

Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias
no SUS, Secretaria de
Ciência, Tecnologia e Insumos
Estratégicos, Ministério da
Saúde

Uso *off label*: erro ou necessidade?

Off label use: a mistake or a need?

Correspondência | Correspondence:
Secretaria de Ciências, Tecnologias e Insumos
Estratégicos
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bl. G, Ed. Sede, 9º
andar, Sala 933
70058-900 Brasília, DF, Brasil
E-mail: conitec@saude.gov.br

INTRODUÇÃO

Tema relevante para a saúde pública, especialmente no âmbito do uso racional e da segurança dos usuários de medicamentos, o uso *off label* de medicamentos tem sido objeto de discussões no Brasil e no mundo.

Ainda sem tradução oficial para o português, usa-se o termo *off label* para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento.

Esse tipo de uso está mais presente em algumas situações clínicas, como em oncologia, e em populações específicas, tais como crianças, idosos e gestantes, dada a dificuldade ou mesmo a impossibilidade de realizar ensaios clínicos com esses grupos. Em pediatria, é estimado que o uso *off label* seja maior que 90%, enquanto em adultos esse uso varie entre 7,5% e 40% das prescrições.^{a,b,c,d} Segundo consta na literatura brasileira, as classes terapêuticas mais frequentemente prescritas como *off label* para crianças foram os diuréticos, antimicrobianos e anti-helmínticos.

Por vezes, prescreve-se *off label* sem garantias de se obterem benefícios dos medicamentos. Estudo em ambulatório identificou que 21% das prescrições foram *off label*, das quais apenas 27% foram pautadas em evidências clínicas robustas.^e Se não houver evidência qualificada para o uso *off label* de um medicamento e ele não for indicado para o uso excepcional ou não estiver em uma pesquisa formal, esse uso geralmente não é recomendado. O uso *off label* é justificado quando houver estudos comparativos mostrando uma vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas existentes.

Para tanto, recomenda-se às instituições de saúde brasileiras que o uso *off label* seja regulamentado por protocolos que estabeleçam as situações clínicas nas quais pode ser vantajoso. Tal regulamentação deve ser estabelecida antes que a tecnologia seja disponibilizada para uso, preferencialmente na etapa de avaliação do medicamento para incorporação.

DESAFIOS PARA A INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A incorporação de medicamentos na saúde geralmente é precedida de uma avaliação realizada por comissão multidisciplinar, como as Comissões de Farmácia e Terapêutica, no âmbito hospitalar e de Estados e municípios. No âmbito do gestor federal, o Ministério da Saúde, foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS), pela Lei Federal nº 12.401/11. A Comissão, coordenada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, foi regulamentada pelo Decreto

^a McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child.* 2000;83(6):498-501. DOI:10.1136/adc.83.6.498

^b Stephenson T. Medicines for children - the last century and the next. *Arch Dis Child.* 2001;85(3):177-9. DOI:10.1136/adc.85.3.177

^c Douglas-Hall P, Fuller A, Gill-Banham S. An analysis of off-licence prescribing in psychiatric medicine. *Pharm J.* 2001;267:890-1.

^d Rayburn W, Farmer K. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(3):471-8. DOI:10.1016/S0889-8545(05)70317-X

^e Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021-6. DOI:10.1001/archinte.166.9.1021

7.646/2011 e tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos ou procedimentos, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas.

Essas comissões consideram o registro do medicamento na Anvisa como requisito para a sua incorporação em suas listas. Desse modo, por vezes se defrontam com situações em que um dado medicamento apresenta evidências robustas de eficácia e segurança, a custo vantajoso para o tratamento de determinada doença, porém o medicamento ou não tem registro no País ou essa indicação não consta na bula do produto registrado.

Nesses casos há que se considerar a evidência disponível, a existência ou não de alternativas de tratamento viáveis e mesmo a gravidade da doença para decidir pela incorporação.

Certos protocolos para tratamento de doenças raras dependem de importação de medicamentos que não têm registro no País. Ou aceitamos essa limitação ou deixaremos sem tratamento portadores da Doença de Wilson, por exemplo, pois não há opção terapêutica com registro no Brasil.

Além da falta de evidências que explicam por que um medicamento não está registrado no País ou não possui determinada indicação em sua bula, há motivos econômicos muito importantes.

Solicitar a autorização de registro de um medicamento é prerrogativa da empresa produtora. Uma empresa pode desistir de fazê-lo por razões comerciais que vão desde a falta de interesse nesse mercado até acordos entre as empresas compartilhando os nichos de mercado e reduzindo assim a concorrência.

Sob essa ótica, há que se rever a utilização do termo e desmistificar o uso *off label*, que é muito mais comum do que se imagina ou se registra: o termo deveria ser aplicado apenas para o uso irrestrito e inseguro, quando não há evidências científicas. Quando a ausência de registro se deve a razões de mercado, a incorporação ou prescrição poderá ser feita, desde que cientificamente embasada.

COMENTÁRIOS FINAIS

O uso de uma tecnologia, registrada ou não na Anvisa, pode trazer riscos à saúde da população, principalmente se esse uso não for racional. Para minimizar esses riscos e obter os benefícios pretendidos para a sociedade, espera-se que a utilização de quaisquer tecnologias em saúde seja pautada nos preceitos da saúde baseada em evidências, objetivo que pode ser atingido com a difusão dos conceitos e métodos de avaliação de tecnologias em saúde. Razões de mercado isoladamente não devem ser suficientes para contra-indicar um tratamento que, apoiado em evidências robustas, tem grande chance de trazer mais benefícios do que riscos a um custo suportável pelo sistema de saúde e pela sociedade.