

Folha de Informação rubricada sob nº _____ do processo nº _____
(a) _____

CoBi 001.2014 - Solicitação de parecer - Comissão de Farmacologia solicita a emissão de parecer quanto ao uso "Off-label" de medicamento – VALGANCICLOVIR.

Parecer CoBi nº : 001/2014

Título: Solicitação de parecer - Comissão de Farmacologia solicita a emissão de parecer quanto ao uso "Off-label" de medicamento – VALGANCICLOVIR.

Em 26/11/2013 a Comissão de Bioética do HCFMUSP recebeu solicitação de parecer da Comissão de Farmacologia da Diretoria Clínica do HCFMUSP.

A Dra. A, pede que esta Comissão analise, do ponto de vista ético, o uso "off-label" do medicamento VALGANCICLOVIR

(Valcyte),” utilizado para tratamento da doença por Citomegalovirus (CVM) em pacientes pediátricos com leucemia mielóide pós transplante de medula óssea”.

A Comissão de Farmacologia da Diretoria Clínica do HC analisou o pedido de padronização do medicamento nesta Instituição feito pelo Instituto da Criança.

Após análise, o relator do parecer recomenda que:

- o medicamento seja disponibilizado em situações especiais quando o uso de Ganciclovir endovenoso não for indicado.

- a dose em crianças seja calculada pela fórmula: dose pediátrica (mg)=7x superfície corpórea x clearance de creatinina (calculado pela fórmula modificada de Schwartz).

- seu uso seja monitorado por meio da Farmacovigilância.

- o uso seja liberado após autorização da Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto da Criança

- seja feita consulta à Comissão de Bioética quanto ao uso "off label" da medicação.

Considerações:

O medicamento

O medicamento Valganciclovir é um anti-viral que se transforma no organismo em Ganciclovir, conhecida medicação utilizada em pacientes que passaram por transplante na prevenção da infecção pelo citomegalovírus (CMV) e, inicialmente indicada no tratamento da AIDS.

O Ganciclovir está habilitado pela ANVISA para uso pediátrico e encontra-se unicamente em apresentação injetável. Faz parte da lista de medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde para uso em tratamento de AIDS. O Valganciclovir, registrado na ANVISA para uso em adultos, é de uso oral e não faz parte, até o momento, da lista de medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde. No hospital das Clínicas está padronizado para uso em adultos.

Os dois medicamentos estão padronizados pelo HC, fazem parte do Guia Farmacoterápico, entretanto apenas o Ganciclovir para uso em casos de AIDS faz parte da lista do Ministério da Saúde de Medicamentos de Alto Custo.

Estas diferenças são importantes, do ponto de vista da clínica e da gestão de recursos. Por ser administrado por via oral, o Valganciclovir oferece facilidades para o uso em pacientes pediátricos, já submetidos a um grande número de procedimentos invasivos. Possibilita, também, a utilização no domicílio e a continuidade do tratamento, entretanto seu financiamento é feito pelo próprio HC com verba da Fundação de Medicina.

Em relação aos custos para a Instituição também há diferenças: O Ganciclovir 500mg custa R\$ 15,00 o frasco e o Valganciclovir 450 R\$ 121,50 o comprimido.

A utilização em pacientes pediátricos do Vanganciclovir , embora não seja reconhecida, ainda, pela ANVISA está amplamente difundida em países da Europa e EEUU, após estudos de eficácia e segurança. Por outro lado, o Ganciclovir, registrado pela ANVISA para uso pediátrico, encontra-se apenas na forma injetável. Esta particularidade determina que a criança seja submetida a manipulações e deva permanecer internada em Hospital-Dia para receber o medicamento, com interrupções nos finais de semana.

Uso off label

Uso “off-label” de medicamentos é o uso de medicamentos aprovados pela agência reguladora brasileira, ANVISA, mas que apresenta pelo menos uma das seguintes características:

- utilizado em indicações diferentes daquelas que constam na bula do medicamento
- usado em posologias não comuns
- a via de administração do medicamento é diferente da preconizada
- a administração do medicamento é feita para tratamento de doenças para as quais não foi estudada.
- a indicação terapêutica é diferente da aprovada pela agencia reguladora
- administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas.
- uso de medicamentos importados e substâncias sem grau farmacêutico.

Seguem as considerações sobre a utilização off label de medicamentos da Anvisa, do Conselho Federal de Medicina e da Diretoria Clínica do HC.

A ANVISA informa, no comunicado **Como a ANVISA Vê uso Off Label de Medicamentos (Brasília, 23 de Maio de 2005) que, 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 a ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por ex., 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 outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou.**

Refere, ainda, que: **“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 a 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 Conselho Federal de Medicina expõe na res. CFM número 1982/2012, que dispõe sobre os critérios de protocolo e avaliação de novos procedimentos e terapias médicas, ***que o uso off label só poderá ser aceito após aprovação de protocolo de pesquisa realizado de acordo com*** as normas legais .

Na literatura especializada dos Conselhos Regionais de Medicina há dois pareceres dos Conselhos Regionais do Paraná (parecer 2303/2011) e da Paraíba (parecer 4506/2012) que se manifestaram sobre o uso off label de terapias. Os dois confirmam a orientação do CFM.

A Diretoria Clínica do HCFMUSP, em 2004, frente à crescente utilização de medicamentos não padronizados no hospital, divulgou comunicado ao corpo clínico referindo que: ***“os profissionais contratados pelo Hospital das Clínicas da FMUSP, Residentes e estagiários devem seguir as orientações do Guia Farmacoterapêutico HC 2005-2007”. As escolhas de medicamentos, que não façam parte do Guia, devem ser apresentadas às chefias e seguir os caminhos institucionais para a discussão da inclusão nesse repertório de medicamentos estabelecido pela Instituição ou sua compra excepcional.***

“Os profissionais que não levarem em conta essa recomendação estarão sujeitos a medidas punitivas de caráter ético e administrativo”. Este documento baseou-se em parecer elaborado por esta Comissão relativo à autonomia do profissional ao prescrever medicamentos na Instituição, posteriormente encaminhado ao CREMESP, que confirmou seu conteúdo.

Discussão

O uso off label de medicamentos é muito comum em alguns países. Na Austrália essa modalidade atinge taxas de 40% em adultos e 60% em pacientes pediátricos. Dados de publicações especializadas informam que, em 2001, ocorreram 150 milhões de usos off label de medicamentos em pacientes ambulatoriais no EEUU, o que corresponde a 21% do total. Em 2003, as vendas de medicamentos atingiram 2,7 bilhões de dólares, 80% delas correspondendo a usos não aprovados. Crianças, idosos e gestantes são os grupos alvo mais frequentes para esse evento. Em parte por serem grupos em que a pesquisa clínica é mais difícil de ocorrer (Instituto Salus).

Entre nós, embora não disponhamos de dados precisos, não há porque esperar situação diferente.

O uso off label , embora não seja um indicador de mau uso do medicamento, certamente abre possibilidades de riscos extras à segurança do paciente pela falta de evidências científicas que deem suporte a seu uso, daí o incentivo aos protocolos de pesquisa (existentes nas resoluções do CFM a respeito do tema). Entretanto há que se reconhecer que alguns medicamentos não serão objeto de ensaios clínicos e, portanto não terão sua indicação aprovada pelas agências reguladoras, como reconhece a Anvisa em seu documento. Ou então, estes ensaios clínicos foram realizados em centros de pesquisa reconhecidos fora do país.

Nestas circunstâncias, visando o benefício do paciente e assumindo os riscos, muitos profissionais optam pelo uso off label de medicamentos.

No caso aqui analisado, deve-se levar em conta que a medicação utilizada na condição off label (valganciclovir) não é exatamente uma medicação desconhecida, já que ela se transforma em Ganciclovir no organismo (medicação conhecida, estudada e normatizada pela Anvisa). A utilização em pacientes pediátricos, embora não indicada pela Anvisa, é reconhecida e aprovada em centros de qualidade internacionais. A apresentação oral do Vanganciclovir é o grande diferencial e vantajoso para a população infantil.

A equipe do transplante de medula do Itaci/Icr percorreu o caminho estabelecido pela Diretoria Clínica e encaminhou sua solicitação de inclusão do medicamento à Comissão de Farmácia, que a aprovou, dentro de algumas condições.

Resta refletir sobre a questão do financiamento de sua aquisição pela Instituição, já que não é medicamento fornecido pelo programa de alto custo do Ministério da Saúde. Profissionais consultados apontaram para o fato de que seu alto custo possa, em parte, ser compensado pela não necessidade de utilização da internação em leito- dia da criança que o necessita. Além disso, ser alvo de menos manipulações (acesso venoso) não é escolha desprezível, sobretudo para a população infantil.

De qualquer forma, fica confirmado, nas considerações da Comissão de Farmacologia, a necessidade de conhecimento do pedido de compra do medicamento pela instância gestora da Instituição.

Conclusões:

As considerações referidas permitem concluir que é ética a opção de prescrição do Vanganciclovir em crianças submetidas a transplante de medula, a critério do profissional responsável por seu acompanhamento e levadas em conta as considerações da Comissão de Farmacologia do HC FMUSP.

Dra. Pilar Lecussan Gutierrez
Relatora
Membro CoBi

Dra. Shigueko Troyano Pueyo
Revisora
Membro CoBi