Medicamentos *off-label* e direito à saúde: desafios regulatórios, implicações jurídicas e comparação entre Brasil, Estados Unidos e União Europeia[1]

Medicamentos no autorizados y el derecho a la salud: desafíos regulatorios, implicaciones legales y comparación entre Brasil, Estados Unidos y la Unión Europea

Off-label medicines and the right to health: regulatory challenges, legal implications and comparison between Brazil, the United States and the European Union

Tatiana Barone Sussa[2]
Mestranda, PPG em Direitos da Saúde, Universidade Santa Cecília, Santos, SP, Brasil
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8804-3671

Renato Braz Mehanna Khamis[3]
Doutor, PPG em Direito da Saúde da Universidade Santa Cecília, Santos, SP, Brasil
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8306-9174

Resumo: O uso de medicamentos *off-label*, definido como a prescrição de medicamentos para finalidades não previstas na bula aprovada por órgãos reguladores, é uma prática crescente na medicina contemporânea. Esse fenômeno está relacionado à falta de alternativas terapêuticas ou à existência de evidências científicas favoráveis, mas levanta preocupações quanto à segurança e à eficácia. **Problema:** O problema central está na judicialização da saúde, onde pacientes buscam o acesso a medicamentos *off-label* por via judicial, sobrecarregando o sistema de saúde e criando precedentes jurídicos complexos. **Objetivo**: O objetivo deste estudo é analisar a regulamentação, os desafios e as implicações jurídicas do uso de medicamentos *off-label* no Brasil, com uma análise comparativa entre o Brasil, Estados Unidos e União Europeia. **Método:** A metodologia aplicada inclui uma revisão bibliográfica e análise documental de legislações, jurisprudências e estudos científicos sobre o tema. **Resultados:** Os resultados indicam que a falta de regulamentação clara no Brasil contribui para práticas inconsistentes e inseguras, além de intensificar a judicialização. Em contraste, os Estados Unidos e a União Europeia adotam abordagens distintas, mas igualmente rigorosas, para a regulamentação do uso *off-label*. **Conclusão:** Conclui-se que uma regulamentação mais robusta e a definição de critérios rigorosos para a prescrição *off-label* podem reduzir os riscos e mitigar os impactos negativos da judicialização no Brasil, promovendo maior segurança para pacientes e profissionais da saúde. As diferenças entre as regulamentações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil, a United State Food na Drug Administration nos Estados Unidos e a Agência Europeia de Medicamentos evidenciam

[1] Esse trabalho foi apresentado originalmente no VI Congresso Internacional de Direito da Saúde e XII Congreso Iberoamericano de Derecho Sanitario, realizado em 16, 17, 18 e 19 de outubro de 2024 na Universidade Santa Cecília (UNISANTA). Em função da recomendação de publicação da Comissão Científica do Congresso, fez-se a presente versão.

[2] Graduada em Direito pelo Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas. Mestranda em Direito da Saúde no PPG da Universidade Santa Cecília, Santos/SP. Advogada supervisora jurídica no Queiroz Advogados. http://lattes.cnpq.br/9959676620893614; https://orcid.org/0009-0006-8804-3671

[3] Graduado em Direito pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Mestre em Direito do Estado pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Doutor em Direito do Estado pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Professor do Curso de Especialização em Direito Constitucional da PUC-SP (2008/atual). Professor do Curso de Especialização em Direito Constitucional da Escola Superior da Advocacia do Mato Grosso do Sul - ESA/MS (2008/2009). Professor Convidado do Curso de Especialização em Direitos Humanos da UNITINS (2009). Professor do Curso de Graduação em Direito da Universidade Católica de Santos (2012/2016). Professor do Curso de Graduação em Direito da Universidade Santa Cecília (2012/atual). Professor do Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu, Mestrado em Direito à Saúde, da Universidade Santa Cecília (2016/atual). Visiting Professor na Nicolaus Copernicus University, Polônia (2017). http://lattes.cnpq.br/5597839038397259; https://orcid.org/0000-0001-8306-9174

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

a necessidade de um debate contínuo sobre o papel das agências reguladoras, a autonomia profissional dos médicos e a proteção dos pacientes, especialmente diante da crescente judicialização da saúde.

Palavras-chave: Judicialização da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; United States Food and Drug admnistration; Uso Off-Label.

RESUMEN*: El uso de medicamentos off-label, definido como la prescripción de fármacos para fines no especificados en el prospecto aprobado por las agencias reguladoras, es una práctica creciente en la medicina contemporánea. Este fenómeno está asociado a la falta de alternativas terapéuticas o a la existencia de evidencia científica favorable, aunque plantea preocupaciones sobre la seguridad y la eficacia. El problema central radica en la judicialización de la salud, donde los pacientes buscan el acceso a medicamentos off-label a través de acciones legales, sobrecargando el sistema de salud y creando precedentes jurídicos complejos. El objetivo de este estudio es analizar la regulación, los desafíos y las implicaciones legales del uso de medicamentos off-label en Brasil, con un análisis comparativo entre Brasil, Estados Unidos y la Unión Europea. La metodología incluye una revisión bibliográfica y un análisis documental de legislaciones, jurisprudencia y estudios científicos sobre el tema. Los resultados indican que la falta de regulación clara en Brasil contribuye a prácticas inconsistentes e inseguras, además de intensificar la judicialización. En contraste, Estados Unidos y la Unión Europea adoptan enfoques distintos, pero igualmente rigurosos, para la regulación del uso off-label. Se concluye que una regulación más sólida y la definición de criterios estrictos para la prescripción off-label pueden reducir los riesgos y mitigar los impactos negativos de la judicialización en Brasil, promoviendo mayor seguridad para los pacientes y profesionales de la salud. Las diferencias entre las regulaciones de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria en Brasil, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos evidencian la necesidad de un debate continuo sobre el papel de las agencias reguladoras, la autonomía profesional de los médicos y la protección de los pacientes, especialmente frente a la creciente judicialización de la salud.*

Palabra clave*: Judicialización de la salud; agencia nacional de vigilância sanitária; United State food and drug administration; Uso Fuera de lo Indicado.*

ABSTRACT: *The use of off-label medications, defined as the prescription of drugs for purposes not specified in the label approved by regulatory agencies, is a growing practice in contemporary medicine. This phenomenon is often linked to the lack of alternative therapies or the existence of favorable scientific evidence; however, it raises concerns regarding safety and efficacy. The central issue lies in the judicialization of healthcare, where patients seek access to off-label medications through legal action, burdening the healthcare system and creating complex legal precedents. This study aims to analyze the regulation, challenges, and legal implications of off-label drug use in Brazil, with a comparative analysis between Brazil, the United States, and the European Union. The methodology includes a literature review and documentary analysis of legislation, case law, and scientific studies on the topic. The results indicate that the lack of clear regulation in Brazil contributes to inconsistent and unsafe practices, in addition to intensifying judicialization. In contrast, the United States and the European Union adopt distinct but equally rigorous approaches to the regulation of off-label use. It is concluded that more robust regulation and the establishment of strict criteria for off-label prescriptions may reduce risks and mitigate the negative impacts of judicialization in Brazil, promoting greater safety for patients and healthcare professionals. The differences between the regulatory frameworks of the Brazilian Health Regulatory Agency,, the United States Food and Drug Administration, and the European Medicines Agency, highlight the need for ongoing debate on the role of regulatory agencies, medical professional autonomy, and patient protection, especially in the face of increasing judicialization of healthcare.*

Keywords*: health´s judicialization; Brazilian health surveillance agency; United States Food and Drug Administration; Off-Label Use.*

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

Introdução

O uso de medicamentos *off-label*, ou seja, a prescrição de medicamentos para finalidades não especificadas na bula aprovada por um Órgão Fiscalizador, é uma prática cada vez mais comum na medicina contemporânea. Embora essa utilização possa ocorrer quando não há alternativas terapêuticas para uma condição específica ou quando há evidências científicas de que um determinado medicamento pode ser eficaz para casos não previstos em bula, ela também levanta questões significativas de segurança, eficácia e regulamentação.

A judicialização da saúde é um fenômeno frequente, abrangendo uma ampla gama de demandas, incluindo a prescrição de medicamentos *off-label*. Esse fenômeno ocorre quando pacientes recorrem ao sistema judicial para garantir o acesso a tratamentos não disponibilizados pelo sistema público de saúde ou não cobertos pelos planos de saúde. No Brasil, o Superior Tribunal de Justiça (STJ) tem proferido decisões importantes sobre a responsabilidade do poder público e das operadoras de planos de saúde em fornecer tratamentos *off-label*, impondo a necessidade de critérios rigorosos e evidências científicas para fundamentar sua utilização.

O objetivo deste artigo será explorar a regulamentação, os desafios e as implicações jurídicas dos medicamentos *off-label*, com uma visão abrangente do contexto brasileiro e uma análise comparativa internacional. Ao abordar a judicialização do uso *off-label* de medicamentos, busca-se aprofundar o entendimento sobre as práticas regulatórias e os reflexos judiciais dessa opção de tratamento. A situação-problema identificada é a prescrição de medicamentos *off-label* que pode não estar respaldada por estudos clínicos robustos, levantando preocupações sobre a segurança e a eficácia desses tratamentos. A ausência de regulamentação clara e específica para o uso *off-label* poderá resultar em práticas inconsistentes e inseguras, e a busca judicial por tratamentos *off-label* poderá sobrecarregar o sistema judiciário e criar precedentes complexos em termos de responsabilidade médica e do Estado.

Para atingir os objetivos propostos, este estudo adotou uma abordagem qualitativa, baseada na análise de legislação, jurisprudência e literatura científica. A metodologia incluiu a análise documental de leis, regulamentações e decisões judiciais relevantes ao uso de medicamentos *off-label* no Brasil e em outras jurisdições; um estudo comparativo entre as práticas regulatórias e judiciais no Brasil, Estados Unidos e União Europeia, destacando semelhanças e diferenças; e uma revisão de literatura que consulta artigos científicos e relatórios técnicos que abordam o uso *off-label* de medicamentos, suas implicações e desafios. Através dessa metodologia, pretende-se fornecer uma visão abrangente e crítica sobre a regulamentação e judicialização dos medicamentos *off-label*, contribuindo para um melhor entendimento das práticas e desafios associados a essa prática na medicina contemporânea.

A hipótese a ser verificada é que a regulamentação adequada e critérios rigorosos para a prescrição *off-label* podem reduzir os riscos associados e mitigar os impactos negativos da judicialização da saúde. Ao final, espera-se que este estudo ofereça recomendações práticas para aprimorar a regulamentação e o uso seguro de medicamentos *off-label* no Brasil e em outros contextos internacionais.

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

1 O direito à saúde no Brasil e o uso de medicamentos *off-label*

No Brasil, o direito à saúde é assegurado pela Constituição Federal de 1988, que o define como um direito fundamental de todos os cidadãos e uma obrigação essencial do Estado. Conforme previsto no artigo 196 da Constituição, "a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem a redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação".

Para garantir o acesso universal à saúde, através da Lei 8080/1990 foi criado o Sistema Único de Saúde (SUS), uma rede organizada regionalmente e hierarquizada de ações e serviços de saúde, em que o Poder Público realiza atividades de controle de substâncias de interesse para a saúde, além de diversas ações destinadas à melhoria dos serviços sanitários (Silva, 2009, p. 770).

A implementação do SUS representa um marco significativo na busca pela universalização do acesso à saúde no Brasil, e evidencia a responsabilidade solidária e participativa entre os três níveis de governo na gestão dos serviços de saúde. Essa estrutura permite uma coordenação mais eficaz das políticas públicas, facilitando a implementação das ações e dos serviços de saúde e assistência pública à população. A participação da iniciativa privada no SUS ocorre de forma complementar, conforme previsto no artigo 199, §1º da Constituição Federal de 1988, sendo realizada por meio de convênios ou contratos com o setor privado. É importante destacar que a iniciativa privada, permitida pela CF, atua diretamente no atendimento particular ou por meio da regulamentação estabelecida pela Lei nº 9.656/1998, que regulamenta os planos de saúde, e não de forma integral no SUS.

A Lei nº 8080/1990 atribuiu ao Sistema Único de Saúde – SUS a responsabilidade de garantir o acesso universal e igualitário às ações e serviços da saúde, abrangendo entre suas atribuições o fornecimento de medicamentos. Nesse contexto, o inciso VI do artigo 6º especifica que é função do SUS "a formulação da política de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos e outros insumos de interesse para a saúde e a participação na sua produção". Diante dessa disposição normativa, resta claro que a oferta de medicamentos é fundamental para o tratamento de doenças, sendo um elemento essencial no cuidado à saúde, possibilitando o tratamento eficaz de doenças, melhorando a qualidade de vida da população e prevenindo complicações mais graves e até mesmo a morte.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a responsável pela regulamentação e fiscalização dos medicamentos. A Lei nº 14.313/2022 e a Resolução Normativa nº 465/2021 da Agência Nacional de Saúde (ANS) estabelecem diretrizes importantes para a prescrição *off-label*, refletindo a complexidade e a necessidade de equilíbrio entre a liberdade terapêutica do médico e a segurança do paciente. A ANVISA determina que, no caso dos medicamentos, obrigatoriamente deverá constar na bula sua indicação, uso e a destinação que tiverem sido autorizadas pela Agência Reguladora, para assim viabilizar a prescrição pelo médico e a correta orientação do paciente. A bula de medicamentos é um documento de natureza legal, regulado pela

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), cuja função é fornecer informações essenciais para o uso seguro e eficaz de medicamentos. Ela desempenha um papel crucial tanto para os pacientes quanto para os profissionais da saúde, oferecendo orientações detalhadas sobre a composição, indicações, contraindicações, efeitos colaterais e posologia de um medicamento. Existem dois tipos de bulas: a Bula para o Paciente, que é redigida com uma linguagem acessível e objetiva, facilitando a compreensão das instruções pelo usuário final, e a Bula para o Profissional da Saúde, que contém informações mais técnicas e detalhadas, destinadas aos médicos e outros profissionais de saúde para que possam tomar decisões terapêuticas embasadas em dados científicos e clínicos mais complexos. Assim, a bula é um instrumento indispensável para garantir que o uso de medicamentos seja conduzido de maneira informada e segura, respeitando os parâmetros estabelecidos pelas autoridades de saúde (ANVISA, 2024).

Contudo, existem situações específicas em que os médicos entendem pela necessidade de utilizar medicamentos para finalidades que não estão descritas na bula aprovada pelo Órgão Regulador. Isso pode ocorrer quando não há alternativas terapêuticas para uma condição específica ou quando há evidências científicas de que um determinado medicamento pode ser eficaz para determinado paciente. Nesses casos, os médicos utilizam à prescrição de forma *off-label*.

A utilização de medicamentos não previsto na bula é fundamentada na liberdade terapêutica do médico, essencial à sua experiência profissional, no qual pode optar pelo tratamento mais adequado às especificidades do caso. Segundo Arruda (2022, p. 132), o uso *off-label* ocorre quando um medicamento é administrado fora das especificações da sua bula, abrangendo desde evidências supostas até evidências robustas. A prática não é necessariamente inadequada, pois pode ser embasada em diversos níveis de certeza científica, desde inferências subjetivas até evidências clínicas consolidadas.

A prescrição de medicamentos *off-label*, de acordo com o artigo 4º, inciso X, da Resolução Normativa nº 465/2021 da Agência Nacional de Saúde, refere-se ao "uso de medicamento, material ou qualquer outra espécie de tecnologia em saúde, para indicação que não está descrita na bula ou manual registrado na ANVISA ou disponibilizado pelo fabricante". Valendo-se da conceituação definida por Michele Mello, a prescrição de um medicamento *off-label* é explicada como "uma indicação terapêutica diferente da que consta do Resumo das Características do Medicamento (RCM), ou seja, para uma finalidade que extravasa o âmbito das indicações terapêuticas aprovadas, do grupo etário aprovado, da dose aprovada, ou da forma de administração aprovada" (Mello et al., 2009).

A responsabilidade médica abrange a obrigação dos profissionais de saúde de oferecer o tratamento mais adequado e eficaz para cada paciente. Essa responsabilidade inclui a escolha criteriosa dos medicamentos, considerando não apenas os aprovados para uma determinada condição, mas também aqueles que podem ser utilizados fora das indicações aprovadas pelas autoridades reguladoras. Estudos destacam que a prescrição *off-label* exige um profundo conhecimento do medicamento por parte do médico, além de uma comunicação clara com o paciente sobre os riscos e benefícios envolvidos (Soares; Dadalto, 2020; Rampazzo, 2020).

O uso de medicamentos *off-label* é uma prática comum em diversas especialidades médicas, no qual muitas vezes as evidências clínicas e científicas sugerem sua eficácia. A escolha de um tratamento de forma não prevista na bula requer que o

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

médico tenha segurança sobre o uso da medicação e que o paciente esteja ciente dos riscos e benefícios do tratamento. Essa prática exige um cuidado redobrado por parte dos médicos, que devem acompanhar de perto a evolução do paciente.

O Código de Ética Médica (Resolução CFM nº 2.217/2018) estabelece os princípios e normas que regem a conduta dos médicos no Brasil, determinando que o médico deve atuar sempre em benefício do paciente e baseado nas melhores evidências científicas disponíveis, em alinhamento com a liberdade terapêutica. O Código de Ética Médica estabelece princípios fundamentais que orientam a conduta dos profissionais de saúde, ressaltando o compromisso com o bem-estar e a dignidade do ser humano. Entre esses princípios, destacam-se os seguintes: o inciso II enfatiza que o foco da atenção médica deve ser a saúde do ser humano, conduzida com máximo zelo e competência profissional; o inciso V exige que o médico esteja em constante atualização científica, aplicando os avanços da medicina em benefício do paciente e da sociedade; o inciso VI estabelece o respeito incondicional ao ser humano, mesmo após a morte, vedando qualquer ação que cause sofrimento ou atente contra a dignidade e integridade do paciente; e o inciso XVI protege a liberdade terapêutica do médico, garantindo que a escolha dos meios diagnósticos e terapêuticos não seja limitada por normas institucionais, exceto quando for claramente em benefício do paciente. Esses princípios reforçam a autonomia profissional do médico, assegurando que suas decisões estejam sempre fundamentadas nas melhores evidências científicas e voltadas ao bem-estar do paciente.

A Lei nº 14.313/2022 dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Essa Lei estabelece que a prescrição de medicamentos com indicações diferentes daquelas previstas na bula pode ser recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), mas não permite que o SUS emita receitas ou aplique diretamente a medicação. A legislação altera parcialmente a Lei do SUS, mas mantém o foco na regulamentação de processos de incorporação de novas tecnologias e tratamentos, sem alterar as funções de prescrição e aplicação de medicamentos.

No setor privado, o artigo 10, inciso I da Lei nº 9.656/1998 proíbe a cobertura de tratamentos experimentais, não mencionando explicitamente os medicamentos *off-label*. Muitas vezes, os planos de saúde tentam se valer desta disposição legal para negar a cobertura de medicamentos *off-label*. Nessa toada, Josiane Araújo Gomes faz uma importante diferenciação, explicando que o tratamento é experimental quando o medicamento ainda não completou o ciclo clínico de pesquisa, e o uso *off-label* não significa que o medicamento seja experimental, mas apenas que ele não conta com a indicação específica junto à ANVISA (Gomes, 2024, p. 218).

Além do contexto brasileiro, é relevante comparar como a regulamentação e o uso de medicamentos, incluindo os *off-label*, são tratados em outras jurisdições, como nos Estados Unidos e na União Europeia, que poderá fornecer um panorama sobre os desafios enfrentados em diferentes sistemas de saúde.

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

2 Análise comparativa entre o Brasil, Estados Unidos e União Europeia

2.1 Órgãos Fiscalizadores

Os processos de regulamentação de medicamentos no Brasil, Estados Unidos e União Europeia possuem semelhanças, incluindo a exigência de estudos rigorosos em três fases dos ensaios clínicos e critérios de segurança, eficácia e qualidade. Esses controles rigorosos são fundamentais para garantir que os medicamentos disponíveis no mercado sejam seguros e eficazes.

No cenário internacional, a análise comparativa entre os Estados Unidos e na União Europeia revela abordagens distintas, porém rigorosas. A Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) na União Europeia estabelecem altos padrões de avaliação e monitoramento de medicamentos, incluindo aqueles prescritos de forma *off-label*. A ANVISA, a FDA e a EMA desempenham papéis cruciais nesse processo, estabelecendo normas e diretrizes que protegem a saúde pública e asseguram a confiança dos pacientes nos tratamentos médicos.

No contexto do direito à saúde, esses órgãos reguladores são essenciais, pois sua regulamentação e fiscalização servem como base para práticas médicas, influenciando diretamente as decisões judiciais envolvendo o acesso à saúde. Contudo, cada sistema regulatório apresenta suas próprias particularidades, refletindo as políticas de saúde de cada localidade.

No Brasil, a regularização de medicamentos é liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que tem como finalidade promover a proteção da saúde da população por meio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, incluindo ambientes, processos, insumos e tecnologias relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados" (ANVISA, 2024).

Antes de um medicamento ser disponibilizado para prescrição e comercialização, ele deve passar por um processo rigoroso, conforme estabelecido pela Lei nº 6.360/1976 - que 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.

Esse processo inclui um protocolo rigoroso que envolve várias etapas de avaliação, começando pela submissão de dados pré-clínicos, que abrangem estudos em laboratório e em animais para avaliar a segurança inicial e a eficácia potencial do medicamento. Se esses estudos forem promissores, na próxima etapa são realizados ensaios clínicos em humanos, que são conduzidos em três fases para monitorar a eficácia e a segurança em um número crescente de voluntários. Após a conclusão dos ensaios, a empresa deve submeter um dossiê completo à ANVISA com todos os dados de pesquisa e fabricação. A Agência realiza uma revisão detalhada, que pode incluir inspeções nas instalações de fabricação e avaliações adicionais dos dados clínicos e de segurança (ANVISA, 2016).

Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) é responsável pela regulamentação de medicamentos. De acordo com a FDA, sua missão " é proteger a saúde pública garantindo a segurança, eficácia e segurança de medicamentos humanos e

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

veterinários, produtos biológicos e dispositivos médicos; e garantindo a segurança de nosso suprimento de alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação" (FDA, 2024).

A avaliação é feita de acordo com as exigências gerais das Boas Práticas de Fabricação (BPF), conhecidas como Current Good Manufacturing Practices (CGMPs), que consiste em um conjunto de procedimentos que garantem que os produtos sejam produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade adequados para o uso pretendido e conforme os requisitos de registro.

Os regulamentos CGMP para medicamentos garantem que os produtos sejam seguros e eficazes e estabelecem requisitos mínimos para métodos, instalações e controles na fabricação, processamento e embalagem de produtos farmacêuticos. O processo de aprovação de novos medicamentos e genéricos inclui a revisão da conformidade do fabricante com os CGMPs. Avaliadores e investigadores da FDA verificam se a empresa possui as instalações, equipamentos e capacidade necessários para fabricar o medicamento (FDA, 2024).

Na União Europeia, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é responsável pela avaliação científica de pedidos de autorização de comercialização centralizada (MAA). De acordo com a EMA, sua missão " é promover a saúde humana e animal, avaliando e monitorando medicamentos na União Europeia (UE) e no Espaço Econômico Europeu (EEE)" (EMA, 2024). Uma vez concedida, a autorização é válida em todos os Estados-Membros da União Europeia (UE), Islândia, Noruega e Liechtenstein (EMA, 2024).

O processo começa com a submissão de um pedido de autorização de comercialização que é revisado por especialistas do CHMP. Eles avaliam a segurança, eficácia e qualidade do medicamento. Após uma avaliação positiva, a Comissão Europeia emite a autorização de comercialização, permitindo que o medicamento seja vendido em todos os estados-membros da União Europeia. A EMA também realiza monitoramento contínuo da segurança dos medicamentos após a comercialização para garantir que continuem seguros e eficazes para os pacientes (European Medicines Agency,, 2019).

O que se evidencia é que, apesar das particularidades nas regulamentações de cada região, as agências reguladoras, como a ANVISA no Brasil, a FDA nos Estados Unidos e a EMA na União Europeia objetivam a proteção, segurança e eficácia dos tratamentos oferecidos aos pacientes. Esses órgãos realizam avaliações rigorosas para garantir que os medicamentos sejam seguros e eficazes antes de serem autorizados para uso. A prioridade dessas agências é assegurar que os pacientes recebam tratamentos com padrões de qualidade, eficiência e segurança. No contexto do direito à saúde, essas agências desempenham um papel crucial ao garantir que todos os pacientes tenham acesso a tratamentos eficazes e seguros, protegendo assim o direito fundamental à saúde.

2.2 Judicialização Envolvendo os Medicamentos *Off-label*

A judicialização da saúde é um fenômeno crescente no Brasil, onde pacientes recorrem ao sistema judicial para obter acesso a tratamentos e medicamentos não disponibilizados pelo sistema público de saúde ou para reparar danos causados por tratamentos inadequados.

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

O Superior Tribunal de Justiça (STJ) tem proferido várias decisões relevantes sobre o tema. Em relação ao uso de medicamentos de forma *off-label* e seu fornecimento pelo Poder Público, o Superior Tribunal de Justiça no julgamento do Recurso Especial 1.657.156 (recurso repetitivo) fixou a tese de que é obrigação do poder público fornecer medicamentos para situações não previstas na bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária desde que presentes os seguintes requisitos: laudo médico que comprove a necessidade do produto assim como da ineficácia, para o tratamento da moléstia, dos fármacos fornecidos pelo SUS; incapacidade financeira do paciente; e registro do remédio na Agência Nacional de Vigilância

No que se refere ao fornecimento de medicamentos *off-label* pelas operadoras de planos de saúde, o Superior Tribunal de Justiça, no julgamento do Recurso Especial 1.721.705/SP de relatoria da ministra Nancy Andrighi, estabeleceu que as empresas operadoras de planos de saúde não podem negar a cobertura a tratamento prescrito sob a justificativa de que o medicamento está fora das indicações registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) caso haja indicação médica do tratamento (Brasil, 2018).

A Ministra destacou que a Lei 9.656/1998 (Lei dos Planos de Saúde) autoriza as operadoras de planos de saúde a negar cobertura para tratamentos clínicos ou cirúrgicos experimentais, conforme o artigo 10, inciso I. No entanto, é importante ressaltar o §13 do mesmo artigo, que estabelece que, em hipótese alguma, as operadoras poderão negar cobertura assistencial para tratamentos prescritos por médico assistente, exceto quando se tratar de tratamento experimental. Além disso, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), por meio da Resolução Normativa nº 338/2013, vigente à época, definiu que tratamentos experimentais são aqueles que não possuem indicações descritas na bula ou no manual registrado na ANVISA, caracterizando o uso *off-label*. Cabe ainda mencionar a Resolução Normativa nº 465/2021 da ANS, especialmente o Anexo I.6, que traz mais especificidade ao tema, diferenciando claramente o uso *off-label* de tratamentos experimentais, e destacando que o uso *off-label* não necessariamente implica um caráter experimental, desde que existam evidências científicas que sustentem sua eficácia e segurança.

Quanto ao ponto, destacou-se que a jurisprudência do STJ está consolidada no entendimento de que a orientação terapêutica é um ato médico, cabendo ao médico, e não à operadora do plano de saúde, a responsabilidade pela escolha do tratamento adequado para o paciente. Conforme o Código de Ética Médica (Resolução CFM nº 2.217/2018, modificada pelas Resoluções CFM nº 2.222/2018 e nº 2.226/2019), a prescrição terapêutica é prerrogativa exclusiva do médico, que deve agir em benefício do paciente com base em sua expertise e nas melhores evidências científicas. Assim, ao permitir que a operadora negue cobertura para tratamentos clínicos ou cirúrgicos que "não possuem as indicações descritas na bula ou manual registrado na ANVISA (uso *off-label*)", a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) pode estar, de maneira abstrata e prévia, substituindo a expertise médica por uma ingerência administrativa, o que contraria o princípio da autonomia do ato médico.

Nesse sentido, destacou que o caráter experimental a que faz referência o art. 10, I, da Lei 9.656 diz respeito ao tratamento clínico ou cirúrgico incompatível com as normas de controle sanitário ou, ainda, aquele não reconhecido como eficaz pela comunidade científica. Portanto, a ingerência da operadora, além de não ter fundamento na Lei

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

9.656/98, consiste em ação iníqua e abusiva na relação contratual, e coloca concretamente o consumidor em desvantagem exagerada (art. 51, IV, do CDC).

Diante dessas importantes decisões, o Superior Tribunal de Justiça reconheceu a importância dos medicamentos *off-label* assim como a autonomia do médico que prescreveu o tratamento, garantindo que os pacientes tivessem acesso a terapias adequadas e comprovadas através de estudos científicos, contribuindo para o acesso à saúde.

Da mesma forma, decisões judiciais em outros países, como o caso United States v. Caronia nos Estados Unidos e o Processo do Avastin/Lucentis na União Europeia, ilustram os desafios e as soluções jurídicas adotadas para lidar com essa prática.

Nos Estados Unidos, a judicialização do uso *off-label* de medicamentos tem ocasionado decisões importantes que envolvem o fornecimento e a relevância desses medicamentos. Em 11 de fevereiro de 2022, o Tribunal de Apelações dos EUA para o 11º Circuito reverteu uma decisão de tribunal inferior no caso Dobson v. Secretary of Health & Human Services. Donald Dobson, residente da Flórida, teve sua cobertura Medicare Parte D negada para o dronabinol, um medicamento necessário para tratar náuseas e vômitos graves decorrentes de uma lesão na medula espinhal e cirurgias relacionadas.

O dronabinol, havia sido prescrito *off-label* pelos médicos de Dobson após medicamentos padrões não conseguirem aliviar seus sintomas. Embora o Medicare Parte D permita a cobertura de medicamentos *off-label* quando apoiados por citações em compêndios de medicamentos especificados pela lei do Medicare, a cobertura foi negada com base na prescrição ser para um uso não aprovado pela FDA.

O Tribunal decidiu que a negação de cobertura era inadequada, afirmando que a prescrição *off-label* deve ser coberta quando apoiada por citações em compêndios de medicamentos, mesmo que o diagnóstico específico do paciente não corresponda exatamente ao descrito no compêndio. A decisão destacou que a interpretação do termo "suporte" deve tender a mostrar ou ajudar a provar a eficácia e a segurança do medicamento prescrito, sem exigir uma correspondência hiperespecífica entre o caso do paciente e a citação no compêndio (Center for Medicare Advocacy, 2022).

Outro caso importante é United States v. Caronia. Alfred Caronia, um representante de vendas de uma empresa farmacêutica, foi acusado de promover o uso *off-label* do medicamento Xyrem, aprovado pela FDA apenas para tratar sintomas em pacientes com narcolepsia. Caronia foi gravado promovendo seu uso para outras condições não aprovadas.

O Tribunal de Apelações do Segundo Circuito dos Estados Unidos reverteu a condenação de Caronia, argumentando que a promoção de usos *off-label* de medicamentos aprovados pela FDA é uma forma de expressão protegida pela Primeira Emenda. O tribunal concluiu que a condenação baseada apenas na promoção *off-label* era inconstitucional, ressaltando que o FDCA (Food, Drug, and Cosmetic Act) não proíbe explicitamente tal promoção, mas sim o uso de tais declarações como evidência de uso intencional. A corte afirmou: "A condenação de Caronia por promover o uso *off-label* de um medicamento aprovado pela FDA viola a Primeira Emenda. A legislação atual não proíbe explicitamente tal promoção, e utilizá-la como evidência de intenção de uso *off-label* é inconstitucional" (Justia Law, 2012).

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

Estas decisões refletem a natureza do sistema common law dos Estados Unidos, onde os julgamentos baseados em precedentes judiciais permitem que os juízes interpretem e apliquem a legislação de maneira a proteger os direitos dos indivíduos.

Por fim, na União Europeia, a judicialização envolvendo medicamentos *off-label* é menos frequente devido ao rigorismo impostos pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela Comissão Europeia. Um caso que merece destaque é o processo do Avastin/Lucentis, que envolveu a utilização do medicamento Avastin, inicialmente aprovado para tratar o câncer, mas que foi prescrito para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade (AMD). Em 2014, a Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM) da Itália impôs multas à empresa farmacêutica Roche e Novartis, alegando que as empresas haviam implementado um acordo para restringir o uso *off-label* do Avastin em favor do Lucentis, um medicamento mais caro aprovado para AMD.

A Corte de Justiça da União Europeia (CJUE) decidiu que a utilização *off-label* de um medicamento pode ser permitida quando não há alternativas adequadas e quando é do interesse público, desde que sejam observadas as condições de segurança e eficácia estabelecidas. A decisão enfatizou que os Estados-membros têm a responsabilidade de organizar e gerenciar seus serviços de saúde, incluindo a definição de preços de medicamentos e sua inclusão no sistema nacional de seguro de saúde. Segundo essa decisão, cabe aos Estados-membros a responsabilidade de organizar e gerenciar seus sistemas de saúde, o que inclui definir os preços dos medicamentos e determinar quais tratamentos ou fármacos serão incluídos no sistema nacional de seguro de saúde. Essa autonomia permite que cada país adapte suas políticas de saúde de acordo com suas necessidades e capacidades, dentro dos limites estabelecidos pelas normas da União Europeia, assegurando que as decisões relativas ao financiamento e acesso aos medicamentos reflitam tanto o interesse público quanto as condições locais (CJUE, 2018)

Além disso, a CJUE mencionou que disseminar informações enganosas sobre a segurança do uso *off-label* de um medicamento para reduzir a pressão competitiva pode ser considerado uma violação das regras de concorrência da União Europeia. No caso do Avastin/Lucentis, foi determinado que o uso *off-label* do Avastin, mesmo após ser reembalado em conformidade com as regras estabelecidas pelas autoridades italianas, não violava a legislação da UE, permitindo que o medicamento fosse reembolsado pelo sistema de saúde italiano.

Neste caso, é possível notar que a CJUE aplicou rigorosamente as normas estabelecidas pela legislação da União Europeia, refletindo a natureza do civil law. A decisão seguiu os preceitos legais codificados e a aplicação normativa jurídica, características típicas do sistema jurídico europeu.

Considerações finais

A análise do uso de medicamentos *off-label* revelou a complexidade e os desafios inerentes a essa prática, que tem se tornado cada vez mais comum na medicina contemporânea. Embora a prescrição *off-label* possa ser essencial em situações em que não há alternativas terapêuticas ou quando há evidências científicas de sua eficácia, essa

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

prática levanta questões críticas de segurança, eficácia e regulamentação que necessitam de atenção cuidadosa.

No Brasil, a judicialização da saúde tem sido um fenômeno frequente, com pacientes recorrendo ao sistema judicial para obter acesso a tratamentos *off-label* não disponibilizados pelo sistema público de saúde ou não cobertos pelos planos de saúde. As decisões do Superior Tribunal de Justiça (STJ) destacaram a responsabilidade do poder público e das operadoras de planos de saúde em fornecer tratamentos *off-label*, impondo a necessidade de critérios rigorosos e evidências científicas para fundamentar sua utilização. Essas decisões sublinharam a importância de um equilíbrio entre a liberdade terapêutica do médico e a segurança do paciente.

A regulamentação de medicamentos *off-label* no Brasil, através da ANVISA, mostrou-se rigorosa, mas ainda enfrenta desafios significativos. A Lei nº 14.313/2022 e a Resolução Normativa nº 465/2021 da ANS foram passos importantes para garantir a segurança e eficácia dessas prescrições. No entanto, a ausência de regulamentação específica e clara pode levar a práticas inconsistentes e inseguras, exacerbando a judicialização da saúde.

O estudo comparativo com os Estados Unidos e a União Europeia mostrou que, embora existam diferenças nas abordagens regulatórias, todas as jurisdições enfrentam desafios semelhantes.

Nos Estados Unidos, o sistema de *common law*, exemplificado por casos como *United States v. Caronia* e *Dobson v. Secretary of Health & Human Services*, destacou a flexibilidade judicial em abordar a promoção e o fornecimento de medicamentos *off-label*. Essas decisões refletiram a importância da documentação científica para justificar o uso *off-label*, equilibrando inovação médica com regulamentação cuidadosa.

Na União Europeia, a abordagem do *civil law*, ilustrada pelo caso Avastin/Lucentis, mostrou como a aplicação rigorosa das normas da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e da Corte de Justiça da União Europeia (CJUE) visou garantir a segurança e a eficácia dos tratamentos, protegendo a saúde pública. A decisão de permitir o uso *off-label* em certas circunstâncias, quando não há alternativas adequadas e é do interesse público, ressaltou a capacidade do sistema europeu de responder às necessidades médicas emergentes.

As agências reguladoras, como a ANVISA, a FDA e a EMA, desempenharam papéis cruciais ao estabelecer normas e diretrizes que asseguram a proteção da saúde pública e a confiança dos pacientes nos tratamentos médicos. A priorização da segurança e eficácia dos tratamentos oferecidos foi fundamental para garantir que os pacientes recebessem cuidados de alta qualidade. A judicialização da saúde, tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos e na União Europeia, refletiu a necessidade contínua de um equilíbrio entre regulamentação rigorosa, autonomia médica e direitos dos pacientes. As decisões judiciais destacaram a importância de um sistema de saúde capaz de integrar novas evidências científicas e garantir que os pacientes tivessem acesso aos melhores tratamentos disponíveis.

Como resposta à hipótese formulada no início deste estudo, parece que se confirma que a regulamentação adequada e critérios rigorosos para a prescrição *off-label* puderam reduzir os riscos associados e mitigar os impactos negativos da judicialização

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

da saúde. Observou-se que, em contextos em que a regulamentação foi clara e baseada em evidências científicas robustas, houve uma diminuição na insegurança e inconsistência das práticas, promovendo uma melhor proteção aos pacientes e um manejo mais eficiente das demandas judiciais.

Este estudo reafirmou a relevância de um entendimento aprofundado das práticas regulatórias e dos reflexos judiciais do uso *off-label* de medicamentos. Ao explorar as diferentes abordagens adotadas internacionalmente, ficou evidente que, independentemente do sistema jurídico, o objetivo final deve ser sempre a proteção e a promoção da saúde dos pacientes, assegurando que recebam tratamentos seguros, eficazes e baseados nas melhores evidências científicas disponíveis.

Referências

ARRUDA, Pedro Matos de. Planos de saúde e medicamentos *off-label*: critérios de ponderação para o custeio por operadoras de planos de saúde. Revista Eletrônica Direito Exponencial - DIEX, v. 1, n. 1, p. 125-141, 2022. Disponível em: https://www.direitoexponencial.com.br. Acesso em: 13 jul. 2024.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Registro de medicamentos: entenda o passo a passo para que um novo produto seja liberado pela Anvisa. 2016. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/registro-de-medicamentos-entenda-o-passo-a-passo-para-que-um-novo-produto-seja-liberado-pela-anvisa. Acesso em: 12 jul. 2024.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: https://www.gov.br/pt-br/orgaos/agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria. Acesso em: 13 jul. 2024.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Recurso Especial nº 1.657.156, Relator: Ministro Benedito Gonçalves, Primeira Seção, julgado em 25 de abril de 2018. Disponível em: https://www.stj.jus.br/sites/portalp/Paginas/Comunicacao/Noticias/23042018-Recurso-Especial-1657156.aspx. Acesso em: 12 jul. 2024.

BRASIL Superior Tribunal de Justiça. REsp: 1712163 SP 2017/0182916-7, Relator: Ministro Moura Ribeiro, Data de Julgamento: 08/11/2018, S2 – Segunda Seção, Data de Publicação: DJe 26/11/2018.

CENTER FOR MEDICARE ADVOCACY. A Victory for '*Off-label*' Prescription Drug Coverage. Disponível em: https://medicareadvocacy.org/a-victory-for-*off-label*-prescription-drug-coverage/. Acesso em: 13 jul. 2024.

ESTADOS UNIDOS DA AMÈRICA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations. Acesso em: 12 jul. 2024.

GOMES, Josiane Araújo. Contratos de planos de saúde: a busca judicial pelo equilíbrio de interesses entre os usuários e as operadoras de planos de saúde. 2. ed. Leme/SP: Editora Mizuno, 2020.

JUSTIA LAW. United States v. Caronia. Disponível em: https://law.justia.com/cases/federal/appellate-courts/ca2/09-5006/09-5006-2012-12-03.html. Acesso em: 13 jul. 2024.

DOI: 10.5281/zenodo.14262489

LEGAL INFORMATION INSTITUTE. Central Hudson Gas & Electric Corp. v. Public Service Commission. Disponível em: https://www.law.cornell.edu/supremecourt/text/447/557. Acesso em: 13 jul. 2024.

MELLO, Michelle M. et al. Shifting terrain in the regulation of *off-label* promotion of pharmaceuticals. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 360, n. 15, p. 1557-1566, abr. 2009. Disponível em: https://pdfs.semanticscholar.org/45d5/d5e9279cea97da3ccec0662f65a8c611ac6a.pdf. Acesso em: 13 jul. 2024.

RAMPAZZO, F. Medicamentos off label e a responsabilidade médica. Revista Jurídica UFERSA, 2020. Disponível em: https://periodicos.ufersa.edu.br/rejur/article/view/12251/11484. Acesso em: 12 jul. 2024.

SILVA, José Afonso da. Comentário Contextual à Constituição. Malheiros, 2009.

SOARES, F. R.; DADALTO, L. Responsabilidade médica e prescrição *off-label* de medicamentos no tratamento da COVID-19. Revista IBERC, Belo Horizonte, v. 3, n. 2, p. 1–22, 2020. DOI: 10.37963/iberc.v3i2.112. Disponível em: https://revistaiberc.responsabilidadecivil.org/iberc/article/view/112. Acesso em: 12 jul. 2024.

UNIÃO EUROPEIA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. From laboratory to patient: the journey of a centrally authorised medicine. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information. Acesso em: 12 jul. 2024.

UNIÃO EUROPEIA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Human medicines: regulatory information. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information. Acesso em: 12 jul. 2024.

Informação bibliográfica deste texto, conforme a NBR 6023:2018 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT):

SUSSA, Tatiana Barone; KHAMIS, Renato Braz Mehanna. Medicamentos off-label e direito à saúde: desafios regulatórios, implicações jurídicas e comparação entre Brasil, Estados Unidos e União Europeia. **UNISANTA Law and Social Science**, Vol. 13, N. 2 (jul./dez. 2024), pp. 138-151. ISSN: 2317-1308.

Recebido em 11/10/2024
Aprovado em 10/11/2024

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt-br

DOI: 10.5281/zenodo.14262489