

Assuntos de Bioética e Direito Biomédico

Medicamentos off label em oftalmologia. Implicações ético Jurídicas.

Leonor Duarte de Almeida. H Santa Maria- CHLN EPE.

Um **medicamento off label** é um fármaco para uma indicação terapêutica diferente da que consta nas indicações terapêuticas aprovadas para aquele medicamento. O seu objetivo difere do âmbito das indicações terapêuticas, grupo etário, dose, ou forma de administração aprovados.

No respeitante a **Implicações legais** este tipo de prescrição não viola qualquer lei nacional ou europeia. Por outro lado o Infarmed, considera que a utilização de um medicamento fora das indicações terapêuticas aprovadas é da absoluta responsabilidade do médico prescriptor, não lhe competindo pronunciar-se sobre a utilização de medicamentos para indicação diferente da que consta nos RCM (Resumo das Características do Medicamento), (*Circular Informativa n.º184/CD de 12 de Novembro de 2010*). Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto). (1)

Naturalmente que do ponto de vista **Deontológico** e segundo o Princípio da liberdade terapêutica (artigo 142º- Código Deontológico da Ordem dos Médicos), sem excluir, a prudência e consciência do médico neste ato, limitando a prescrição ao interesse do doente, os médicos têm o direito de prescrever o que no seu entender se afigurar ser o melhor e mais adequado para o doente, recolhendo naturalmente sempre o seu Consentimento Informado. (2)

Em oftalmologia em resultado do envelhecimento das populações, tratar doentes em risco da perda de visão central se não tratados, é uma realidade e um imperativo ético, tal como a DMLI (Degenerescência Macular Ligada à Idade). Esta doença tem sido a principal causa de cegueira (AV <20/200), nos países desenvolvidos, sendo a forma neovascular responsável por cerca de 90% desses casos (3). A utilização de anti-VEGF (antiangiogénicos), administrados por injeção intraocular, revelou-se benéfico, podendo a prescrição de medicamento ***off labbel*** ser uma alternativa, tanto em eficácia como em risco ou relação benefício – custo. Para serem aprovados, os fármacos necessitam de passar por diferentes passos nos estudos realizados pela Indústria Farmacêutica, até vir a ser aprovada a sua utilização. Os regulamentos descritos no “*Code of the Federal Regulations*”, exigem estudos adequados e controlados, e o texto do *Federal Food Drug and Cosmetic Act* obrigam a relatórios completos. Os regulamentos da investigação, contêm então 3 fases, no estudo da atuação do fármaco a testar:

Fase 1 - destinada a determinar o metabolismo e as ações farmacológica e efeitos adversos, associados ao aumento crescente das dosagens e, se possível, uma evidência precoce de eficácia, contendo de entre 20 a 80 doentes.

Fase 2 – contendo estudos controlados destinados a avaliar a eficácia da droga para uma indicação específica, incluindo várias centenas de doentes.

Fase 3 - demonstrada a eficácia da droga, pretende-se obter informações sobre segurança e eficácia, relação Risco /benefício envolvendo de centenas a milhares de *doentes*. (4)

Anteriormente a prática médica fundamentava-se em critérios de Raciocínio dedutivo, relacionados com a Fisiopatologia e a Experiência clínica. Hoje a chamada Medicina Baseada na Evidência (MBE)., constitui um novo paradigma, baseado numa prática médica baseada na validação científica, com intervenção de doentes, de médicos, de economistas e de políticos

No campo da oftalmologia a controvérsia de utilização de Medicamentos *off label* surge com o tratamento com fármacos anti-VEGF (ex.: Ranibizumab /Bevacizumab), como motivo de discussão entre a MBE e a utilização *off-label* deste tipo de fármacos. As potenciais vantagens do Bevacizumab sobre o Ranibizumab, incluem o **baixo preço** e um maior tempo de semi-vida no vítreo. As suas potenciais desvantagens incluem: **inexistência** dos dados de eficácia e segurança, **com nível I de evidência** científica a longo prazo, já existentes com Ranibizumab..

Quais são então os níveis de evidência exigidos pela MBE? O **Nível I** - Evidência obtida de um ensaio mascarado, randomizado, controlado, a qual exige 1. Uma definição clara do objetivo primário 2 – Uma Definição clara de critérios de inclusão e exclusão. 3 Drop-outs e crossovers baixos, para evitar erros de viés. 4 Características da “baseline equivalente os entre os braços do ensaio.

O **Nível II** Evidência obtida de um ensaio controlado não randomizado obriga 1 - Evidência obtida da análise de ensaio cohorte/ estudo caso-controlo, de preferência em mais de um Centro. 2 - Evidência obtida de múltiplas séries com ou sem intervenção. 3 - Resultados excelentes em ensaios não controlados.

Finalmente o **Nível III**, que se baseia em opiniões de autoridades credíveis baseadas na experiência clínica, estudos descritivos/relatório de comités de peritos, sendo dos três níveis o que menor peso tem, em termos de hierarquia de importância científica.

De recordar ainda que nos ensaios clínicos de **Nível 1 de evidência**, junta-se ao processo documentação vária como análises laboratoriais, exames complementares, certidões de óbito, registos clínico. Nos registos de **Base de dados**, tal regra, não é necessária podendo admitir-se que os resultados possam mesmo sem intenção, estar condicionados pela tendência ao sub-registo de efeitos secundários adversos graves: morte, AVC, enfarte de miocárdio com as possíveis implicações médico-legais, daí resultantes. (4)

Numa perspetiva económica, as restrições financeiras focalizam-se na obtenção de lucros podendo as pessoas ser relegadas para segundo plano. O centro e fim de toda a vida económica e social é no entanto o Homem. A Convenção dos Direitos Humanos e Biomedicina adaptada pelo Conselho da Europa em 1996, consagra aos Estados membros, a adoção de medidas que promovam um acesso equitativo aos cuidados adequados de saúde, tendo em consideração as necessidades e os recursos disponíveis.

No campo da oftalmologia, em resultado da controvérsia referida, o custo do Ranibizumab aprovado FDA é superior ao custo do Bevacizumab *off-label* no tratamento DMRI exsudativa. A injeção de ranibizumab pode custar até 40 vezes mais face ao Bevacizumab, preparado para injeção intravítrea. A enorme diferença de custos e a aparente semelhança de segurança e eficácia leva à crescente utilização de bevacizumab *off-label*, o em cerca de 60% das injeções efectuadas na DMRI exsudativa face ao ranibizumab 40%.(5,6)

MEDICAMENTOS OFF LABEL OFTALMOLOGIA. Uma pesquisa no Google mostrou 341 000 citações do uso “off-label” de medicamentos em oftalmologia (7). Na intervenção clínica oftalmológica, muitos são os argumentos a favor da utilização destes medicamentos. Na verdade a prática da injeção sub-conjuntival ou intracamerular de vários antibióticos é usada *off-label* na prevenção das endoftalmites bacterianas. O uso de corticóides subconjuntivais (no pós-operatório de cirurgia de glaucoma para reduzir a fibrose no local de drenagem, tem sido utilizada antes que ensaios clínicos randomizados comprovassem a sua eficácia e segurança. (8). Vários membros da *American Glaucoma Society* utilizam mitomicina C subconjuntival em vez de 5-F tendo este sido apoiado por 2 ensaios clínicos randomizados) (9,10)

A Oxibuprocaina tópica na anestesia na cirurgia da catarata é de utilização *off-label*. Por outro lado, relatos há de efeitos adversos que podem acontecer com drogas aprovadas pela FDA e EMEA (ex Vioxx®), cujos efeitos deletérios só anos mais tarde se vieram a verificar e depois de milhares de prescrições utilizadas.

O uso *off-label* de um medicamento embora consistindo na sua utilização com uma finalidade diferente da aprovada pela FDA ou EMEA tem sido muito frequente, particularmente na pediatria, onde grande parte das prescrições ou não estão aprovadas ou são justamente *off-label* (11), o mesmo acontecendo de forma habitual em oftalmologia, como anteriormente expresso. A utilização destes medicamentos é prática comum na medicina, pois de outro modo, não seria possível ter mais conhecimento, fazendo-se extrapolações de benefícios quando existe fundamentação para isso.

Do ponto de vista legal, este tipo de prescrição por si só, não constitui negligência embora como já afirmado as consequências da prescrição sejam da **inteira responsabilidade do médico** que

prescreve. O profissional de saúde, em caso de reações adversas ou efeitos cruzados com outra medicação habitual, poderá ter de responder pela sua conduta, sem que se possa salvaguardar com defesa científica e comprovada, de que a prescrição *off-label* pela qual decidiu era a mais indicada para o seu doente.

Pode sempre argumentar-se que o uso dum produto disponível no mercado com intenção de “praticar uma medicina esclarecida” não exige a submissão à investigação da nova aplicação da droga ou à revisão por um *Institutional Review Board* ou que a utilização de medicamentos *off-label* admitido por Sociedades profissionais é sempre um apoio suplementar, mas não deixa de ser verdade que a responsabilidade primária pertence sempre ao médico que deve aceitar as consequências da sua utilização. É certo que receber do doente o seu consentimento informado, estando este ciente de que esta a submeter-se a um medicamento *off label*, pode ajudar em caso de litígio. Melhor será o registo no processo clínico, de quaisquer atos médicos, onde o médico na sua boa-fé fará referência ao tipo de medicamento que prescreveu, conforme ensina André Dias Pereira (12).

Se do ponto de vista médico, a prática da MBE é importante, também o é a prática compassiva e a ética. Os médicos eticamente e segundo o seu código deontológico têm liberdade para usar um produto disponibilizado no mercado, apesar de os laboratórios não estimularem o seu uso dado alguns deles terem sido penalizados no passado por promoverem o seu uso, sem as respectivas normas éticas- políticas e práticas.

The U.S. Food and Drug Administration diferencia o uso *off-label* de fármacos disponíveis no mercado. Se um médico recorre a um fármaco ou procedimento, numa indicação não registada no rótulo, com intenção de melhorar a qualidade de vida oftalmológica do seu doente, tem de estar bem informado sobre o fármaco, fundamentado em razões científicas sólidas e o ato terapêutico tem sempre de **resultar do consentimento informado do doente**. (4).

A Experiência Mundial demonstra que o Bevacizumab- *off label*, tem sido usado no tratamento da DMRI neovascular com excelentes resultados, sendo preparado para uso oftalmológico a partir das embalagens de uso oncológico se bem que tais estudos, tenham um nível de evidência menor de tipo II. (13). Contudo, têm sido atualmente levado a cabo, vários estudos prospectivos randomizados, multicêntricos de **nível I de Evidência**, que comparam a eficácia e a segurança do Bevacizumab com a do Ranibizumab, de que é exemplo, o Estudo CATT - *The Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trial - National Eye Institute*, ou o estudo IVAN na Universidade de Bristol (www.ivan-trial.co.uk)(14). Recentes estudos independentes realizados com controlos segundo protocolos padrão, têm-se revelado encorajadores(17)

Outras vozes são mais cautelosas, como O *Royal College of Ophthalmologists* que reconhece as pressões financeiras para introduzir estes medicamentos mais baratos e com resultados idênticos, mas aconselha mais investigação, sobre o uso ocular do Bevacizumab (4)

O que é verdade é que a relação custo/benefício é de tal forma evidente, que o uso off label em oftalmologia se tornou generalizado e até admitido por várias Sociedades de oftalmologistas. A Academia Americana de Oftalmologia, solicitou inclusivamente às Companhias de Seguros, que procedessem á aprovação e pagamento do Avastin®, apesar deste fármaco não estar aprovado pelo FDA (15,16) existindo mesmo um modelo de consentimento informado para a utilização do Avastin ® disponível on line no Ophthalmic Mutual Insurance Company. (18).

Do nosso ponto de vista os médicos terão sempre de transmitir aos doentes a informação relevante sobre os tratamentos propostos, alternativas, potenciais riscos e benefícios, onde se inclui naturalmente a informação sobre a potencial utilização *off-label*., para que o doente possa decidir se pretende ou não submeter-se ao tratamento.

Por seu turno o potencial risco pode eventualmente vir a sobrepor-se ao benefício para o doente o que poderá originar implicações ético jurídicas não despidiendas.

Quais serão então as implicações ético jurídicas para o médico, que pratica a sua *legis artis* e sente que atua de forma ética e de acordo com a sua consciência bioética? Onde intervém a lei? O que é realmente a responsabilidade médica?

A RESPONSABILIDADE MÉDICA - Os casos de responsabilidade médica não são, por regra, dolosos, mas sim *negligentes* (violação do dever de cuidado). Ao médico não é exigível obtenção de fins mas sim de diligência nesse movimento de obtenção de resultados. Para que exista **Conduta conforme aos deveres de cuidado**, o médico deve ponderar os interesses em jogo como sejam: 1. atuação no caso concreto, como a ministração de determinado medicamento; 2. avaliação do risco provável da atuação referida; 3. avaliação do risco decorrente da atuação referida; 4 equacionamento crítico dos riscos/benefícios do tratamento.

A simples prescrição *off-label* não constitui em si mesmo um facto ilícito, excepto se o médico violar as *legis artis* e criar um perigo para a vida, ou perigo de grave ofensa para o corpo ou saúde do doente (artigo 150.º n.º 2 do Código Penal). Se prescrever um medicamento off-label **sem o consentimento do doente**, é igualmente punido nos termos do artigo 156.º do Código Penal.

Do ponto de vista de responsabilidade civil, será diferente a responsabilidade médica, consoante a sua natureza for de tipo contratual (atividade privada), ou extracontratual (organismo público). Se o lesado tiver sido tratado numa unidade pública de saúde, é aplicável à responsabilidade

médica o Regime da Responsabilidade Civil Extracontratual do Estado e Demais Entidades Públicas, Lei n.º 31/2008, de 17 de Julho, podendo o médico ser punido pela denominada responsabilidade extracontratual, por factos ilícitos. Normalmente não existe qualquer contrato celebrado entre o doente e a instituição pública de saúde, daí a responsabilidade ser, em princípio, extracontratual. (19). É o organismo de saúde público, que em primeira mão responde pelos danos causados. **Mas o organismo de saúde pode sempre à posterior mover uma ação contra o médico que realizou o ato médico nesse serviço público.**

A responsabilidade civil médica emergente da prestação de serviços médicos por unidades privadas de saúde, ou por médicos exercendo clínica em regime de profissão liberal, é de natureza contratual, pelo que lhe são aplicáveis, em caso de inexecução da obrigação donde advenham danos, as regras da responsabilidade contratual.

No que diz respeito à responsabilidade extracontratual por factos ilícitos, isto é em regime de entidade pública, e contextualizando o assunto que estamos tratando, há violação de direitos absolutos quando o medicamento prescrito *off-label* causar ofensas à integridade física ou à vida do doente. (20). Como obrigação contratual principal, há a obrigação de tratamento, que se desdobra em diversas prestações tais como a de terapêutica. A obrigação do médico é a de prestar ao doente os cuidados ao seu alcance, de acordo com os seus conhecimentos e o estado atual da ciência médica. Mas haverá outros deveres acessórios por parte do médico, tais como o dever de informação sobre o tratamento e riscos envolventes, disposto no artigo 44.º do Código Deontológico da Ordem dos Médicos. (21). À responsabilidade disciplinar profissional estão sujeitos todos os médicos e à responsabilidade disciplinar administrativa estão sujeitos os médicos integrantes em serviços públicos.

A responsabilidade disciplinar decorre da violação do Estatuto Disciplinar dos Médicos aprovado pelo Decreto-Lei 217/94 de 20 de Agosto, e do Código Deontológico, artigo 2.º e 3.º. O artigo 11.º do Estatuto Disciplinar considera direito subsidiário o Estatuto Disciplinar dos Funcionários e Agentes da Administração Central Regional e Local.

Assim sendo, o conceito de infração disciplinar irá buscar-se no artigo 3.º do Decreto-Lei 24/84 de 16 de Janeiro que é o diploma disciplinar da Função Pública, para os médicos vinculados à Administração Pública.

Para os médicos do sector privado da Saúde, vinculados às respectivas entidades empregadoras por contrato individual de trabalho, a responsabilidade disciplinar é a que está consagrada nos diplomas específicos do Direito do Trabalho.

Responsabilidade penal - Se considerarem a prescrição de medicamentos, como intervenção ou tratamento médico, podemos concluir (artigo 150.º do Código Penal), que se o tratamento for

medicamento indicado e praticado de acordo com as *leges artis*, com finalidade terapêutica, não constitui ofensas corporais. Constituirão sim ofensas à integridade física, as intervenções que ocorram em campos não cobertos pelos conhecimentos e experiência da medicina - de carácter experimental ou ainda não suficientemente comprovadas, mesmo quando levadas a cabo por forma técnica e cientificamente irrepreensível, ou que não sejam realizadas por um médico ou pessoa legalmente autorizada; Ou ainda intervenções empreendidas com finalidades que não possam relacionar-se com a terapêutica no sentido amplo.

A intervenção ou tratamento médico, conforma uma intervenção arbitrária, se for levada a cabo sem consentimento do doente, preenchendo um crime contra a sua liberdade, segundo o artigo 156.º do Código Penal., pelo que o consentimento só será eficaz “quando o doente tiver sido devidamente esclarecido sobre a índole, alcance, envergadura e possíveis consequências da intervenção ou do tratamento”, nos termos do artigo 157.º do Código Penal.

Assim, o médico que resolva experimentar num doente um método terapêutico ainda não suficientemente convalidado, que não integre protocolos de tratamento médico, embora já haja notícias no mundo da Medicina de casos de sucesso, corre sempre algum risco em vir a ser acusado ou condenado por ofensas corporais, se não tiver obtido do doente o tal consentimento informado.

Deve haver sempre uma análise do custo/benefício para o sujeito passivo da prescrição *off-label*, justamente por o medicamento em causa não ter sido aprovado para aquela finalidade terapêutica.

Cabe ao médico a pesada tarefa de ter saber diagnosticar, curar, alocar ou seja distribuir, ensinar, esclarecer e ainda priorizar ou melhor dizendo fazer escolhas... muitas vezes Morais...acreditando, na presunção da boa-fé, tanto da comunidade científica, como dos juízes e sobretudo dos seus pares...os doentes.

É para eles, por eles e com eles, que a ciência progride e consegue ver para além da aparência das coisas.

Bibliografia

- (1) www.infarmed.pt/portal/.../036-C_Lei_46_2004_1.*Alt.pdf
- (2) Código Deontológico da Ordem dos Médicos CÓDIGO Disponível em <https://www.ordemdosmedicos.pt/?lop=conteudo&op=9c838d2e45b2ad1094d42f4ef36764f6&id=cc42acc8ce334185e0193753adb6cb77>
- (3) Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1640-1642.

- (4) Faria de Abreu J. R, Silva R, Cachulo M. Luz, J. Figueira, Pires I, Fonseca, P, Murta J. (2011) Antiangiogénicos na Degenerescência Macular Relacionada com a Idade: A Medicina Baseada na Evidência e a Utilização Off-label, *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*, Vol. 35, nº 1 Janeiro – Março 2011, 1 - 10.
- (5) WONG I. D, Kyle G. (2006). Some ethical considerations for the “off-label” use of drugs such as Avastin. Is off-label use of drugs legal? *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1218-1219.
- (6) Pan American Collaborative Retina Group). (2008) (PACORES)
- (7) www.google.com/search?hl=en&lr=&q=offlabel.use.of.medications.in.ophtalmology&btnG=Search
- (8) Starita et al 1985 Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, et al. Short and longterm effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 1985; 92: 938-46.
- (9) Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, (1995) Mitomycin C vs 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery: extended follow-up. *Ophthalmology* 1995; 102: 1263-1269
- (10) Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. (1991) Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1693–1698.
- (11) Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000; 320: 79–82.
- (12) Pereira; André (2010). O CONSENTIMENTO INFORMADO NA EXPERIÊNCIA EUROPEIA FDUC- Artigos <http://hdl.handle.net/10316/14549>
- (13) Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. (1984) Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*; 102: 1640-1642.
- (14) Falkenstein et al 2007. Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, Kozak I, Tammewar AM, Freeman WR. 2007 Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 701–706.
- (15) IVAN (www.ivan-trial.co.uk)
- (16) [Http://www.aao.org/news/release/20060420.cfm](http://www.aao.org/news/release/20060420.cfm)
- (17) Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q, Johnston R, Bunce C, Xing W; ABC Trial Investigators (2010) Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010 Jun 9; 340:c2459. doi: 10.1136/bmj.c2459
- (18) Wong D, Kyle G. (2006). Some ethical considerations for the “off-label” use of drugs such as Avastin. Is off-label use of drugs legal? *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1218-1219.
- (19) http://www.omic.com/resources/risk_man/forms.cfm
- (20) [Lei n.º 31/2008 - Diário da República Electrónico dre.pt/pdf/1s/2008/07/13700/0445404454.pdf](http://dre.pt/pdf/1s/2008/07/13700/0445404454.pdf)
- (21) 8º Curso breve de Responsabilidade Médica - Centro de Direito Biomédico da Universidade de Coimbra, Jan-Março 2013.

