de metodologias aplicadas à epidemiologia e à pesquisa clínica. Esta surge em resposta ao clamor por eficácia e eficiência no ensino da prática clínica, e dá norte ao processo decisório correto por meio de provas ou evidências de segurança e eficácia. Uma revolução que começou com o primeiro estudo clínico randomizado, cego, controlado, no ano de 1948 por Bradford Hill e Archibald Cochrane quando testaram a estreptomicina no tratamento da meningite por tuberculose em pacientes abaixo e acima de 3 anos de idade (ATALLAH, 2018; LANCET, 1948).

Como resultado do desenvolvimento de regulamentos específicos para medicamentos e controle da indústria farmacêutica, tornou-se obrigatória a apresentação de ensaios clínicos para provar a segurança e a eficácia de um novo medicamento na indicação pretendida para comercialização, e para demonstrar o balanço risco-benefício positivo, onde os benefícios superam os riscos. Nesse contexto nasce o uso da bula (*label*) (BOOS, 2003).

Tudo que foi pesquisado nos estudos clínicos e que deram base para as informações aprovadas no registro suportam o uso do medicamento, isto é, sua dosagem, posologia, via de administração e principalmente sua indicação. O uso em consideração à estas informações e instruções previstas no texto de bula do medicamento é o uso *on-label*, ou de acordo com a bula. Entretanto, existe o uso *off-label*, quando um medicamento é recomendado intencionalmente para uma indicação a qual não foi aprovada, ou de outra forma, quando propõe um uso incompatível com as instruções aprovadas na bula. Tal prática merece atenção da Anvisa como órgão regulador (NOBRE, 2013; RUZON, 2014).

O Ministério da Saúde publicou recomendações para o uso racional de medicamentos, elaboradas pelo Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos – CNPURM, o qual conta com representação da Anvisa, e tem suas ações estruturadas em áreas como educação, informação, regulação e pesquisa. Recomendações como a redução da prescrição de psicofármacos,

desmedicalização do cuidado e promoção de informação sobre os riscos do uso abusivo, promoção da assistência farmacêutica, e orientação aos pacientes quanto ao uso racional de antimicrobianos (BRASIL, 2018). Apesar de não enfrentar a questão do uso *off-label*, a publicação aponta para a necessidade de se colocar em prática ações que minimizem os abusos relacionados ao uso de medicamentos.

Por outro lado, dados divulgados pela INTERFARMA em seu GUIA 2018, disponível em https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2018/dados_do_setor#, mostram que o mercado farmacêutico brasileiro vem aumentando nos últimos anos, sendo que em 2017, o varejo representou 69% do mercado, enquanto o mercado institucional formado em parte pelas compras governamentais 31%. Este mercado institucional foi impulsionado em 11,6% entre 2016 e 2017 devido ao aumento das terapias inovadoras, sendo que nesse cenário de crescimento está incluída a judicialização. Ao mesmo tempo, os dados demonstram um baixo pedido de patentes no Brasil, que reflete um baixo ritmo da inovação no país.

O Brasil figura entre os maiores consumidores de produtos farmacêuticos do mundo, mesmo dependente de tecnologia e de importação de insumos, várias políticas de ampliação de acesso foram criadas e novos medicamentos vem sendo incorporados ao SUS, e isto vem com riscos atrelados tais como aumento das reações adversas e erros de medicação, cuja disponibilidade de informação é limitada (GOMES *et al*, 2017; CORREA *et al*, 2018).

2.2. Conceitos e definições

A legislação brasileira estabelece a obrigatoriedade do registro sanitário para a comercialização de medicamentos, e a Anvisa é responsável exclusiva por conceder o registro de um medicamento no Brasil. Nos termos da Lei nº 6.360/76, art. 3º, inciso X, o registro é a inscrição, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem. Também está previsto que somente a empresa detentora dos direitos ou a própria fabricante do medicamento pode requerê-lo junto à Anvisa, e esta por sua vez, decidirá sobre sua permissão do uso, bem como a aprovação ou exigência de modificação dos seus componentes (BRASIL, 1976).

O rito administrativo para a concessão do registro tem fundamento na própria Lei nº 6.360/76, art. 12, o qual diz que nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os que forem importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado, e ainda, conforme o inciso II do art. 16, dispõe que o uso a que se propõe para um medicamento, deve ser estabelecido através de comprovação científica e de análise, tendo sido reconhecido como seguro e eficaz (BRASIL, 1976).

As provas de qualidade, segurança e eficácia requeridas para avaliação do pedido de registro pela Anvisa estão definidas em normas específicas editadas pela Agência. Nos termos da Lei nº 9.782/99, compete à União no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, a normatização, controle e fiscalização de produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde, sendo a implementação e execução destas atividades - registro de produtos segundo as normas de sua área de atuação - competência da Anvisa (BRASIL, 1999).

Os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos estão definidos na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 200, de 26/12/2017. Nos termos dessa Resolução, para o registro de um medicamento novo, com Insumo Farmacêutico Ativo - IFA novo no país, é necessário apresentar relatório de segurança e eficácia, contendo relatório de ensaios não-clínicos, e relatório de ensaios clínicos fase I, II e III. Quando a eficácia, a segurança e a qualidade do medicamento novo são comprovadas cientificamente junto a Anvisa, dá-se o registro de um medicamento, que poderá ser definido como medicamento de referência. (ANVISA, 2017; BRASIL, 1976).

O registro de medicamentos inovadores, aqueles que apresentam melhorias em relação a um medicamento já registrado no país, como as novas associações, nova forma farmacêutica, nova concentração, nova via de administração ou nova indicação terapêutica seguem critérios semelhantes. Se a nova associação possui um IFA não registrado no país, deverá cumprir os mesmos requisitos previstos para o registro de medicamento novo ou de referência. Se for uma nova associação em dose fixa, poderá ser exigido ensaios não-clínicos, ensaios clínicos de fase I e II, se aplicável, e estudos de fase III para cada indicação terapêutica. Quando se tratar de uma nova forma farmacêutica ou nova concentração ou nova via de administração, é exigido relatório de segurança e

eficácia, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável, podendo os estudos de fase II e III serem substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada. Para o registro de uma nova indicação terapêutica, é exigida apresentação de relatório de segurança e eficácia, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável. As provas de segurança e eficácia são os estudos clínicos, ou seja, os ensaios não-clínicos e os ensaios clínicos fase I, II e III ou ainda, as provas de biodisponibilidade relativa que demonstrem de forma comparativa, a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo proveniente de uma forma farmacêutica (ANVISA, 2017).

Uma pesquisa ou ensaio clínico envolvendo medicamento é um estudo sistemático, controlado, em voluntários humanos, cujo objetivo é descobrir ou confirmar seus efeitos (resposta terapêutica), bem como identificar suas reações adversas e estabelecer o perfil farmacocinético do princípio ativo desse produto. Os resultados desse estudo irão determinar a eficácia e a segurança do medicamento avaliado (DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, 2005).

A pesquisa clínica é usualmente classificada em fase I, II, III e IV, seguindo uma após a outra de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada fase. Os estudos da fase I a III precedem o registro do medicamento, enquanto os estudos de fase IV são estudos pós-comercialização (pós-registro). Um estudo fase III é considerado a última etapa da pesquisa clínica e deve fornecer todas as informações necessárias para a elaboração do rótulo e da bula do medicamento (ANVISA, 2015).

Todo medicamento cujo registro tenha sido concedido no Brasil pela Anvisa, possui uma ou mais indicações aprovadas, sendo que a indicação, uso e a finalidade respaldadas pela Agência, constarão do texto de bula do medicamento, cujo objetivo é prover orientação aos pacientes e aos profissionais de saúde, favorecendo o uso racional.

A bula é, portanto, o documento que contém informação de identificação do produto, orientações de como armazená-lo, informações sobre o uso seguro e sobre os riscos envolvidos, especialmente para populações específicas como gestantes, crianças e idosos (ANVISA, 2009).

2.3. O uso *off-label*

Em qualquer que seja o caso de uso, *on-label* ou *off-label*, a responsabilidade sobre a prescrição de qualquer medicamento e também sobre os eventos adversos da terapêutica prescrita são do médico prescritor, não podendo ser delegada a outro profissional, é ato médico. A indicação de uso é considerada *off-label* principalmente porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque se estiverem em estudo, ainda não foram completamente avaliadas. Desse modo, a recomendação de medicamentos em indicações, usos e finalidades diferentes do aprovado no registro sanitário, muitas das vezes considerada necessária, dá-se por conta e risco do prescritor, no exercício de sua liberdade terapêutica, prerrogativa de sua inteira responsabilidade (ANVISA, 2005; STAFFORD, 2008; NOBRE, 2013).

O uso *off-label* se dá quando um medicamento é utilizado fora dos limites de sua autorização de comercialização ou registro no caso do Brasil, ou seja, numa dosagem, posologia ou via de administração diferente, ou em uma indicação ou grupo de pacientes não aprovado pela autoridade sanitária (STAFFORD, 2008; HAI, 2018).

O entendimento atual da Anvisa, é o de que o uso *off-label* pode ser definido como o uso em situações diferentes da bula de um medicamento registrado, isto é, diferente indicação, faixa etária ou peso, dose, frequência, via de administração ou apresentação farmacotécnica, além disso, pode eventualmente vir a caracterizar erro médico (ANVISA, 2005).

Quaisquer que sejam os caminhos do uso *off-label*, existe uma grande preocupação com o nível de evidências que o embasam. O profissional prescritor pode no exercício de suas atribuições, prescrever para um determinado paciente, medicamento para finalidade distinta da sua indicação aprovada, desde que tenha evidências adequadas para embasar seu ato. Portanto, tal ato de prescrição é prerrogativa do médico e está sob sua inteira responsabilidade, e atualmente, não possui regulamentação específica do Conselho Federal de Medicina – CFM, tampouco a Anvisa possui jurisdição sobre este tema.

O Código de Ética Médica, Resolução CFM nº 2.217/18, no seu capítulo que trata da relação com o paciente, veda ao médico no seu art. 32, o deixar de usar

todos os meios disponíveis de tratamento, cientificamente reconhecidos e a seu alcance. Em seu art. 102, reconhece e permite a terapêutica experimental, desde que aceita pelos órgãos competentes e com o consentimento do paciente ou de seu representante legal (CFM, 2018). Ainda, a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde faz algumas recomendações quando se pretende o uso de medicamentos para fins distintos daqueles para os quais obtivera aprovação da Anvisa, sendo uma dessas recomendações muito negligenciada, que é a obtenção de consentimento livre e esclarecido do paciente, o que parece ser possível apenas em ambientes de pesquisa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Para CARNEIRO (2013) esta prática de prescrição constitui uma realidade inevitável nos sistemas de saúde modernos, justificável desde que exista evidência de boa qualidade que a suporte e seja de caráter excepcional, mas são os padrões de prescrição *off-label* que levantam preocupações relevantes, ou seja, o uso de medicamentos recentemente introduzidos no mercado, uso *off-label* totalmente novo, perfil de segurança, prescrição *off-label* dos medicamentos de alto custo e o baixo de nível de notificações para uma farmacovigilância eficaz. Entretanto, a prescrição *off-label* deve atender às necessidades de um determinado paciente. Ao passo que, racional e justificável como única opção de tratamento para aquele paciente, pode não ser aplicável a outro indivíduo (WEDA, 2017).

Não há dúvida que o uso *off-label* se tornou comum e em diversas áreas terapêuticas, mas ainda que se caminhe na avaliação do risco-benefício como tema mais importante, uma discussão que adentre em outras questões se faz necessária, como por exemplo, sobre quem prescreve, quem utiliza e quem paga pelo uso de medicamentos nesta condição, considerando as implicações éticas, jurídicas e regulatórias.

2.3.1. A experiência nacional

Quanto a programas de acesso a medicamentos ainda não registrados na Anvisa, de acordo com a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed, no ano de 2016, foram anuídos 571 usos compassivos (200% maior que em 2015) e 4 acessos expandidos. Em 2017 foram anuídos 185 usos compassivos e 5 acessos expandidos. Em 2018 foram anuídos 115 usos compassivos e 4 acessos

expandidos (ANVISA, 2016; ANVISA, 2018). Sobre esse tema, GOLDIM (2008) destaca que uma solicitação para uso compassivo (de um fármaco/medicamento em fase experimental) está no contexto de medida excepcional diante da ausência de outro tratamento eficaz. No acesso expandido, o contexto é geralmente de um grupo com uma doença grave sem uma alternativa terapêutica adequada, que por meio de um patrocinador, uma associação por exemplo, solicita acesso a um novo fármaco/medicamento em fase experimental que apresente perspectiva de sucesso. O autor menciona ainda, que os resultados alcançados em programas de acesso expandido foram objeto de publicações diversas, mas alerta para o cuidado na apreciação desses resultados, para que o acesso expandido não seja confundido com pesquisas de extensão de uso daquele medicamento. Nesse sentido, segundo NOBRE (2013), o uso *off-label* tende a ser combatido no âmbito dos programas de acesso aos medicamentos.

PAULA *et al* (2011) em um estudo documental retrospectivo, exploratório, que teve por objetivo identificar prescrições médicas nas solicitações de medicamentos realizadas pela via judicial ao Centro de Medicamentos do Paraná no ano de 2008, confirmaram o uso *off-label* na modalidade faixa etária diferente da recomendada no registro dos produtos, especialmente em pacientes pediátricos. 22,54% dessas prescrições são *off-label* se considermos a recomendação da FDA, e 26,79% a recomendação da Anvisa; e ainda, do total avaliado, 15,2% dessas prescrições contemplam indicação diferente da recomendada pela FDA e 12% diferente da recomendada pela Anvisa.

De acordo com FERREIRA *et al* (2012), após a avaliação de cerca de 1.054 itens de prescrição de 73 pacientes em unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital em Minas Gerais de 2008 a 2009, 23,4% dos medicamentos prescritos foram para uso *off-label* (quando a prescrição envolveu divergência entre o aprovado no registro para indicação, idade, dose e via de administração); 12,6% eram não licenciados - contraindicados para crianças; preparações hospitalares extemporâneas; não estabelecidos para população pediátrica; ou, não comercializados no Brasil; e 1,4% das prescrições foram classificadas como *off-label* e não licenciados. Os autores também apontaram que os grupos terapêuticos mais prescritos como *off-label* foram os analgésicos (33%) e os antibacterianos de uso sistêmico (25%), entre os não licenciados, analgésicos e antiácidos (29%) e para o

tratamento da úlcera péptica e flatulência (21%).

BORGES *et al* (2013) analisaram a prevalência de uso *off-label* ou não aprovado (não licenciado – não registrado para uso pediátrico, ou uma preparação extemporânea) de medicamentos antiepiléticos em uma população pediátrica de um hospital universitário no interior de São Paulo de 2008 a 2009. Foram selecionados 583 (9,0%) pacientes e 17 antiepiléticos foram identificados, sendo que, foi prescrito um antiepilético considerado não licenciado para 287 pacientes (99,1% como preparação extemporânea e 0,9% um não registrado para uso pediátrico); e, 40,5% e 0,5% receberam ao menos uma formulação *off-label* de acordo com a FDA e Anvisa, respectivamente. O autor destaca que esta diferença entre FDA e Anvisa significa que a agência americana é mais rigorosa na regulação de antiepiléticos, e recomenda que a Anvisa estabeleça acordos de cooperação com agências reguladoras de outros países e passe a integrar estudos clínicos sobre eficácia e segurança em crianças com vistas a divulgação de resultados desses estudos aos profissionais de saúde.

GONÇALVES e HEINECK (2016) fizeram um estudo descritivo transversal e demonstraram, após avaliação de 731 prescrições de medicamentos para pediatria na atenção primária à saúde em município do Rio Grande do Sul, que 31,7% das prescrições eram para uso *off-label*, entre estes anti-histamínicos (32,3%) e antiasmáticos (31,5%), sendo que o maior uso fora da bula tratava-se da dose, com 38,8%, destes, 93,3% envolvia dosagem maior.

Estes dados corroboram WEDA (2017) quando este afirma que o uso *off-label* na União Europeia é mais difundido na população pediátrica em doenças cardiovasculares, infecciosas, do sistema nervoso central, respiratório e trato alimentar. Por sua vez, na população adulta, o uso *off-label* é mais difundido na oncologia, reumatologia, imunologia e psiquiatria (CONITEC, 2012).

VIEIRA *et al* (2017) ao avaliar o perfil dos ensaios clínicos conduzidos no Brasil envolvendo crianças entre 1994 e 2014, confirmam que o uso de medicamentos não registrados para esta faixa etária é real, e afirmam que a pouca condução de estudos clínicos pediátricos é atribuída a falta de incentivo do governo, pouco investimento em pesquisa e uma estagnação relacionada a grande dependência da indústria farmacêutica internacional.

CASTRO *et al* (2018) avaliou, no período de 2003 a 2013, o número de

medicamentos registrados no Brasil que contemplasse a população pediátrica e constatou que este número foi pequeno, e ainda, foi na maioria, de uma forma farmacêutica (sólida) considerada inadequada, especialmente para faixa de menores de 6 anos de idade, com destaque para a ausência de registros para neonatos, baixo número de registro para câncer ou infecções em crianças. Embora preocupante, essa situação reflete um desafio e uma realidade no mundo.

Atualmente, os estudos realizados para determinação da prevalência de prescrição medicamentos *off-label* são escassos, mas os dados disponíveis sugerem a necessidade de adoção de medidas de promoção do uso racional na população pediátrica e avaliação do impacto na ocorrência de reações adversas nestes pacientes (LOUREIRO *et al*, 2013; GOMES *et al*, 2015; de SOUZA *et al*, 2016).

O pensamento de UMAÑA & SANTOS (2014) corrobora o de outros profissionais. Estes entendem que a prática clínica tem muita influência na descoberta de novas indicações a despeito das pesquisas clínicas, e uma vez que não é uma prática ilegal, o uso *off-label* pode se consolidar se a indústria farmacêutica não encontrar vantagens para testá-lo e posteriormente arcar com os custos para sua aprovação. Exemplo disso a seguir.

Em 2016 foi publicada pela Anvisa a Resolução RDC nº 111 que dispõe sobre a autorização de uso excepcional, de caráter temporário, no âmbito do SUS, do medicamento Avastin® (bevacizumabe) 25 mg/ml solução para diluição para infusão, no tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI). Essa RDC reconhece o uso *off-label* exclusivamente no âmbito do SUS. Em razão das condições dadas na autorização de uso, para estabelecer parâmetros sobre a doença no Brasil e diretrizes de diagnóstico, tratamento, acompanhamento dos pacientes com DMRI e mecanismos de regulação, controle e avaliação, a SCTIE e a Secretaria de Atenção à Saúde - MS aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DMRI (forma neovascular) bem como o protocolo de uso do medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Estudo que avaliou a demanda de medicamentos por meio de ações judiciais em Minas Gerais em 2010, constatou que o bevacizumabe já figurava entre os que tiveram mais solicitações para uso *off-label* incluindo a indicação para DMRI (RAMOS; FERREIRA, 2013).

3. ASPECTOS ÉTICOS, JURÍDICOS E REGULATÓRIOS

Sobre o uso *off-label*, o arcabouço normativo vigente da Anvisa não contempla este tema de modo adequado, portanto, este trabalho pretende fazer uma abordagem quanto aos aspectos éticos, jurídicos e regulatórios que o norteiam, especialmente no processo de autorização para fornecimento pelo SUS de medicamentos nos casos em que a indicação de uso pretendida é diferente daquela aprovada no registro do medicamento. Pretende-se ampliar a discussão que envolve a temática e buscar as relações entre evidência e regulação, fronteira do uso *off-label* de medicamentos.

3.1. Aspectos éticos

O uso *off-label* tem se tornado comum, podendo ocorrer em qualquer especialidade médica, e o médico irá prescrever o medicamento tendo como base as evidências que julgar adequadas, considerando os riscos e os benefícios para seus pacientes (WITTICH *et al*, 2012).

O Código de Ética Médica, Resolução CFM nº 2.217/2018, no seu capítulo que trata da relação com o paciente, permite o uso de todos os meios disponíveis de tratamento, cientificamente reconhecidos e a seu alcance, inclusive a terapêutica experimental, ou seja, aquela que se encontra em fase de pesquisa clínica, e tem por finalidade a aprovação regulatória.

O uso será considerado *off-label* principalmente porque as evidências ainda não estão completas, ou porque não foram inteiramente avaliadas estatisticamente e clinicamente. Desse modo, uma recomendação de medicamentos em indicações e finalidades diferentes do aprovado no registro sanitário, muitas das vezes considerada necessária, dar-se-á por “conta e risco” do prescritor, no exercício de sua liberdade terapêutica, prerrogativa de sua inteira responsabilidade (ANVISA, 2005; CFM, 2018).

O pior cenário apontado por WITTICH *et al* (2012) é aquele no qual a prescrição de um medicamento para uso *off-label* ocorre com base em evidências pobres ou mesmo na ausência delas, expondo os prescritores a situações onde são questionados legalmente por causa dos resultados, especificamente pelas reações

adversas. O maior propósito do uso *off-label* deve ser o benefício individual do paciente, que pode inclusive não ter sido formalmente informado ou consentido, servindo de sujeito de pesquisa sem evidentemente o ser.

Outra questão importante é o limite entre a prática médica e a pesquisa. RILEY & BASILIUS (2007), destacaram que não é tão simples estabelecer quando uma prescrição *off-label* deve ser considerada uma pesquisa experimental, até porque, a prática e a pesquisa podem estar juntas na prescrição médica. Enquanto uma foca no indivíduo em particular, a outra objetiva testar uma hipótese onde as conclusões poderão ser generalizadas e o conhecimento formalizado em protocolos.

O prescritor deve estar preocupado com seu paciente, que pode não responder a nenhum tratamento padrão, ao mesmo tempo, pode estar prescrevendo simplesmente porque foi apresentado a um corpo de evidências científicas, e a seu julgamento, entende haver uma alternativa melhor para o tratamento de seu paciente.

Para evitar que a prática da prescrição *off-label* não seja considerada um erro, RILEY; BASILIUS (2007) e WITTICH *et al* (2012), apontam questões que estes profissionais devem se atentar, ou seja, se há alguma aprovação para aquele medicamento no âmbito da Anvisa; se o uso proposto foi submetido à uma revisão por outros profissionais; se o uso *off-label* é imprescindível para o tratamento; se não se trata de uso experimental; além de levar o uso proposto ao conhecimento prévio do paciente. Mesmo não regulando a prática médica, um caminho a ser adotado à semelhança da recomendação da FDA (2018), seria estabelecer diretrizes e recomendações para que o profissional esteja sempre bem informado sobre o medicamento, tome decisões em bases científicas robustas e em sólidas evidências médicas, mantendo registros do uso e dos efeitos do produto no paciente.

Mesmo que no último século tenhamos presenciado o surgimento de novos medicamentos (ROSA, 2014), quando nos deparamos com a necessidade do uso *off-label*, podemos dizer que, de um lado, este se dá num contexto de lacuna de tratamento adequado, de outro, pela falha de tratamento existente. Neste sentido, WITTICH *et al* (2012) destaca a importância de publicações de observações originais acerca do uso *off-label*, especialmente quando se busca o caminho regulatório disponível para o registro de novas indicações do medicamento no país, que inclui apresentação de estudos clínicos. Desse modo, os profissionais

prescritores terão à disposição, evidências, racional de uso, descrição de eventos adversos e resultados de eficácia.

Os médicos, portanto, têm bastante liberdade para prescrever medicamentos *off-label* e ao mesmo tempo que isso pode trazer vantagens como a inovação da prática clínica e acesso antecipado a tratamentos melhores. No entanto, essa prática pode acarretar uma elevação nos custos do tratamento se vier a falhar, especialmente quando se utiliza medicamentos novos e caros, e inclusive, esse aspecto negativo pode prejudicar a realização de estudos clínicos adequados que objetivem novas indicações (STAFFORD, 2008).

Por outro lado, quando um medicamento tem seu uso *off-label* incorporado ao SUS, o profissional precisa se ater estritamente ao protocolo estabelecido para aquele produto, seguindo as diretrizes que foram determinadas para a terapêutica, inclusive se a nova tecnologia será incorporada na lista de ressarcimento ou reembolso no caso de planos de saúde, sendo determinante em alguns casos, o treinamento e a educação dos profissionais para difusão e melhor utilização (TRINDADE, 2008).

Há riscos envolvidos na prescrição *off-label* como eventos adversos desconhecidos e terapia ineficaz, especialmente na população pediátrica, alvo de muita extrapolação de dados de pacientes adultos. Um estudo revelou que em 150 milhões de prescrições *off-label* nos Estados Unidos, 73% foram baseadas em pouca ou nenhuma evidência científica capaz de justificar o uso. Quanto menos formal a fonte de apoio, se baseada em experiência ou opinião individual, menos aceitável, não sendo recomendável levá-las em consideração. (GAZARIAN *et al*, 2006).

Pode ser que não haja justificativa para a prescrição *off-label* de medicamentos embora um racional de risco-benefício provavelmente será possível de ser feito se existirem evidências adequadas, suficientemente altas, que deem suporte para a eficácia esperada e que ao mesmo tempo comprove segurança. A Anvisa nesse contexto deve se abster de promover direta ou indiretamente esta prática, que deve recair sobre o médico, que conhece seu paciente, suas necessidades terapêuticas e tem como lidar com seu consentimento.

3.2. Aspectos jurídicos

Nossa Constituição reconhece que a saúde é, para todos os cidadãos brasileiros, um direito subjetivo público, fundamental universal, integral, equânime e gratuito, e ao passo que é uma questão de cidadania e justiça social, permite que o cidadão, titular desse direito, constranja judicialmente o Estado para que o garanta (CORDEIRO, 2018).

Existe no Brasil uma alta demanda de medicamentos por meio de ações judiciais. Várias razões têm levado a esse fenômeno. Temos de um lado, o paciente que não tem dinheiro para adquirir medicamentos, e de outro, a implementação de terapias modernas e de alto custo que não são incorporadas pelo Sistema único de Saúde – SUS (INTERFARMA, 2016; PEPE, 2010).

Por outro lado, a indústria farmacêutica atua fortemente com estratégias de *marketing* junto aos médicos com o objetivo de promoção de novos medicamentos, disponibilizando informações que podem ser enviesadas, mas que podem convencer pela pouca transparência, de que a nova tecnologia deve de fato ser utilizada. Esta passa a ser demandada pelos profissionais ou pelo próprio governo no setor público de saúde na perspectiva de que aquilo que é novo é melhor ou de que é imprescindível possuir o mais novo lançamento do mercado farmacêutico, ou ainda, porque teve seu uso formatado em consensos sobre a melhor prática, embora tenham sido promovidos na verdade com base em interesses comerciais (TRINDADE, 2008).

Embora o uso *off-label* não seja ilegal, observando a Lei nº 9.294/1996 que dispõe sobre as restrições à propaganda de medicamentos e outros produtos, e ainda, de acordo com a RDC nº 96/2008 que dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos, a prática de promoção do uso *off-label* não é permitida (BRASIL, 1996; ANVISA, 2008).

Conquanto o maior propósito do uso *off-label* seja o benefício individual do paciente, este pode não ter sido formalmente informado e consentido com a abordagem escolhida pelo médico, servindo de sujeito de pesquisa sem evidentemente o ser. Nesse contexto, vale ressaltar uma outra questão levantada por WITTICH *et al* (2012), que é a judicialização da prática médica, ou seja, os

prescritores são levados à justiça por causa dos resultados negativos desta estratégia, especificamente pelas reações adversas que podem advir em consequência do uso *off-label*. Esse aspecto não será abordado neste trabalho.

Quando o argumento é sobre a indisponibilidade do medicamento que deveria ser disponibilizado, os precedentes dos tribunais são na maioria em favor do paciente, considerada a indiscutível obrigatoriedade de disponibilizá-los na rede pública (CORDEIRO, 2018). Outro tipo de judicialização é por terapia em fase experimental, ou seja, sem qualquer registro nacional ou internacional (INTERFARMA, 2016).

Em outro contexto, RUZON (2014) esclarece, que muitos brasileiros que utilizam planos de saúde privados (planos de assistência médica), se colocam em conflito com as operadoras desses planos em busca de cobertura maior, e um desses conflitos consiste “*na existência ou não do dever da operadora de plano de saúde, à luz do ordenamento jurídico brasileiro, suportar o medicamento prescrito off label pelo médico responsável pelo paciente*”. Na compreensão do autor, o uso *off-label* de um medicamento pode ser entendido como um tratamento clínico experimental, e, portanto, não seria contemplado pela Lei nº 9.656/1998 e estaria em conflito com a Resolução Normativa RN nº 211/2010 (substituída pela RN nº 338/2013), na qual a Agência Nacional de Saúde – ANS concedeu uma interpretação extensiva à expressão “*tratamento experimental*”, para incluir o uso *off-label* de medicamento. O entendimento vigente da ANS consta da RN nº 428, de 07/11/2017 e não sofreu alteração.

Essa discussão jurídica já alcançou as cortes mais altas do Brasil.

O STJ por exemplo, em 04/09/2018 no Recurso Especial nº 1.721.705-SP (2017/0267383-8), decidiu que uma operadora de plano de saúde não pode negar cobertura a tratamento prescrito por médico, sob o fundamento de que o medicamento prescrito está fora das indicações descritas em bula (uso *off-label*) registrada na Anvisa. Na decisão, a relatora do processo, a Ministra Nancy Andrighi, entendeu que “*quem decide se a situação concreta de enfermidade do paciente está adequada ao tratamento conforme as indicações da bula/manual da ANVISA daquele específico remédio é o profissional médico*”.

Noutra oportunidade, em 12/09/2018, os ministros da Primeira Seção do STJ, por outro lado, esclareceram em Acórdão ao Recurso Especial nº 1.657.156-RJ

(2017/0025629-7) que, quando se trata do fornecimento de medicamentos fora da lista do SUS, o requisito do registro na Anvisa afasta a obrigatoriedade de fornecimento de medicamento para uso *off-label*, salvo nas situações excepcionais autorizadas pela agência, mesmo que precária. Para o STJ, é obrigação do poder público o fornecimento de medicamentos não incorporados no SUS, desde que estejam presentes, cumulativamente: a comprovação da imprescindibilidade ou necessidade do medicamento, assim como da ineficácia, para o tratamento da moléstia, dos fármacos fornecidos pelo SUS; incapacidade financeira do paciente de arcar com o custo do medicamento prescrito; e, existência de registro do medicamento na Anvisa.

Esse caso em particular, Recurso Especial nº 1.657.156-RJ, sofreu uma alteração ainda em 2018, fruto de embargos de declaração do Estado do Rio de Janeiro, e o colegiado da 1ª Seção do STJ modificou a expressão “existência de registro na Anvisa” para “existência de registro do medicamento na Anvisa, observados os usos autorizados pela agência”, justificando que a Anvisa pode em algum momento reconhecer o uso *off-label* de algum medicamento, como foi o caso do medicamento Avastin® (bevacizumabe), tendo sido autorizado seu uso fora das indicações aprovadas no registro (CONJUR, 2018).

As citações acima das decisões judiciais evidenciam a dicotomia da questão que também é abordada por NETO (2019). Enquanto no Brasil, as incorporações de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde são avaliadas pela CONITEC, as incorporações no setor privado se baseiam nas decisões da Anvisa e da ANS. Consequentemente, uma nova tecnologia incorporada pela saúde suplementar (privada), se o judiciário decidir que esta deve ser estendida ao SUS (público), economicamente irá impactar drasticamente este setor.

O ex-Presidente da Anvisa, Gonzalo Vecina Neto, em artigo jornalístico publicado no dia 26 de fevereiro de 2019, questiona que embora o Judiciário tenha a responsabilidade de resguardar os direitos do cidadão, como lidar com a decisão monocrática para o fornecimento de um medicamento sem registro na Anvisa ou para uso *off-label* ou não financiado pelas políticas públicas de saúde? O autor admite que certamente o juiz não vai incorrer em injustiça, e sozinho e responsável por restabelecer direitos, não negará os pedidos do impetrante. É evidente que os gastos públicos com tais decisões são elevados, e que não se trata de afirmar que

sejam simplesmente incorretas, mas independentemente do componente decisório, o judiciário cumprirá seu papel (NETO, 2019).

No judiciário há um departamento que cuida exatamente das demandas de saúde, dentre outros temas e produtos, do fornecimento de medicamentos *off-label* ou que não estejam na Relação Nacional de Medicamentos – RENAME. Em 2015 foram 3.919 decisões judiciais de primeira instância envolvendo termos como *off-label* ou tratamento experimental, e considerando o total das regiões do país, 0,25% dos acórdãos que versam sobre medicamentos foram para uso *off-label*. Para auxiliar os magistrados nas interpretações para decisões judiciais, foram elaborados enunciados interpretativos do Conselho Nacional de Justiça – CNJ, fruto das jornadas de Direito da saúde, mencionados alguns abaixo para questões que envolvam tratamentos experimentais ou uso *off label* de medicamentos, envolvendo inclusive a ANVISA e as diretrizes estabelecidas pela CONEP (CNJ, 2019). Veja-se

Deve-se evitar o processamento, pelos juizados, dos processos nos quais se requer medicamentos não registrados pela Anvisa, off label e experimentais, ou ainda internação compulsória, quando, pela complexidade do assunto, o respectivo julgamento depender de dilação probatória incompatível com o rito do juizado.

A determinação judicial de fornecimento de fármacos deve evitar os medicamentos ainda não registrados na Anvisa, ou em fase experimental, ressalvadas as exceções expressamente previstas em lei.

As ações que versem sobre medicamentos e tratamentos experimentais devem observar as normas emitidas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não se podendo impor aos entes federados provimento e custeio de medicamento e tratamentos experimentais.

De acordo com PEPE *et al* (2010), a proposição de ações judiciais individuais reivindicando o fornecimento de medicamentos teve início com pedidos de antirretrovirais no tratamento da aids nos anos noventa, e atualmente objetiva tanto medicamentos incorporados quanto não incorporados pelo SUS, inclusive medicamentos sem registro e claro, para uso *off-label*. Com demanda e gastos crescentes, essa prática apresenta um grande problema, quando é concedido por meio de liminar, exige-se a entrega imediata, gerando dificuldade para se cumprir a decisão judicial. Sem abrir mão da entrega habitual e ordinária, tais cumprimentos de liminares podem aumentar a iniquidade de acesso por favorecer aqueles com

meios de acionar a via judicial em detrimento de outros; pode criar uma via paralela de aquisição aumentando os gastos públicos; e, pode ser uma via de introdução de novos medicamentos ou novas indicações terapêuticas de forma acrítica e sem evidências adequadas que sustentem seu uso.

CORDEIRO (2018) ressalta que quanto mais crescente a judicialização, mais ameaçada a sustentabilidade do SUS pondo em risco o sistema de saúde, mas quando o assunto é saúde, a melhor decisão estará na perspectiva do usuário do sistema. Essa realidade revela um cenário alterado, pois onde o SUS deveria ser o garantidor universal dos usuários, é no Judiciário que ele está sendo acolhido e sua demanda está sendo resolvida.

O fenômeno da judicialização é complexo e provavelmente inevitável - considerando que o acesso à justiça é um direito garantido constitucionalmente - ou mesmo necessário em alguns casos. Por volta de 75% da população brasileira depende do SUS, população que está envelhecendo e com isso tem aparecido mais doenças, doenças que tem implicado em tratamentos contínuos e de alto custo, tratamentos muitas das vezes novos, de alta complexidade e que não estão sendo incorporados na velocidade adequada. De acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2016, dos 20 medicamentos mais judicializados, 5 não possuem registro na Anvisa apesar de todos estarem registrados na Agência Europeia (EMA) e 18 na Americana (FDA), sendo que nenhum foi incorporado pela CONITEC (INTERFARMA, 2016; 2018; CORDEIRO, 2018).

3.3. Aspectos regulatórios

A Anvisa não tem competência legal para interferir na prática médica que envolve a prescrição de medicamentos, este papel é do órgão de classe responsável. Para NOBRE (2013), apesar da legalidade na prática médica da prescrição *off-label*, a Anvisa apesar de impor regras ao tipo de receituário que o profissional deverá utilizar, demonstra uma incompetência para controle direto sobre esse tipo de prescrição, o que de modo nenhum retira da Agência meios de intervenção. O autor sugere que a Anvisa pode atuar com ações educativas, farmacovigilância, controle da propaganda ou outra estratégia adequada.

Em artigo especial WITTICH *et al* (2012) aborda o tema fazendo

perguntas como por exemplo, “Se é eficaz, por que o governo não aprova a conversão do uso *off-label* em uso *on-label*?”. O contexto da resposta do autor envolve a agência de regulação americana, a FDA, mas no Brasil a realidade é similar. Obter uma aprovação de um medicamento custa tempo e dinheiro, novas indicações devem atender às exigências regulatórias específicas e podem não dar o retorno financeiro que compense o investimento. Além disso, no contexto legal atual, é necessário que haja uma solicitação suplementar formal por parte do detentor do registro do medicamento, que com base em pesquisa apropriada demonstre segurança e eficácia do uso ainda não aprovado.

Embora a pergunta feita pelo autor pudesse ser respondida de outra maneira, ele destaca por exemplo a situação do ácido acetil salicílico, aprovado pela FDA para uso em pacientes com febre, dor, doenças reumáticas e cardiovasculares, mas não tem sua indicação aprovada na profilaxia da doença coronária em pacientes de alto risco, como pacientes diabéticos, conquanto alguns guias recomendem tal uso (STAFFORD, 2008).

Considerando a população pediátrica, CARVALHO (2016) menciona que existem iniciativas no país para avaliar o uso *off-label* de medicamentos, com maior foco em alertas decorrentes de reações adversas, mas que não há de fato, critérios ou normas editadas pela Anvisa que levem as companhias farmacêuticas a demonstrarem comparativamente a segurança e a eficácia dos medicamentos nesta população.

Na via regulatória existe um caminho natural para um registro de um medicamento no Brasil, que para ser aprovado deve comprovar por meio de um processo administrativo adequadamente instruído, qualidade, segurança e eficácia, sendo estes últimos por meio de estudos clínicos. Desde o protocolo de pesquisa clínica até a compilação dos resultados, a Anvisa exerce algum tipo atuação, seja na aprovação do protocolo de estudo clínico ou inspeção do centro de pesquisa que conduzirá o estudo.

3.3.1. A experiência internacional

Não é exclusividade da Anvisa que a aprovação de um medicamento exija a produção e apresentação de provas de segurança e eficácia para que desses

resultados seja baseada determinada indicação. Outros países têm o mesmo grau de exigência exercido por meio de suas agências reguladoras. Apesar de a definição do que seja uso *off-label* guardar harmonização com outros países e outras agências reguladoras, existem certas diferenças quanto ao tratamento regulatório dado.

3.3.1.1. Regulação de uso *off-label* de medicamentos nos Estados Unidos

A U.S. Food & Drug Administration – FDA editou em 1997 o FDA *Modernization Act* (FDMA) voltado para a adequação da regulamentação de alimentos, produtos médicos e cosméticos. Nesta Lei foram definidas normas para controle de promoção para prescritores nos EUA, e no tocante ao uso *off-label*, aboliu a proibição de divulgação pelos fabricantes de informações sobre usos não aprovado de medicamentos e dispositivos médicos, ou seja, permite que uma empresa divulgue artigos de revisão em periódicos sobre uma indicação *off-label*, desde que a empresa se comprometesse a protocolar, dentro de um prazo especificado, uma solicitação suplementar com base em pesquisa apropriada para estabelecer a segurança e eficácia do uso ainda não aprovado. Atualmente, a FDA não permite a promoção direta de produtos se o uso divulgado não tiver sido aprovado (FDA, 1997; STAFFORD, 2008).

STAFFORD (2008) afirma que o uso *off-label* nos EUA é comum e considerado legal, mas é geralmente feito sem o suporte de evidências adequadas. O autor reconhece que a livre prescrição de medicamentos *off-label* promove inovação da prática clínica baseada em evidências novas, mas também carrega pontos negativos como a elevação dos custos sob a expectativa de que o medicamento foi completamente avaliado.

De acordo com NOBRE (2013), a pressão sobre os membros do legislativo para liberação de novos medicamentos ou para usos *off-label*, teve como resultado nos Estados Unidos da América – EUA, a publicação de leis que deram mais celeridade para a aprovação de medicamentos e ofereceu também incentivos fiscais, regulatórios e à pesquisa de drogas órfãs e em pediatria, além de incentivo patentário. Diferente do Brasil, onde o fornecimento de grande parte dos medicamentos à população é responsabilidade do Estado por meio do Sistema

Único de Saúde, nos EUA, o acesso e o pagamento de medicamentos prescritos *off-label* é previsto em programas como *MediCare* e *MedicAid*, além de estar contemplado em legislaturas de diversos estados norte-americanos, portanto, o acesso não é um direito social, mas funciona como um seguro.

Tendo em vista que a indicação de medicamentos *off-label* em pediatria é uma prática corrente, CARVALHO (2016) menciona que em 2012, a FDA criou o *Safety and Innovation Act* (FDASIA-2012), que implanta o Plano de Estudos Pediátricos exigido para novas moléculas, nova indicação, nova forma farmacêutica, nova posologia e nova via de administração, com o objetivo de que a população pediátrica tenha suas necessidades atendidas com medicamentos adequados à esta população.

Para STAFFORD (2008), a FDA não estaria atuando de forma adequada para equilibrar as expectativas dos pacientes, prescritores e da indústria farmacêutica, ainda tendo como base o *FDA Modernization Act* de 1997, expirado em 2006, deixando que o mercado regule as próprias práticas nesta questão, mas são empregadas outras formas indiretas. A FDA regula a fabricação, a rotulagem e a venda e distribuição dos medicamentos, de modo que a regulação alcança desde o desenvolvimento até o estudo clínico, mas não pretende envolver a prática médica, desde que a prescrição *off-label* não seja considerada uma pesquisa ou um experimento (RILEY; BASILIUS, 2007; WITTICH *et al*, 2012).

3.3.1.2. Regulação de uso *off-label* de medicamentos na Europa

A *Health Action International* – HAI divulgou um resumo de política regulatória acerca do tema. O uso *off-label* se dá quando um medicamento é utilizado fora dos limites de sua autorização de comercialização. Com a tragédia da talidomida nos anos 1965 a atuação regulatória foi implementada e os medicamentos passaram a ter que obterem uma autorização de comercialização e as companhias farmacêuticas teriam de provar adequação a requerimentos de qualidade, segurança e eficácia.

A legislação da União Europeia não regulamenta a prática da medicina, seja uma prescrição que atenda o que está aprovado em texto de bula seja no uso *off-label*, embora os requerimentos de farmacovigilância sejam extensivos a este

uso. Entretanto, cada país membro da União Europeia pode lançar mão de especificidades no tratamento do tema em seus regulamentos domésticos (HAI, 2018).

No caso da França, o código de saúde pública, permite que a Agência Nacional de Segurança e Medicamentos e Produtos de Saúde – ANSM, elabore documento em procedimento derogatório excepcional e por tempo limitado, que recomende o uso de um medicamento em uma indicação ou condição de uso diferente do disposto na sua Autorização de Inserção no Mercado – AIM (registro sanitário no contexto do Brasil e Anvisa). Esse documento, estabelecido em lei, é chamado de Recomendação Temporária de Uso – RTU, e assegura a prescrição *off-label* observando às necessidades de um paciente, tendo sido elaborado quando há uma necessidade terapêutica não atendida e assume-se que a relação risco-benefício é favorável. Esse procedimento tem por objetivo o uso seguro e também para prover conhecimento, mas pretende de maneira finalística estimular as companhias farmacêuticas a solicitarem uma autorização de comercialização contemplando o que antes se dava *off-label* (ANSM, 2012; HAI, 2018).

Na Espanha, um decreto real estabeleceu que a prescrição *off-label* deve ser uma excepcionalidade, quando não houver alternativa, sendo que o paciente deve consentir. No caso da Alemanha, é a companhia farmacêutica quem deve consentir, tendo como base a opinião positiva de uma comissão que trata especificamente do tema naquele país, e os profissionais de saúde devem acatar as decisões da comissão (HAI, 2018).

CARNEIRO (2013) afirma que na Europa, somente o detentor do registro ou autorização de introdução no mercado (AIM) é quem pode alterar ou adicionar novas indicações ao seu medicamento, e destaca que as autoridades não o podem fazer. Entretanto, o uso *off-label* quanto mais cair no habitual, tem grande poder de desencorajar novas pesquisas pela indústria farmacêutica, mas, investimentos públicos em novos estudos clínicos envolvendo pesquisadores independentes que possam validar o uso *off-label* podem ser uma estratégia em áreas de baixo interesse comercial (HAI, 2018).

Tendo em vista que a indicação de medicamentos *off-label* em pediatria é uma prática corrente, CARVALHO (2016) menciona que, desde 2007 a União Europeia tem legislação específica para medicamentos pediátricos, onde as

indústrias precisam obrigatoriamente buscar o desenvolvimento de adequações quanto a posologia, a forma farmacêutica e via de administração, por exemplo.

3.3.1.3. Regulação de uso *off-label* de medicamentos na China

A prescrição *off-label* na China não possui cobertura, não havendo também regulação nacional que auxilie os prescritores na adequação desse uso, mas não é considerada ilegal. Não haveria no país, sistema de dados referentes ao comportamento de prescrição, dificultando a avaliação do uso *off-label* (LIU, 2018).

3.3.1.4. Regulação de uso *off-label* de medicamentos na Austrália

A *Therapeutic Goods Administration* – TGA, autoridade sanitária australiana, admite sua responsabilidade na garantia de produtos seguros e apropriados para o propósito pretendido de acordo com o rotulado. O uso *off-label* não é ilegal, pode ser clinicamente apropriado, mas deve ser considerado apenas quando outras opções estiverem indisponíveis, esgotadas, não possam ser toleradas ou sejam consideradas inadequadas.

A TGA recomenda aos prescritores que seus pacientes sejam informados sobre os riscos e benefícios e juntos, paciente e profissional possam tomar a melhor decisão quanto as opções de tratamento. Além disso, a TGA alerta aos prescritores para que relatem quaisquer eventos adversos decorrentes do uso *off-label*, e recomenda observar outros documentos que tratam do uso *off-label*, como da Associação Médica Australiana, NPS *MedicineWise* e *Council of Australian Therapeutic Advisory Groups* (TGA, 2013; TGA, 2017; CATAG, 2013).

Apesar de não haver impedimento legal para prescrever *off-label*, o ônus é do médico em defender sua prescrição para indicação que não esteja listada na bula do produto, e que essas indicações não podem ser objeto de submissão por parte das empresas ao *Pharmaceutical Benefits Scheme* – PBS (fornece uma lista selecionada de medicamentos eficazes e de boa relação custo-efetividade, disponibilizados para os pacientes na comunidade ou em hospitais com cobertura pelo governo) e não podendo ser subsidiados, pelo que os pacientes arcam com seu custo (DAY, 2013; GRAHAM, 1995).

3.3.1.5. Regulação de uso off-label de medicamentos no Canadá

Todo medicamento antes de ser comercializado no Canadá deve ser aprovado pela autoridade sanitária, a *Health Canada* – HC, que também avalia os pedidos de pós-registro, mas não tem autoridade regulatória sobre a prática médica da prescrição. No que diz respeito ao monitoramento de farmacovigilância, a HC não faz distinção entre as reações adversas pelo uso *on-label* ou *off-label* dos medicamentos. A prescrição de uso *off-label* não é ilegal nem sujeita à fiscalização, e não há mecanismo de coleta de dados desta prática, mas existe Lei federal que proíbe os fabricantes dos medicamentos de promoverem o uso *off-label*. A prática médica da prescrição possui regulação local, o reembolso de medicamentos prescritos em indicação *off-label* pode não ser consistente em todas as jurisdições. Como um dos usos *off-label* no Canadá se dá nos casos das doenças raras, a HC foi provocada a implementar uma regulamentação estruturada abrangendo drogas órfãs, inclusive para incentivar a pesquisa, o desenvolvimento e a aprovação de novos medicamentos para doenças raras (SOCl, 2014).

3.3.2. A experiência nacional

Uma Resolução de Diretoria Colegiada – RDC é ato que expressa decisão colegiada para edição de norma sobre matéria de competência da Agência. A Instrução Normativa – IN por sua vez objetiva dar adequado detalhamento de regras e procedimentos de alcance externo que foram estabelecidos em alguma RDC (ANVISA, 2018). O Guia por sua vez, expressa o entendimento da Anvisa a respeito das melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados e necessários ao cumprimento de requisitos técnicos, administrativos e normativos. Embora os guias não criem obrigações, são úteis como referência para cumprimento de exigências normativas (ANVISA, 2008). Entretanto, nenhuma Resolução, Instrução Normativa ou Guia editado pela Anvisa contempla ou define o uso *off-label*.

O mais próximo deste tema é a Resolução RDC nº 38/2013 que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo, solicitações que são formuladas por

médico responsável e exigem anuência da Anvisa. No programa de acesso expandido permite-se a disponibilização de medicamento que seja novo, mas promissor, ainda não registrado na Anvisa, ou, se indisponível no país para venda esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e sem alternativa terapêutica satisfatória diante dos produtos atualmente registrados. No programa de uso compassivo, permite-se a disponibilização de medicamento novo em processo de desenvolvimento clínico, mas considerado promissor, ainda não registrado na Anvisa, para uso pessoal de paciente e não participante de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica portadores de doenças debilitantes graves e sem alternativa terapêutica satisfatória diante dos produtos atualmente registrados. No programa de fornecimento de medicamento pós-estudo, permite-se a disponibilização gratuita de medicamento aos sujeitos de pesquisa, e é aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada sua participação no estudo, enquanto houver benefício clínico (ANVISA, 2013).

Há ainda a RDC nº 04/2009 que dispõe sobre as normas de farmacovigilância, e se aplica a todos os detentores (responsáveis) de registro de medicamentos, distribuídos ou comercializados no Brasil, os quais devem desenvolver ações específicas no país. Considerando que a farmacovigilância é entendida como sendo as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos, devem ser incluídos aqueles eventos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos (III, parágrafo 2º, art. 2º), notificando à Anvisa obedecendo critérios e prazos estipulados na Resolução (ANVISA, 2009).

Um caso importante, que demandou intervenção regulatória, foi o do medicamento Avastin® (bevacizumabe) do laboratório Roche. Este medicamento está registrado na Anvisa desde maio de 2005 e teve seu uso *off-label* no âmbito do SUS autorizado em 2016 para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade - DMRI.

Desde 2008 o uso do bevacizumabe na DMRI tem ocorrido em vários países, ainda que existam outros medicamentos indicados e aprovados para esta patologia. Enquanto o seu uso é considerado relevante como alternativa, especialmente pelo menor custo envolvido no tratamento, visto que o Avastin® pode

ser fracionado para várias administrações a partir da apresentação comercialmente disponível, questões relacionadas à segurança poderão advir desta forma de utilização, incluindo questões sobre a manutenção da estabilidade e da esterilidade (UMAÑA; SANTOS, 2014; ANVISA, 2016).

A Anvisa por sua vez não encoraja o uso *off-label* e casos como o do Avastin® são exceções com os quais a Agência tem que atuar, dentro da dupla função no processo de incorporação, isto é, a CONITEC atuou e provocou a Anvisa para que se manifestasse, nos termos da legislação em vigor. Entretanto, esta situação pode fragilizar a agência reguladora que acaba atuando na promoção do uso em indicação não aprovada, trata o tema de maneira desequilibrada sob o aspecto regulatório, e pode acabar por fim, desestimulando a pesquisa clínica especialmente no Brasil uma vez que pode sinalizar a institucionalização do uso *off-label*.

Ao passo que a Constituição Brasileira determina que a saúde é direito fundamental de todos e dever do Estado, este deve garantir o acesso universal e integral à saúde. Com vistas à assistência terapêutica, atualmente a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, assessora o Ministério da Saúde – MS nas atribuições concernentes à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS. Para que um medicamento possa ser avaliado pretendendo sua incorporação, a lei estabelece como exigência a existência de registro prévio válido do produto na Anvisa, ou seja, encontrar-se autorizado a ser comercializado pela autoridade sanitária competente. A incorporação precede a disponibilização à população, de medicamento no âmbito do SUS que tenha sido registrado na Anvisa. (BRASIL, 2011; CAPUCHO, 2012).

A legislação brasileira estabelece a obrigatoriedade do registro sanitário para a comercialização ou disponibilização de medicamentos no país. No ano de 2013 foi editado o Decreto nº 8.077/2013, e especificamente seu Artigo 21 é utilizado pela Conitec para solicitar junto à Anvisa, autorização de uso para fornecimento de medicamento pelo SUS, especificamente em casos nos quais a indicação de uso pretendida é diferente daquela aprovada no registro sanitário, desde que sejam demonstradas [a quem?] as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, efetividade e segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido (BRASIL, 2013).

O fluxo do processo de incorporação de nova tecnologia se inicia quando a Conitec recebe o pedido de incorporação por iniciativa do Ministério da Saúde e de Secretarias de Saúde dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal. Na sequência submete o pedido ao plenário preliminarmente, depois submete parecer do plenário à consulta pública, se necessário realiza audiência pública, e ao final a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE avalia e decide sobre a publicação ou não de Relatório de Recomendação. Os requisitos para submissão e análise de proposta de incorporação, alteração ou exclusão de tecnologia em saúde no SUS, estão dispostos na Portaria nº 26, de 12 de junho de 2015, todavia, o requisito principal é a existência de registro do medicamento na Anvisa. A Conitec entende que o uso *off-label* pode ser justificado mesmo diante de alternativa existente, em termos de vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade, e recomenda que este uso seja regulamentado previamente por meio de protocolos clínicos estabelecendo quais são as situações onde é vantajoso. A Conitec é integrante da estrutura do Ministério da Saúde e atua como um órgão colegiado, do qual a própria Anvisa é membro (CAPUCHO, 2012; CONITEC, 2012; SCTIE, 2015).

A incorporação é baseada em evidências científicas de eficácia e segurança e em estudos de custo-efetividade (avaliação econômica), e quando se trata de casos em que a indicação de uso pretendida seja a mesma daquela aprovada no registro, considerando o fluxo de incorporação de tecnologia no SUS, não é exigida manifestação formal da Anvisa. Todavia, a Lei nº 12.401/2011, no seu Artigo 19-T, incisos I e II, veda a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento nacional ou importado sem registro ou de uso não autorizado pela Anvisa (BRASIL, 2011).

Uma pergunta que merece ser feita nesse contexto é: quais as relações entre evidência e regulação acerca do uso *off-label* de medicamentos no âmbito da ANVISA? Surgem dentro dessa discussão, como fundo a Lei nº 6.360/76 e o Decreto nº 8.077/2013, termos distintos, como “registro” e “autorização de uso”.

Por ocasião do Decreto nº 8.077/2013 que regulamenta a Lei nº 6.360/76, ainda vigentes nesta data, em seu Artigo 21 o legislador trouxe a figura da “autorização de uso”. Neste caso, a Anvisa pode emitir autorização de uso de medicamentos registrados, desde que para exclusivo fornecimento pelo SUS, nos

casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, demonstradas as evidências científicas de eficácia, efetividade e segurança para o uso pretendido (BRASIL, 2013).

Tal dispositivo legal é o meio pelo qual a Conitec busca viabilizar a incorporação pelo SUS, de medicamento para uma indicação, faixa etária, via de administração, dose e/ou posologia de uso distinta daquela aprovada no registro, ou seja, para uso *off-label* exclusivamente no âmbito do SUS, o que não ocorre no contexto da prática médica, ou seja, a Anvisa não interfere na atuação do médico.

Até a conclusão deste trabalho, não havia sido editada Resolução, Instrução Normativa ou Guia que regulamentasse o Artigo 21 do Decreto nº 8.077/2013 e definindo adequadamente, com fundamento legal consistente, o que é autorização de uso que já não seja aquela compreendida pelo registro sanitário. Para a Anvisa, o uso *off-label* é por definição, não autorizado, conseqüentemente, nos limites da Lei específica, é o Registro do medicamento sua adequada autorização de uso.

É cristalino entendimento de que a incorporação de medicamentos em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas que deverão ser observados no âmbito do SUS é matéria de competência do Ministério da Saúde, por meio da Conitec, conclusão que pode ser depreendida do disposto nos artigos 19-M, 19-N e 19-Q da Lei nº 8.080/90 (BRASIL, 1990).

Art. 19-M. A assistência terapêutica integral a que se refere a alínea d do inciso I do art. 6º consiste em:

I - dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde, cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico para a doença ou o agravo à saúde a ser tratado ou, na falta do protocolo, em conformidade com o disposto no art. 19-P;

II - oferta de procedimentos terapêuticos, em regime domiciliar, ambulatorial e hospitalar, constantes de tabelas elaboradas pelo gestor federal do Sistema Único de Saúde - SUS, realizados no território nacional por serviço próprio, conveniado ou contratado.

Art. 19-N. Para os efeitos do disposto no art. 19-M, são adotadas as seguintes definições:

I - produtos de interesse para a saúde: órteses, próteses, bolsas coletoras e equipamentos médicos;

II - protocolo clínico e diretriz terapêutica: documento que estabelece critérios para o

diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS.

...

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

§1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina.

§2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;

II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

Apesar da previsão para que a Anvisa conceda “autorização de uso” no âmbito do SUS de medicamentos fora das indicações terapêuticas aprovadas, pode haver um problema de compatibilidade entre o Artigo 21 do Decreto nº 8.077/2013, infralegal, e a Lei nº 6.360/76.

O Decreto não poderia conceder competência administrativa à Anvisa de forma imediata, este papel é da Lei, e em nenhum dispositivo da Lei nº 9.782/99 onde trata das competências da Anvisa, é indicada tal competência administrativa, do tipo autorizativo que foi elencado no Artigo 21 do Decreto nº 8.077/2013, ou seja, autorizar o uso não previsto no registro já concedido (CARVALHO FILHO, 2008; BRASIL, 1999).

Por outro lado, a interpretação do dispositivo do Decreto nº 8.077/2013 posta diante da Lei nº 6.360/76, especificamente do seu Artigo 24, pressupõem que a autorização de uso poderia ser contemplada nas hipóteses de isenção temporária de registro com finalidade experimental.

Art. 24. Estão isentos de registro os medicamentos novos, destinados exclusivamente a uso experimental, sob controle médico, podendo, inclusive, ser importados mediante expressa autorização do Ministério da Saúde.

Parágrafo único. A isenção prevista neste artigo só será válida pelo prazo de até 3 (três) anos, findo o qual o produto ficará obrigado ao registro, sob pena de apreensão determinada pelo Ministério da Saúde.

Entretanto, o uso experimental não se confunde com o uso *off-label*. Por fármaco ou medicamento experimental significa dizer que este não possui evidências clínicas de eficácia e não foi aprovado por nenhuma agência reguladora no mundo, não podendo sequer ser adquirido normalmente. O uso experimental é considerado para um produto promissor para eventual registro e estaria contemplado no programa de acesso expandido da Anvisa com fulcro na Resolução RDC nº 38/2013, o que leva à conclusão de que o Artigo 24 supracitado é que dá suporte à esta Resolução da Anvisa.

4. REDIRECIONAMENTO DE FÁRMACOS

Uma pesquisa no maior site de buscas gratuito da internet pelos termos “redirecionamento de fármacos” resultou em mais de mil citações. Se a busca for com os termos em inglês “*Drug repositioning*” ou por “*Drug Repurposing*” temos disponíveis milhares de resultados. Obviamente não há nenhum critério aqui para essa busca, apenas mencionamos os resultados que citam os termos desejados.

Mas como definir esta estratégia? Em poucas palavras, o redirecionamento de fármacos é uma estratégia que objetiva atribuir novos usos a fármacos existentes, em uso ou obsoletos. A principal vantagem desse processo é driblar o tempo de desenvolvimento que envolve o estabelecimento de um perfil farmacocinético adequado, segurança e eficácia ao longo de estudos clínicos e busca ainda reduzir os custos envolvidos. A maioria das pesquisas atuais busca no redirecionamento de fármacos já existentes no mercado, encontrar outras indicações terapêuticas favoráveis para ampliar a eficácia ou reduzir a toxicidade (ASHBURN; THOR, 2004; MEHNDIRATTA et al, 2016; CORSELLO et al., 2017).

Publicações recentes conduzidas por pesquisadores da Universidade Federal do Ceará (UFC) envolvendo antidepressivos clássicos como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), como fluoxetina, sertralina e paroxetina, e ainda com amiodarona usada classicamente no tratamento da fibrilação atrial, demonstraram que estes fármacos apresentavam ampla atividade antifúngica *in-vitro* contra cepas de *Candida spp.* fluconazol-resistente (ISRS isolados ou associados a fluconazol) e contra *Candida tropicalis* fluconazol-resistente (amiodarona associada a fluconazol) corroborando estudos anteriores e abrindo caminho para novas estratégias de tratamento contra infecções fúngicas (COSTA SILVA et al., 2017; DA SILVA et al, 2013).

Existem casos clássicos de sucesso em redirecionamento de fármacos, cujos resultados já estão amplamente difundidos na terapêutica, como é o caso da clorpromazina, de antimalárico para seu uso atual como antipsicótico sedativo; sildenafil, originalmente como antianginoso mostrou-se eficaz na disfunção erétil e ineficaz para seu uso original pretendido na angina; a sibutramina, de antidepressivo para atualmente indicada no tratamento da obesidade; a bupropiona como antidepressivo, posteriormente como coadjuvante contra o tabagismo e atualmente

tem seu uso também empregado na redução de peso na obesidade (ASHBURN; THOR, 2004; GREENWAY et al., 2009).

A experiência no desenvolvimento de novos medicamentos que mais chama atenção é sem dúvidas a história trágica da talidomida. Apresentada nos anos 1950 na década seguinte se mostrou dona de um poder deletério irreversível (teratogenicidade), sendo, por conseguinte proibida. Já a algum tempo retornou ao arsenal terapêutico, e aqui sim no redirecionamento, para ser útil no tratamento de pacientes com câncer e hanseníase. O caso da talidomida mostrou que nenhum fármaco é compreendido na sua completude. Além de influenciar o modo de se planejar estudos clínicos, levou a desdobramentos regulatórios importantes, específicos para essa substância e medicamento que a contenha, que no Brasil se dá pela Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011, objetivando aumentar o controle sobre a talidomida e promover seu uso seguro. O Anexo III da RDC nº 11/2011, lista as doenças previstas para tratamento com a talidomida e limita sua prescrição na hanseníase, úlceras aftóides idiopáticas em pacientes portadores de HIV/AIDS, lúpus, mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica (ASHBURN; THOR, 2004; MORO; INVERNIZZI, 2017; ANVISA, 2011).

De acordo com ASHBURN; THOR (2004), no “*drug repositioning*”, são as questões relacionadas a investimento e ao baixo rendimento em novos produtos que levam a indústria farmacêutica a buscar novos usos para fármacos existentes, desde novas formas farmacêuticas que modificam regimes de frequência de doses ou novas vias de administração, até novas associações em dose fixa combinando terapias que podem agir sinergicamente ou de forma aditiva. Esse processo de reposicionamento se inicia de maneira muito minuciosa na tentativa de validar um produto alvo viável - compreendendo o mercado atual e futuro, incluindo precificação e perspectivas de lucratividade; planejando novos desfechos de eficácia para novos estudos; requisitos de patenteabilidade; e enquadramento regulatório – há ainda vantagens como a redução de risco de insucesso no desenvolvimento.

CORSELLO *et al* (2017), entende que o “*drug repurposing*” está em alta crescente claramente graças a promessa de proporcionar rápido impacto clínico a baixo custo de desenvolvimento, entretanto, enquanto seja um processo claramente benéfico, tem seu sucesso sido atribuído ao acaso. Na tentativa de driblar este inconveniente e identificar rapidamente medicamentos para avaliação em modelos

de doença, os autores montaram uma abrangente biblioteca de fármacos que alcançaram o uso clínico e foram aprovadas ou apenas estão disponíveis em estudos clínicos, com base na identificação e aquisição dos compostos, descrição abrangente de suas atividades e indicações conhecidas, confirmação experimental da identidade e pureza do composto incluindo mapeamento de interações farmacogênicas, que se chamou de *Drug Repurposing Hub* acessível em www.broadinstitute.org/repurposing.

Enquanto outros autores conduziram revisões tratando das metodologias envolvidas, BAKER *et al* (2018) conduziu uma revisão bibliométrica em mais de 25 milhões de publicações sobre o tema “*drug repurposing*” por meio de um escaneamento e mineração de textos (uso de algoritmo específico) pela descrição da substância (fármaco ou candidato) em termos de sua associação terapêutica com determinada doença, com o objetivo de avaliar o escopo desta prática ao longo da história moderna da descoberta de medicamentos. Os quatro primeiros fármacos foram estudados em mais de 1000 doenças com componentes inflamatórios, são os corticosteroides prednisolona, dexametasona, prednisona e metilprednisolona. Os resultados da revisão demonstram um número de fármacos redirecionados surpreendentemente elevado, e ainda que em muitos casos a nova indicação tenha sido em área terapêutica similar, os casos mais marcantes estão entre aqueles que foram reposicionados em outras áreas terapêuticas, como a cloroquina, inicialmente utilizada como antimalárico tem sido investigada contra o câncer e infecções virais e bacterianas.

Em 2010, RIOS *et al* publicou artigo sobre os aspectos farmacológicos e tendências clínicas da melatonina. De acordo com o autor, este hormônio produzido pela glândula pineal tem sido utilizado em distúrbios do ritmo circadiano e distúrbios do sono, principalmente, mas vários outros efeitos farmacológicos têm sido relatados ou atribuídos a ele, como por exemplo neuroproteção, efeito antidepressivo, antineoplásico e anticonvulsivante. Seu uso no tratamento de distúrbios do ritmo circadiano já tem reconhecimento na clínica, havendo sido registrado medicamento melatoninérgico (ramelteona) hipnótico agonista de receptor de melatonina no tratamento da insônia por dificuldade de iniciar o sono, entretanto, os demais efeitos e usos carecem de estudos confirmatórios adequados. Uma vez que esta substância apresenta baixa toxicidade e aparentemente nenhum evento adverso grave, sua

investigação em novas indicações apresenta potencial.

Um outro caso de sucesso nesta temática envolve a cetamina. A cetamina foi sintetizada em 1962 e utilizada principalmente como anestésico, tendo sido inclusive associada a abuso e uso recreacional, muitos efeitos colaterais e baixa aceitação clínica, todavia, sua farmacologia complexa demonstrava em estudos, bom potencial para sua reavaliação visando ampliação de seu uso clínico (SILVA *et al*, 2010). O potencial da cetamina no tratamento de distúrbios psiquiátricos motiva seu uso *off-label* há algum tempo, tendo sido ainda amparado por estudos de pequena duração em pacientes com transtornos do humor (WILKINSON; SANACORA, 2017).

CANUSO *et al* (2018) comparou a eficácia da esquetamina intranasal a placebo, apesar de o estudo ter sido realizado em um grupo pequeno de apenas 68 participantes, suas conclusões indicaram rápida melhora nos sintomas depressivos, e principalmente em um grupo importante, aqueles com ideação suicida. Recentemente o uso da esquetamina na depressão resistente a outros tratamentos foi autorizado pela FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>) na forma de spray nasal, e segue indicada em conjunto com um antidepressivo de uso oral, inicialmente numa fase de indução, e na sequência manutenção, à semelhança do que ocorreu no estudo de CANUSO (2018).

Um dos grandes desafios do redirecionamento de fármacos será vencer o aumento das doenças infecciosas e que tem como causador uma bactéria multirresistente, principalmente na pesquisa entre os fármacos não antibióticos. Em um estudo acadêmico, HÖRNER *et al* (2018) avaliou a atividade antibacteriana do anlodipino, demonstrando sucesso contra as cepas testadas.

PALIT *et al* (2013) destacaram que o uso adicional do anlodipino como agente antibacteriano já vem sendo citado em jornais científicos em experimentos pré-clínicos, inclusive frente às bactérias Gram-positivas.

DING *et al* (2013) avaliou os efeitos do anlodipino na biodisponibilidade da cefalexina e da cefuroxima em 24 homens saudáveis, verificando um aumento na biodisponibilidade da cefalexina, e ainda que o potencial clínico desta combinação não tenha sido avaliado, aponta um caminho de estudos envolvendo fármacos peptidomiméticos como os β -lactâmicos.

MEHNDIRATTA *et al* (2016) tratando do tema, lista uma série de fármacos que foram reposicionados com sucesso, contrastando com uma lista de 150 a 200 compostos por ano que falham. Neste caso, o reposicionamento de fármacos se torna recompensador pois pode partir de um fármaco antigo e trazer de volta para a prática clínica velhos medicamentos. Apesar de ser uma estratégia que reduz custos de desenvolvimento, podendo acelerar a produtividade da indústria farmacêutica, sua principal vantagem deve ser a de prover com melhores opções terapêuticas para doenças de tratamento limitado.

Conquanto a abordagem do redirecionamento de fármacos seja um caminho necessário, pode estar sendo a fonte de diversas prescrições *off-label* atualmente, o que torna urgente políticas regulatórias mais ágeis para acompanhar esta realidade.

HAI (2018) discorre acerca de algumas propostas de ação regulatória no que concerne ao uso *off-label* de medicamentos na União Europeia, especificamente sobre o reposicionamento de medicamentos, sugerindo que as agências reguladoras podem desempenhar um papel mais importante, de vanguarda, proativo. Considerando dados que sejam fruto de notificações de farmacovigilância ou de informações de uso temporário *off-label* de algum medicamento, as agências poderiam atuar junto às companhias farmacêuticas detentoras dos registros desses medicamentos, provocando a iniciativa dessas empresas a deflagrarem procedimentos que objetivam a extensão do registro, como por exemplo, uma nova indicação se o uso observado for benéfico.

5. CONCLUSÃO

O uso *off-label* é atual e global e muito provavelmente continuará a ser. Importante dizer que ele é intencional, inevitável, não satisfatório, mas talvez seja necessário. As dificuldades em se conduzir determinados estudos clínicos, especialmente em pediatria, pode ser a razão de sua permanência no cenário da prática clínica.

O reposicionamento de fármacos, conquanto seja algo extremamente valioso em termos de pesquisa científica, pode ser responsável por manter o uso *off-label* em vigência uma vez que a estratégia atua premeditando tal uso.

No âmbito do SUS o fator econômico parece desencadear o uso *off-label* corroborado por uma falsa sensação de legalidade e por uma lacuna regulatória criada inadvertidamente.

Obviamente o registro sanitário de um medicamento pode não ser a informação mais atual das evidências sobre o produto e a prescrição médica pode vir a ser uma decisão acertada, mas ainda será limitada. Sua prática generalizada pode modificar a relação risco-benefício, e se não for algo muito esclarecido em termos de farmacovigilância, pode colocar em risco o registro original que não possui o desbalanço negativo dessa relação.

Como visto, a demonstração de evidências é o fundamento atual de um registro sanitário, tal qual parece ser o fundamento da incorporação de novas tecnologias no SUS. Como o uso é configurado mediante a aceitação e seguimento de uma prescrição e protocolo clínico, o ônus de sua autorização não pode recair sobre a agência reguladora, no caso, sobre a Anvisa.

Mesmo que se reconheça um potencial de inovação no uso *off-label*, a sua institucionalização poderia resultar em um desinteresse da indústria farmacêutica por inovações. Toda informação que pode ser obtida pelo uso *off-label* não deve ser considerada um caminho alternativo para a condução de estudos clínicos, talvez um caminho paralelo e coadjuvante.

Talvez o caminho que se segue hoje na regulação da talidomida sirva de modelos para o caminho do uso *off-label*, isto é, se houver evidência que permita determinado uso, essa pode vir a ser inserida no texto de bula do medicamento e passar para *on-label*. Resta evidencia contrária de que no contexto geral os demais

medicamentos e usos carecem das prerrogativas encontradas na talidomida. Esse caminho pode vir a ser explorado ainda.

Torna-se necessário que uma Nota Técnica seja elaborada para delimitar as responsabilidades da Anvisa nesse processo, uma vez que não compete à agência, conceder autorização de uso não aprovado no registro fora das hipóteses de isenção que constam da Lei nº 6.360/76. A Nota Técnica é um caminho regulatório de mediação e para o momento, necessário e suficiente.

Uma nota técnica expressa o entendimento técnico da Anvisa e constitui instrumento decisório, com propósito de expor uma situação específica, analisá-la, tecer argumentações pertinentes, extraindo delas, algumas conclusões. Esse tipo de documento é redigido para atender demandas externas, tornando públicas as exposições, avaliações e opiniões da Agência (ANVISA, 2017).

Todavia, para ser divulgada, a nota técnica de qualquer unidade organizacional da Anvisa precisa de aprovação por superior hierárquico, pelo que o presente documento que consta do Anexo A deste trabalho tem caráter acadêmico, sendo produto da dissertação que acompanha, exprime a opinião do autor, constituiu-se como apenas uma minuta e, portanto, pode não refletir o entendimento técnico da Anvisa sobre a matéria.

A nota técnica que está sendo apresentada, obedece à padronização estabelecida no Manual de Redação da Anvisa somadas as orientações da presente dissertação quanto a formatação do texto.

6. REFERÊNCIAS

ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa nº 338, de 21 de outubro de 2013. **Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de janeiro de 1999; fixa as diretrizes de atenção à saúde; revoga as Resoluções Normativas - RN nº 211, de 11 de janeiro de 2010, RN nº 262, de 1 de agosto de 2011, RN nº 281, de 19 de dezembro de 2011 e a RN nº 325, de 18 de abril de 2013; e dá outras providências.** Diário Oficial da União, Brasília, 22/10/2013.

ANSM. 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.** 2012. Disponível em: <[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)> Acesso em 20/08/2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos.** 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm> Acesso 08/02/2017.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos.** 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Doff-label%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true> Acesso 08/02/2017.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boas práticas regulatórias: guia para o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação.** Brasília; 2008. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/regulamentacao>> Acesso em: 22/05/2017.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 96, de 17 de dezembro de 2008. **Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_96_2008_COMP.pdf/e1>

[064ff1-781d-402e-b74f-9521655c663d](#)> Acesso em 13/03/2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009. **Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28319>> Acesso em: 19/03/2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009. **Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.** Diário Oficial da União, 9 set 2009; Seção 1:31-6.

ANVISA. Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011. **Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha.** D.O.U de 24/03/2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013. **Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29045>> Acesso em: 18/03/2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. **Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29313>> Acesso em: 18/03/2019.

ANVISA. **Relatório 2016 – Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2946504/1%C2%BA+Relat%C3%B3rio+Gerencial+2016+-+Ger%C3%A2ncia+Geral+de+Medicamentos+e+Produtos+Biol%C3%B3gicos/1ec25d41-691c-46f6-a7f9-5ec8c915b7da>> Acesso em: 20/03/2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 111, de 6 de setembro de 2016. **Dispõe sobre a autorização de uso excepcional, de caráter temporário, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do medicamento Avastin® (25 mg/ml solução para diluição para infusão), no tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI).** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971795/RDC_111_2016_.pdf/f12db9d9-fe9a-4ce0-85ea-a2d70226a4aa> Acesso em 13/03/2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. **Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.** D.O.U de 29/01/2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Redação Oficial da Anvisa**. 2017. p. 167. Documento interno.

ANVISA. **Painel GGMed 2018 - Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/2857848/0/Painel+GGMED+2018+atualizado+e+corrigido.pdf/04d7ed7d-a409-48d6-8824-cd0dab12bbe5>> Acesso em: 20/03/2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018. **Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e dá outras providências**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/388080>> Acesso em: 18/03/2019.

ASHBURN, T. T.; THOR, K. B. **Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs**. Nature Reviews. Drug Discovery, v. 3, n. 8, p. 673–683, ago. 2004.

ATALLAH, Álvaro Nagib. **Evidence-based medicine**. São Paulo Med. J., São Paulo, v. 136, n. 2, p. 99-100, Mar. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802018000200099&lng=en&nrm=iso> Acesso em 01/12/2018.

BAKER, N. C., EKINS, S., WILLIAMS, A. J., & TROPSHA, A. **A bibliometric review of drug repurposing**. Drug discovery today, (2018); 23(3), 661-672.

Boas Práticas Clínicas: **Documento das Américas** (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA. República Dominicana. 2-4 de Março de 2005). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/pesquisa-clinica/manuais?tagsName=pesquisa%20cl%C3%ADnica#>> Acesso em: 01/12/2018.

BOOS J. **Off label use - label off use?** Annals of Oncology, Volume 14, Issue 1, 1 January 2003, Pages 1–5. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article/14/1/1/130778f>> Acesso em: 01/12/2018.

BORGES, A.P.S.; CAMPOS, M.S.A.; PEREIRA, L.R.L. **Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA**. Int J Clin Pharm (2013) 35: 425.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm> Acesso em: 07/02/2017.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. **Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências**. Diário

Oficial da União, Brasília, 20 de setembro de 1990.

BRASIL. Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996. **Dispõe sobre as Restrições ao Uso e à Propaganda de Produtos Fumíferos, Bebidas Alcoólicas, Medicamentos, Terapias e Defensivos Agrícolas, nos Termos do § 4 do ART.220 da Constituição Federal.**

BRASIL. Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998. **Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde.** Diário Oficial da União, Brasília, 4 de junho de 1998.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. **Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.** Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm> Acesso em: 07/02/2017.

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. **Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.** Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm> Acesso em: 25/05/2017.

BRASIL. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. **Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.** Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/cCivil_03/ Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm> Acesso em: 08/02/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Uso de Medicamentos e Medicalização da Vida: recomendações e estratégias.** Brasília, 2018. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_medicalizacao_recomendacoes_estrategia_1ed.pdf> Acesso em 21/03/2019.

CAPUCHO, H. C. et al. **Incorporação de Tecnologias em Saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde.** BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.), 2012, vol.13, no.3, p.215-222.

CARNEIRO, António Vaz; COSTA, João. **A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas.** Rev Port Cardiol. 2013; 32(9):681-686.

CATAG. Council of Australian Therapeutic Advisory Groups. **Rethinking medicines decision-making in Australian Hospitals. Guiding Principles for the quality use of off-label medicines.** 2013. Disponível em: <<http://www.catag.org.au/wp-content/uploads/2012/08/OKA9963-CATAG-Rethinking-Medicines-Decision-Making-final1.pdf>> Acesso em 19/03/2019.

CARVALHO FILHO, J.S. **Manual de Direito Administrativo.** 19ª Edição. Lúmen

Juris. Rio de Janeiro: 2008. p. 98.

CARVALHO, M.L. **O desafio do uso *off label* de medicamentos**. Rev Paul Pediatr. 2016;34(1):1-2.

CASTRO, J.C.S.X. e *et al.* **Suitability of new drugs registered in Brazil from 2003 to 2013 for pediatric age groups**. Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 16, n. 4, eAO4354, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000400206&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 21/03/2019.

CFM. Conselho Federal de Medicina. **Código de ética médica: Resolução CFM nº 2.217/2018**. Brasília. 2018.

CNJ. Conselho Nacional de Justiça. Poder Judiciário. Relatório analítico propositivo. **Judicialização da saúde no Brasil: perfil das demandas, causas e propostas de solução**. Instituto de Ensino e Pesquisa – INSPER. 2019. p. 174. Disponível em: <<http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/arquivo/2019/03/66361404dd5cea8c5f7049223bdc709.pdf>> Acesso em: 26/03/2019

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Uso *off label*: erro ou necessidade?** Informes Técnicos Institucionais. Rev. Saúde Pública [online]. 2012, vol.46, n.2. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200026&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 01/10/2018.

CONJUR. Revista Consultor Jurídico. **STJ altera regras para fornecimento de remédios não listados no SUS**. 13 de setembro de 2018. Disponível em: <<https://www.conjur.com.br/2018-set-13/stj-altera-regras-fornecimento-remedios-nao-listados-sus>> Acesso em: 26/03/2019

CORDEIRO, M.F. **Judicialização da Saúde: argumentos utilizados nas ações judiciais em desfavor do Sistema Único de Saúde, no Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios, pelos atores processuais**. Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit., Brasília, 7(2):11-28, abr./jun, 2018.

CORREA, M.C.D.V.; RODRIGUES, P.H.A.; CAETANO, R. **Os medicamentos como uma questão estratégica para a viabilidade do Sistema Único de Saúde**. Physis, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, e280101, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312018000100100&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 25/03/2019.

CORSELLO, S. M. et al. **The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource**. Nature Medicine, v. 23, n. 4, p. 405–408, 7 abr. 2017.

COSTA SILVA, R. A., da Silva, C. R., DE ANDRADE NETO, J. B., DA SILVA, A. R., CAMPOS, R. S., SAMPAIO, L. S., ... NOBRE JÚNIOR, H. V. (2017). **In vitro anti-Candida activity of selective serotonin reuptake inhibitors against fluconazole-**

resistant strains and their activity against biofilm-forming isolates. Microbial Pathogenesis, 107, 341–348.

DA SILVA, C. R., DE ANDRADE NETO, J. B., SIDRIM, J. J. C., ÂNGELO, M. R. F., MAGALHÃES, H. I. F., CAVALCANTI, B.C., BRILHANTE R. S. N., MACEDO D. S., DE MORAES, M. O., PINTO LOBO, M. D., GRANGEIRO, T. B., NOBRE JUNIOR, H. V. (2013). **Synergistic effects of amiodarone and fluconazole on Candida tropicalis resistant to fluconazole.** Antimicrob Agents Chemother 57:1691–1700.

DAY, R. **Off-label prescribing.** Aust Prescr 2013; 36:5-7. DOI: 10.18773/austprescr.2013.075.

DE SOUZA, A. S.; DOS SANTOS, D. B.; REY, L. C.; MEDEIROS, M. G.; VIEIRA, M. G.; & COELHO, H. L. L. **Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study.** BMC pediatrics, 2016;16, 13.

DING, Y.; LIU, W. JIA, Y.; LU, C.; JIN, X.; YANG, J.; ZHU, Y.; YANG, L.; SONG, Y.; DING, L.; WEN, A. **Effects of Amlodipine on the Oral Bioavailability of Cephalexin and Cefuroxime Axetil in Healthy Volunteers.** The Journal of Clinical Pharmacology. 2013. 53(1):82-86.

FDA. **The FDA Modernization Act of 1997.** Disponível em: <<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendments/totheFDCA/act/FDAMA/ucm089179.htm>> Acesso em: 18/03/2019.

FDA. **“Off-label” and investigational use of marketed drugs, biologics, and medical devices: Information sheet.** US Food and Drug Administration Web site (Page Last Updated: 07/12/2018). Disponível em <<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126486.htm>> Acesso em 12/03/2019.

FERREIRA, L.A.; IBIAPINA, C.C.; MACHADO, M.G.P.; FAGUNDES, E.D.T. **A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira.** Rev Assoc Med Bras 2012; 58(1):82-87.

GAZARIAN, M.; KELLY, M.; MCPHEE, J.R.; GRAUDINS, L.V.; WARD, R.L.; CAMPBELL, T.J. **Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness.** Med J Aust. 2006;185(10):544–8.

GONÇALVES, M.G.; HEINECK, I. **Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil.** Rev Paul Pediatr.2016;34:11-7.

GOLDIM, J.R. **O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido.** Rev Panam Salud Publica. 2008;23(3):198–206.

GOMES, V.P.; DA SILVA, K. M.; CHAGAS, S. O.; MAGALHÃES, I. R. S. **Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital.** Farm Hosp.

2015;39(3):176-180.

GOMES, V.P.; SILVA, M.T.; GALVÃO, T.F. **Prevalência do consumo de medicamentos em adultos brasileiros: uma revisão sistemática.** *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2017, v. 22, n. 8. Disponível em: <<https://scielosp.org/article/csc/2017.v22n8/2615-2626/pt/>> Acesso em: 25/03/2019.

GRAHAM, D. **The Australian Pharmaceutical Benefits Scheme.** *Aust Prescr* 1995; 18:42-4. DOI: 10.18773/austprescr.1995.049.

GREENWAY, F. L., WHITEHOUSE, M. J., GUTTADAURIA, M., et al. **Rational design of a combination medication for the treatment of obesity.** *Obesity*. 2009 17: 30-39

HAI. Health Action International. **Policy Brief – Regulating the off-label use of medicines in Europe.** 2018. Disponível em: <<http://haiweb.org/wp-content/uploads/2018/10/Off-label-Use-of-Medicines-in-Europe.pdf>> Acesso em: 14/03/2019.

HÖRNER, R.; COELHO, S.S.; SERAFIN, M.B.; BOTTEGA, A.; ROSA, T. F.; FOLETTO, V.S. **Avaliação da atividade antibacteriana in vitro do fármaco não-antibiótico anlodipino.** *Anais do 10º SIEPE; nº 3. UFP.* 2018. Disponível em: <<http://seer.unipampa.edu.br/index.php/siepe/article/view/34066>> Acesso em 11/03/2019.

INTERFARMA. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Por que o brasileiro recorre à Justiça para adquirir medicamentos?** Cartilha. 2016.

INTEFARMA. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Guia 2018.** Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2018/dados_do_setor#> Acesso em: 26/03/2019.

LANCET. Streptomycin in tuberculosis trials committee, Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *The Lancet* 1948;251:582–589.

LIU, L.; YANG, H.; LOU, Y.; MIAO, J.; LU, X.; ZHAO, Q.; WANG, R.; JIANG, S.; ZHANG, X. **Off-label prescriptions in intensive care unit: the Chinese experience.** *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018:14

LOUREIRO, C.V.; NÉRI, E.D.R.; DIAS, H.I.; MASCARENHAS, M.B.J.; FONTELES, M.M.F. **Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro.** *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2013. v.4 n.1 17-21.

MEHNDIRATTA, M.M.; WADHAI, S. A.; TYAGI, B.K.; GULATI, N. S.; SINHA, M. **Drug repositioning.** *International Journal of Epilepsy*. 2016. (3):91–94.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Conselho Nacional de Saúde. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS. Portaria nº 26, de 12 de junho de 2015. **Aprova os requisitos para submissão e análise de proposta de incorporação, alteração ou exclusão de tecnologia em saúde no SUS, por iniciativa do Ministério da Saúde e de Secretarias de Saúde dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2015/prt0026_12_06_2015.html> Acesso em: 18/03/2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular).** Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-DMRI.pdf>> Acesso em: 22/03/2019.

MORO, Adriana; INVERNIZZI, Noela. **A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos.** História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.24, n.3, jul.-set. 2017, p.603-622.

NETO, G.V. **A judicialização da saúde precisa de remédio. Como garantir a democracia nessa condição de múltiplos e complexos interesses e boa parte deles legítimos?** Regulação. JOTA. (2019). Disponível em: <<https://www.jota.info/tributos-e-empresas/regulacao/a-judicializacao-da-saude-precisa-de-remedio-26022019>> Acesso em 12/03/2019.

NOBRE, P. F. S. **Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos.** Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro. 2013. v. 18, n. 3, p. 847-854.

PALIT P.; MANDAL, S.C.; MANDAL, N.B. **Reuse of old, Existing, Marketed Non-antibiotic Drugs as Antimicrobial Agents: A New Emerging Therapeutic Approach.** Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education, Formatex; 2013.

PAULA, C.S.; SOUZA, M.N.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G. **Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes.** Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2011;32(2):217-223.

PEPE, V.L.E.; FIGUEIREDO, T.A.; SIMAS, L.; OSÓRIO-DE-CASTRO, C.G.S.; VENTURA, M. **A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica.** Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 15, n. 5, p. 2405-2414, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000500015&lng=en&nrm=iso> Acesso em 23/04/2018.

RAMOS, K. A.; FERREIRA, A. S. D. **Análise da demanda de medicamentos para uso off label por meio de ações judiciais na secretaria de estado de saúde de minas gerais.** R. Dir. sanit., São Paulo, v. 14, n. 1, p. 98-121, mar./jun. 2013

RILEY, J.B.; BASILIUS, P.A. **Physicians' liability for off-label prescriptions.** Hematol Oncol News Issues. 2007; May/June:24-27, 37. Disponível em

<http://www.mcguirewoods.com/news-resources/publications/health_care/Off_Label.pdf> Acesso em 12/03/2019.

RIOS, E.R.V.; VENÂNCIO, E.T.; ROCHA, N.F.M.; WOODS, D.J.; VASCONCELOS, S.; MACEDO, D.; SOUSA, F.C.F. de; FONTELES, M.M. de F. **Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends**. Int J Neurosci 2010; 120:583-90.

ROSA, P. O. **Outra história do consumo de drogas na modernidade**. Cad. Ter. Ocup. UFSCar, São Carlos, v. 22, n. Suplemento Especial, p. 161-172, 2014

RUZON, Bruno Ponich. **O Uso Off Label de Medicamento e o Alcance da Lei nº 9.656/98**. Doutrina. Disponível em: <http://www.editoramagister.com/doutrina_26029089_O_USO_OFF_LABEL_DE_ME> Acesso em: 23/04/2018.

SILVA, F.C.C.; DANTAS, R.T.; CITÓ, M.C.O.; SILVA, M.I.G.; VASCONCELOS, S.M.M.; FONTELES, M.M.F.; VIANA, G.S.B.; SOUSA, F.C.F. **Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão**. Rev Neurocienc 2010; 18(2):227-237.

SOCI. The Standing Senate committee on Social Affairs, Science and Technology Senate. **Prescription Pharmaceuticals in Canada: Off-Label Use**. 2014. Disponível em: <http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/sen/yc17-0/YC17-0-412-5-eng.pdf> Acesso em 19/03/2019.

STAFFORD, R.S. **Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA**. N Engl J Med. 2008;358(14):1427-1429.

TGA. Therapeutic Goods Administration. **Early Warning System: health professional questions and answers**. 2013. Disponível em: <<https://www.tga.gov.au/early-warning-system-health-professional-questions-and-answers>> Acesso em 19/03/2019.

TGA. Therapeutic Goods Administration. **Medicines Safety Update, Volume 8 Number 4, August-September 2017**. 2017. Disponível em: <<https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-8-number-4-august-september-2017>> Acesso em 19/03/2019.

TRINDADE, E. **A incorporação de novas tecnologias nos serviços de saúde: o desafio da análise dos fatores em jogo**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 951-964, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000500002&lng=en&nrm=iso> Acesso em 23/04/2018.

UMAÑA, E.R.P.; SANTOS, G.A. **Uso off label do bevacizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade**. InterfacEHS - Revista de Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade. Vol. 9 nº 2 – dezembro de 2014. 37-57.

VIEIRA, J.M.L.; LIMA, E.C.; LAND, M.G.P.; VENTURA, M.; COELHO, H.L.L. **Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras**. Cad. Saúde Pública 2017;

33(5):e00169515.

WEDA, M.; HOEBERT, J.; VERVLOET, M. et al. **Study on off-label use of medicinal products in the European Union**. NIVEL, EPHA, RIVM, Utrecht. 2017. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use .pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf)> Acesso em: 14/03/2019.

WILKINSON, S. T., & SANACORA, G. (2017). **Considerations on the Off-label Use of Ketamine as a Treatment for Mood Disorders**. JAMA, 318(9), 793-794.

WITTICH, C.M.; BURKLE, C.M.; LANIER, W. **Tem common questions (and their answers) about off-label drug use**. Mayo Clin Proc. 2012; 87(10):982-990.

ANEXO A – NOTA TÉCNICA SOBRE O USO *OFF-LABEL*

NOTA TÉCNICA Nº 1/2019/ANVISA

Avaliação do uso *off-label* de medicamentos – conceitos, definições e entendimento técnico.

Contexto do documento

Esta nota técnica tem por objetivo cumprir requisito acadêmico do Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, e com base na dissertação que teve por título “Anvisa e o uso *off-label* de medicamentos: as relações entre evidência e regulação”, propõem-se fazer aqui uma avaliação acerca do uso *off-label* de medicamentos, apresentando conceitos, definições e entendimento técnico a ser adotado para a presente matéria.

1. Relatório

No ano de 2005 a ANVISA tornou público em seu site, entendimento acerca do uso *off-label* de medicamentos. Ainda disponível em seu portal ^[1], com modificações, e diz o seguinte:

“Cada medicamento registrado no Brasil recebe aprovação da Anvisa para uma ou mais indicações, as quais passam a constar na sua bula, e que são as respaldadas pela Agência. O registro de medicamentos novos é concedido desde que sejam comprovadas a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento, sendo as duas últimas baseadas na avaliação de estudos clínicos realizados para testá-lo para essas indicações.”

Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou.

Uma vez comercializado o medicamento, enquanto as novas indicações não são aprovadas, seja porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque a agência reguladora ainda as está avaliando, é possível que um médico já queira prescrever o medicamento para um seu paciente que tenha uma delas. Podem também ocorrer situações de um médico querer tratar pacientes que tenham uma certa condição que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela.

Quando o medicamento é empregado nas situações descritas acima está caracterizado o uso off label do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. O uso off label de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos.

O que é uso off label hoje pode vir a ser uso aprovado

amanhã, mas nem sempre isso ocorrerá. O que é off label hoje, no Brasil, pode já ser uso aprovado em outro país. Não necessariamente o medicamento virá a ser aprovado aqui, embora frequentemente isso vá ocorrer, já que os critérios de aprovação estão cada vez mais harmonizados internacionalmente.

A aprovação no Brasil, porém, pode demorar, por vários motivos, entre os quais o de que o pedido de registro pode ser feito muito mais tarde aqui do que em outros países. Também pode ocorrer que o medicamento receba aprovação acelerada em outro país, baseada na apresentação de estudos preliminares ou incompletos, o que, via de regra, não é aceito pela Anvisa. Por fim, um uso autorizado no Brasil pode ser uso off label em outros países.

A classificação de uma indicação como off label pode, pois, variar temporalmente e de lugar para lugar. O uso off label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto.”

Apesar da divulgação desta nota informativa, nenhuma Resolução, Instrução Normativa ou Guia editado pela ANVISA contempla ou define o uso *off-label* de medicamentos.

No ano de 2006 foi criada a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC) para orientar a institucionalização do processo de incorporação de tecnologias no âmbito da gestão federal da saúde. Em 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, alterando a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, a Lei Orgânica da Saúde, no que tange à assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Nesse contexto, em substituição à CITEC, é criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. [2]

Em razão da publicação da Lei nº 12.401/2011, um dos acréscimos à Lei nº 8.080/1990, foi o art. 19-T, que diz o seguinte:

“Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”

Nesse contexto surge o termo “uso não autorizado” pela Anvisa.

Entendemos que em razão das vedações aplicáveis inseridas neste acréscimo à Lei Orgânica da Saúde, e diante da política de incorporação de tecnologias no âmbito da gestão federal da saúde vigente, de acordo com o Decreto nº 7.646/2011, foi incluído nas Disposições Finais do Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, o art. 21, que formaliza o uso *off-label* no âmbito do SUS, desde que autorizado pela ANVISA, senão vejamos.

Art. 21. Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.

Há um caminho natural para um registro de um medicamento no Brasil, que para ser aprovado deve comprovar por meio de um processo administrativo adequadamente instruído, qualidade, segurança e eficácia, sendo estes últimos por meio de estudos clínicos.

Pode ser que não haja justificativa para uma prescrição *off-label* de medicamentos, ainda assim, um racional de risco-benefício é possível de ser demonstrado diante de evidências da eficácia esperada e que ao mesmo tempo comprove segurança.

Por sua vez, a ANVISA não encoraja o uso *off-label*, mas em razão dos dispositivos legais vigentes mencionados anteriormente, pode ser provocada a atuar quando a CONITEC provoca a Agência para que esta se manifeste sobre o uso de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro. Esta manifestação se dá num contexto de dupla função no processo de incorporação.

Esta situação pode fragilizar a agência reguladora que acaba atuando na promoção do uso em indicação não aprovada, trata o tema de maneira desequilibrada sob o aspecto regulatório, e pode acabar por fim, desestimulando a pesquisa clínica no Brasil.

Os principais problemas que surgem dessa demanda advém de um arcabouço normativo vigente que não contempla este tema de modo adequado, e envolvem aspectos éticos, jurídicos e regulatórios que podem estar sendo negligenciados, especialmente no processo de autorização para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos nos casos em que a indicação de uso pretendida é diferente daquela aprovada no registro do medicamento.

Ainda, coloca em dúvida a qualidade da prova científica apresentada como fundamento para o uso *off-label*, trata uma proposição de uso *off-label* alheia à vontade do detentor do registro sanitário, mas por fim, pode significar uma necessidade terapêutica não atendida ou mesmo falta de acesso.

Pelo exposto, pretende-se uma avaliação do uso *off-label* de medicamentos, firmar conceitos, definições e entendimento técnico que devem ser adotados pela ANVISA.

2. Análise

Uma das formas de se operacionalizar o controle sanitário da produção de produtos e serviços, é regular o registro sanitário de produtos, tornando-o obrigatório, estabelecendo normas que orientem o processo de submissão de um registro de

medicamento novo ou inovador, e demonstrem qualidade, eficácia e segurança, sendo estes últimos por meio de estudos clínicos em seres humanos.

Ato contínuo à aprovação de um registro de um medicamento, é a aprovação de uma ou mais indicações terapêuticas, uso e finalidade, as quais farão parte do texto de bula do medicamento, que tem por objetivo, entre outras informações importantes, prover orientação de uso aos pacientes e profissionais de saúde, inclusive favorecendo o uso racional.

Ocorre que um profissional habilitado pode eventualmente prescrever um medicamento registrado pela ANVISA para uma indicação diferente da aprovada no registro, e, portanto, que não consta incluída na bula. Tal prática é chamada de uso *off-label* ou fora da bula, podendo incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração, podendo eventualmente vir a caracterizar erro médico.

No Brasil, o uso *off-label* não é ilegal, e desde que apoiado em evidências científicas robustas e ausência de alternativa terapêutica, é considerado legítimo ou mesmo necessário quando considerada a situação clínica que o demandou, sendo que a responsabilidade sobre a prescrição de qualquer medicamento e também sobre os eventos adversos da terapêutica prescrita são do médico prescritor, não podendo ser delegada a outro profissional, é ato médico.

Um medicamento já registrado pela ANVISA pode estar sendo objeto de estudo para novas indicações em novos estudos clínicos, mas enquanto seus resultados não forem submetidos e aprovados pela Agência, são consideradas de uso não aprovado, mesmo que não seja incorreto. Em última análise, o uso *off-label* distancia-se à primeira vista, da proteção conferida pelos instrumentos legais para registro de um medicamento.

2.1 Conceitos e definições

O uso *off-label* para a ANVISA, harmonizado com o entendimento de outros países, e que deixa clara a responsabilidade do prescritor nesse processo, compreende a seguinte definição consolidada neste documento:

É considerado uso off-label aquele que, sugerido por médico prescritor, propõe o uso do medicamento em situação diferente das condições autorizadas pela ANVISA aprovadas no registro sanitário do produto, ou seja, uma indicação terapêutica diversa; faixa etária atingida (população alvo); dose e ou a via de administração.

O uso *off-label* apesar de uma excepcionalidade, não deve ser confundido com os usos contemplados na Resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. O uso *off-label* no âmbito desses programas deve ser combatido, sob o risco de transformar o acesso expandido em pesquisas de extensão de uso de um medicamento.

Em nenhuma hipótese a ANVISA emitirá opinião acerca do uso *off-label* de um determinado medicamento para uso particular, o mais próximo dessa excepcionalidade é a Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011, que dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha. O objetivo singular dessa norma advém de dificuldades em condução de estudos clínicos com este fármaco, mas principalmente objetiva aumentar o controle sobre a talidomida e promover seu uso seguro evitando o uso incorreto do medicamento que a contenha.

Acerca das ações em farmacovigilância no processo de uso *off-label*, é importante que todos os atores envolvidos sejam responsáveis e atuantes, tendo como base a Resolução RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009, e ou suas atualizações. Desse modo, todos os detentores (responsáveis) de registro de medicamentos, distribuídos ou comercializados no Brasil, devem desenvolver ações relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos, incluídos aqueles eventos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos, notificando à ANVISA por meio do sistema Vigimed (acessado em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>) disponibilizado para cidadãos e profissionais de saúde relatarem eventos adversos a medicamentos e vacinas,

contribuindo para a avaliação de segurança dos medicamentos, obedecendo critérios e prazos estipulados na Resolução.

As hipóteses excepcionais de isenção de registro por tempo limitado constantes da Lei nº 6.360/76, especificamente em seu art. 24, abaixo, também não se confundem com o uso *off-label*.

Art. 24. Estão isentos de registro os medicamentos novos, destinados exclusivamente a uso experimental, sob controle médico, podendo, inclusive, ser importados mediante expressa autorização do Ministério da Saúde. (Redação dada pela Lei nº 10.742, de 6.10.2003)

Parágrafo único. A isenção prevista neste artigo só será válida pelo prazo de até 3 (três) anos, findo o qual o produto ficará obrigado ao registro, sob pena de apreensão determinada pelo Ministério da Saúde.

Por fármaco experimental significa dizer que este não possui evidências clínicas de eficácia e não foi aprovado ainda por nenhuma agência reguladora no mundo, não podendo sequer ser adquirido normalmente. O uso experimental, considerando um produto promissor para eventual registro, está contemplado no programa de acesso expandido da Anvisa com fulcro na Resolução RDC nº 38/2013.

Acerca da propaganda, é vedada a publicidade, informação e qualquer outra prática que tenha por objetivo a divulgação ou promoção comercial do uso *off-label* de medicamentos. Esta vedação encontra amparo na Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996 e na RDC nº 96, de 17 de dezembro de 2008.

Não constituem propaganda de medicamentos, os artigos científicos, livros técnicos publicados, revistas científicas e publicações utilizadas para atualização profissional, desde que sejam fornecidas pelo fabricante de um medicamento aprovado pela ANVISA. Tais publicações devem ser publicações revisadas por especialistas qualificados e demonstrar a segurança e eficácia, incluindo evidências desfavoráveis, fruto de estudos conduzidos pelo fabricante do medicamento.

No tocante ao interesse pela incorporação de tecnologias no âmbito da gestão

federal da saúde, inclusive do uso *off-label* de um determinado medicamento no âmbito do SUS, esse papel é exercido pela CONITEC. A ANVISA já participa desse processo uma vez que compõe seu plenário, tendo inclusive direito a voto quando as decisões não forem tomadas por consenso.

Os requisitos para submissão e análise de proposta de incorporação, alteração ou exclusão de tecnologia em saúde no SUS, estão dispostos na Portaria nº 26, de 12 de junho de 2015, do Ministério da Saúde, sendo o requisito principal, a existência de registro do medicamento.

2.2 Aspectos éticos

O maior propósito do uso *off-label* deve ser o benefício individual do paciente. Considerando os riscos envolvidos, ressaltamos a preocupação com o nível das evidências utilizadas pelo prescritor para fundamentar o uso *off-label*, que além da validade técnica, devem ser isentas de viés comercial.

Assim, o uso *off-label* deve ser fundamentado pelo médico prescritor nas melhores fontes de evidências científicas, devendo ser as mais robustas e demonstrar efetividade e segurança nas condições de uso propostas; devendo ser alternativa terapêutica relevante, justificada e formalmente informada ao paciente ou responsável com vistas a seu consentimento.

Por outro lado, se um medicamento vier a ter seu uso *off-label* incorporado ao SUS, o profissional prescritor deve se ater estritamente ao protocolo clínico estabelecido para aquele produto, seguindo as diretrizes que foram determinadas para a terapêutica, sendo determinante em alguns casos, o treinamento e a educação dos profissionais para difusão e melhor utilização.^[3]

A ANVISA não tem competência legal para interferir na prática médica que envolve a prescrição de medicamentos. Portanto, uma recomendação de uso de medicamento em indicações e finalidades diferentes do aprovado no registro sanitário, muitas das vezes considerada necessária, dar-se-á por “conta e risco” do médico prescritor, no exercício de sua liberdade terapêutica, prerrogativa de sua inteira responsabilidade.

2.3 Aspectos jurídicos

Existe no Brasil uma alta demanda de medicamentos por meio de ações judiciais, motivadas por várias razões, como quando o paciente não tem recursos para adquirir medicamentos, ou a implementação de terapias modernas e de alto custo não são incorporadas pelo Sistema único de Saúde – SUS.

Nesse contexto, a prescrição *off-label* tem a ver também com incorporação de tecnologia e protocolos custeados pelo sistema de saúde, competência da CONITEC que precisa estabelecer critérios claros para acesso e pagamento, e, salvo melhor entendimento, uma permissão legal de uso *off-label* por razões puramente econômicas é incompatível com os requisitos regulatórios vigentes.

A ANVISA por sua vez, deve atuar com celeridade e qualidade, consoante suas competências, com vistas a garantir o acesso da população a medicamentos aprovados que sejam de qualidade, eficazes e seguros.

2.4 Aspectos regulatórios

O rito administrativo para a concessão do registro tem fundamento na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, sendo que o uso a que se propõe para um medicamento deve ser estabelecido através de comprovação científica e de análise de requisitos de qualidade, e seja reconhecido como seguro e eficaz. Tais provas de qualidade, segurança e eficácia requeridas para avaliação do pedido de registro estão definidas em normas específicas editadas pela ANVISA com fulcro em suas competências estabelecidas na Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.

Desta forma, quando o legislador condiciona o uso de medicamentos ou de produtos registrados no âmbito SUS, em indicação de uso pretendida distinta daquela aprovada no registro, portanto *off-label*, à emissão de autorização de uso pela ANVISA, este cria um problema de compatibilidade entre o art. 21 do Decreto nº 8.077/2013, infralegal, e a Lei nº 6.360/76.

Em síntese, o Decreto não poderia conceder competência administrativa à ANVISA

de forma imediata, do tipo autorizativo tal como foi elencado no art. 21 do Decreto nº 8.077/2013, para autorizar uso não previsto no registro já concedido. Não obstante, salvo melhor entendimento, uso autorizado deve ser compreendido dentro da aprovação do registro do produto, ou seja, sua indicação, modo de uso, população alvo, posologia, via de administração, conservação etc.

O *modus operandi* da ANVISA para avaliação de um registro de medicamento é diferente do adotado pela CONITEC em seus processos. A ANVISA atua sob demanda de empresa interessada, detentora dos direitos para registrar um medicamento, e os requisitos regulatórios adotados pela agência são harmonizados internacionalmente, e na observância de regulamento vigente, exige apresentação de provas de qualidade, segurança e eficácia circunscritas a estudos, incluindo os ensaios clínicos, adequadamente desenhados para essa avaliação.

Mesmo no cenário internacional, na grande maioria da União Europeia e nos Estados Unidos da América, a agência reguladora responsável não lança de mecanismos diretos de regulação para atuar sob o uso *off-label* de medicamentos.

A incorporação é baseada em evidências de eficácia e segurança encontradas na literatura científica bem como no próprio registro aprovado e em estudos de custo-efetividade (avaliação econômica), sendo que quando a indicação de uso pretendida é a mesma aprovada no registro, sequer é exigida manifestação formal da ANVISA.

A expertise da CONITEC torna singular seus procedimentos e critérios para o tratamento adequado das demandas sob sua competência, inclusive para avaliação do uso de medicamentos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro.

Esse olhar da CONITEC, salvo melhor entendimento, assemelha-se ao que o médico prescritor faz e, portanto, não deve ser submetida ao rigor regulatório que é exigido pela ANVISA para inclusão de novas indicações terapêuticas.

3. Conclusão

É evidente que a ANVISA não possui jurisdição sobre a prática da prescrição médica, sendo assim, dizer acerca do uso, se é autorizado ou não autorizado pela

ANVISA, é um equívoco que deve ser corrigido.

Do ponto de vista médico, o uso está condicionado a situações, clínicas, de risco e benefício, de opções terapêuticas existentes, evidências disponíveis, logo, o uso e as condições são decisões que cabem ser tomadas pelo profissional habilitado e pelo paciente ou responsável. Do ponto de vista regulatório, o uso autorizado é aquele que foi aprovado no registro sanitário do produto.

As circunstâncias acerca do uso de determinado medicamento, se é adequado ou não para determinado paciente, ainda que *off-label*, é responsabilidade do médico prescritor ou outro profissional habilitado. Noutra situação, o uso estará delimitado em protocolo clínico específico ou diretrizes que representam consenso de especialistas, sendo que não é responsabilidade da ANVISA, pelo menos de maneira precípua, a elaboração destes protocolos.

A ANVISA deveria se abster de promover direta ou indiretamente esta prática, que deve recair sobre o médico, que conhece seu paciente, suas necessidades terapêuticas e tem como lidar com seu consentimento.

O papel da Agência é buscar o aperfeiçoamento do fluxo para aprovação de novos medicamentos, fomentar o interesse das empresas em conduzir ensaios clínicos para situações não contempladas e que podem estar sendo motivo de uso *off-label* frequente, ou mesmo incentivar pesquisas de drogas órfãs e em pediatria. E mais, a ANVISA deve desenvolver atuação forte no pós-mercado, com ações de farmacovigilância e na emissão de alertas bem como de outras estratégias educativas relacionadas ao uso *off-label* e *on-label*.

Um caminho promissor é o reposicionamento de fármacos - estratégia que objetiva atribuir novos usos a fármacos existentes, em uso ou obsoletos, com vistas a encontrar outras indicações terapêuticas favoráveis para ampliar a eficácia ou reduzir a toxicidade. Um ambiente regulatório favorável para o reposicionamento de fármacos deve ser matéria a ser discutida urgentemente pela ANVISA.

REFERÊNCIAS

[1] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Redação Oficial da Anvisa**. 2017. p. 167. Documento interno.

[2] CAPUCHO, H. C. et al. **Incorporação de Tecnologias em Saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde**. BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.), 2012, vol.13, no.3, p.215-222.

[3] TRINDADE, E. **A incorporação de novas tecnologias nos serviços de saúde: o desafio da análise dos fatores em jogo**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 951-964, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000500002&lng=en&nrm=iso> Acesso em 23/04/2018.