



Utilização *Off-Label* de Medicamentos

I. DESTAQUES

A prescrição de medicamentos *off-label*, corresponde à prescrição médica de um medicamento para uma indicação terapêutica diferente da que consta do Resumo das Características do Medicamento (RCM), ou seja para uma finalidade que extravasa âmbito das indicações terapêuticas aprovadas, do grupo etário aprovado, da dose aprovada, ou da forma de administração aprovada.

Apesar de poder ser comum, especialmente no que concerne a prescrição oncológica, cardíaca, pediátrica, etc. (muito embora não existam dados precisos), esta prática levanta uma série de questões legais e éticas, de entre as quais destacamos: A prescrição *off-label* é uma forma de ensaio clínico em seres humanos? Em que circunstâncias é a prescrição de uma utilização *off-label* considerada adequada? A prescrição de uma utilização *off-label* pode desencadear uma acção por negligência médica? Como é que o INFARMED regula a prescrição *off-label*? Pode um fabricante publicitar um medicamento para a sua utilização *off-label*? Tem o médico o dever de informar o doente que o medicamento é prescrito *off-label*?

Circunstâncias em que a prescrição *off-label* é adequada?

Em primeiro lugar, e contrariamente ao que poderia parecer à primeira vista, a prescrição *off-label* não viola qualquer lei nacional ou europeia. O próprio INFARMED reconhece esse facto a afirmar na sua recente Circular Informativa n.º 184/CD de 12 de Dezembro de 2010, que "*não [lhe] compete [...] pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respectivos RCM.*" Ademais, o INFARMED e a EMEA dispõem de comissões especializadas, nomeadamente da Comissão de Avaliação de Medicamentos, às quais compete, genericamente, emitir pareceres em matérias relacionadas com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos no âmbito das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM). O INFARMED toma posição, na referida Circular Informativa, que "*a utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas aprovadas é da inteira responsabilidade do médico prescriptor, que entende que um dado medicamento se adequa a uma dada indicação terapêutica, face ao caso particular de um seu doente.*"

Em segundo lugar, decorre do facto da utilização *off-label* não ser ilegal que essa mesma administração não poderá consubstanciar, pelo simples facto de ser *off-label*, um acto de negligência médica.

Deve ser tomado em consideração que o médico não tem informação sobre a utilização, dosagem e via de administração que é fornecida no RCM do medicamento para as indicações terapêuticas aprovadas, portanto a prescrição *off-label* exige cuidados acrescidos da parte do médico prescriptor.

Além disso, a segurança e eficácia da utilização não aprovada pode não ter sido comprovada em ensaios clínicos adequados. E mesmo quando uma utilização *off-label* tenha sido objecto de ensaios clínicos, o facto de não ter sido aprovado pelo INFARMED ou pela Agência em causa, poderá significar que o organismo rejeitou as

conclusões do mesmo, ou que o fabricante não procurou essa aprovação, caso em que os resultados do estudo não terão passado pelo crivo de uma agência independente.

Em suma, a prescrição *off-label* pode acarretar riscos inerentes relativos à responsabilidade civil do médico. O facto de um medicamento ser utilizado *off-label* pode ser apresentado como desvio do padrão de segurança, pelo que para que esse procedimento seja seguido deve existir a convicção de que o potencial benefício para o doente se sobrepõe ao risco resultante da indicação terapêutica não se encontrar aprovada.

Off-label de medicamentos e os "Ensaio Clínicos em Seres Humanos"

Em alguns casos, a utilização *off-label* poderá assemelhar-se a ensaios clínicos em seres humanos, uma vez que o medicamento não foi aprovado para a utilização pretendida, nem foram passadas as provas de segurança e eficácia. A questão que se coloca prende-se com o facto de se determinar se a utilização *off-label* despoleta, ou não, as garantias e medidas de protecção dos participantes (doentes), elaborados para a sua protecção em ensaios clínicos, incluindo a necessidade da obtenção de uma autorização prévia do INFARMED e um parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica.

Actualmente, a doutrina prevalecente vai no sentido de formular uma distinção, talvez ambígua, entre Pesquisa e Terapia. De acordo com este entendimento, a chave da questão reside em determinar qual foi a intenção do médico: *i.e.* se a principal intenção do médico for a de beneficiar o doente, a intervenção é terapêutica; contudo, se a intenção for apenas para testar uma hipótese e obter um conhecimento generalizável, a intervenção será considerada para efeitos de pesquisa. No entanto, esta diferenciação cria demasiadas zonas cinzentas. Será demasiado usual que um médico, ao utilizar um medicamento para uma indicação terapêutica não aprovada, tenha esses dois objectivos em mente: beneficiar o estado de saúde do seu doente, e simultaneamente saber se tal intervenção poderá ajudar outros doentes em situações semelhantes.

Regulação da utilização *off-label*

O INFARMED muito recentemente na sua Circular Informativa n.º 184/CD de 12 de Dezembro de 2010, comunicou que *"não [lhe] compete [...] pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respectivos RCM."* Aliás, informou ainda que *"a utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas aprovadas é da inteira responsabilidade do médico prescriptor, que entende que um dado medicamento se adequa a uma dada indicação terapêutica, face ao caso particular de um seu doente."* A finalizar, indicou também que *"é competência das comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição, pronunciarem-se sobre a correcção da terapêutica prescrita aos doentes."*

Portanto, a responsabilidade de prescrição *off-label* é da comissão hospitalar que tenha competência para tal e que a tenha aprovado, e do médico prescriptor. É aconselhável que sejam seguidas as normas e requisitos dos ensaios clínicos, no que respeita o consentimento informado dos doentes.

Direito à informação dos doentes

A doutrina do consentimento informado obriga os médicos a transmitir aos doentes a informação relevante sobre os tratamentos propostos, alternativas, os potenciais riscos e benefícios prognosticados. Em nossa opinião, a potencial utilização *off-label* de um medicamento constitui informação relevante para esse efeito.

Como observado anteriormente, o facto dos medicamentos estarem a ser utilizados *off-label* é, por si só, indicativo de potenciais riscos/benefícios, e do grau de segurança que poderá ser acometido ao fabricante. No âmbito da relação médico/doente, e do ponto de vista do médico-médio, esta informação deve ser considerada importante para que o doente possa decidir se quer, ou não, seguir um determinado tratamento.

II. BREVES DE LEGISLAÇÃO

Contratos Públicos de Aprovisionamento

Portaria n.º 1147/2010, D.R. n.º 213, Série I de 2010-11-03

Ministério da Saúde

A Portaria n.º 1147/2010, de 3 Novembro, procede à homologação dos Contratos Públicos de Aprovisionamento (CPA), celebrados na sequência da abertura dos concursos públicos n.º 2008/6 e n.º 2008/14. Os CPA referidos só se consideram celebrados após ter sido concedida, aos medicamentos em causa, autorização de introdução no mercado (AIM) pelo INFARMED. Tendo estes medicamentos agora obtido a referida AIM, a Portaria em epígrafe visa proceder à homologação dos CPA relativos aos medicamentos constantes dos anexos I e II, aditados à Portaria n.º 145/2009, de 27 de Janeiro e Portaria n.º 579/2009, de 1 de Junho, que haviam homologado os CPA com vista ao fornecimento de medicamentos do foro oncológico e medicamentos diversos, respectivamente.

Medicamentos em dose unitária

Resolução da Assembleia da República n.º 128/2010, D.R. n.º 221, Série I de 2010-11-15

Assembleia da República

A presente Resolução sugere os passos do processo legislativo a seguir pelo Governo com vista ao estabelecimento de um mecanismo de redução do desperdício em medicamentos. A Resolução aponta como mecanismo de redução do desperdício em medicamentos a disponibilização, nas farmácias, de medicamentos em dose individualizada e em dose unitária. Este mecanismo poderá ser adoptado na comercialização dos medicamentos indicados pelo Ministério da Saúde.

A Resolução indica, ainda, o INFARMED como a entidade responsável pelo acompanhamento e fiscalização do processo de reembalagem, dispensa e rotulagem dos medicamentos dispensados em unidose. É também determinado nesta Resolução que a prescrição de medicamentos destinados a ser dispensados em unidose é efectuada através da denominação comum internacional (DCI).

Unidades Privadas de Saúde

Portaria n.º 1212/2010, D.R. n.º 232, Série I de 2010-11-30

Ministério da Saúde

Na sequência do Decreto-Lei n.º 279/2009, de 6 de Outubro, que estabelece o regime jurídico relativos às unidades privadas de saúde, esta Portaria vem estabelecer um conjunto de requisitos mínimos a observar relativamente à organização e funcionamento das unidades privadas de medicina física e de reabilitação. A Portaria instaura um novo modelo para o processo de licenciamento com o objectivo de garantir a qualidade dos serviços aumentando o nível de exigência dos requisitos técnicos a que devem obedecer o exercício da actividade das unidades de medicina física e de reabilitação.

Ordem dos Nutricionistas

Lei n.º 51/2010, D.R. n.º 240, Série I de 2010-12-14

Assembleia da República

Esta Lei cria a Ordem dos Nutricionistas, define os principais pilares que regem a profissão de nutricionista, fixa as principais atribuições da Ordem e submete a tutela

administrativa da mesma ao membro do Governo responsável pela área da Saúde, e prevê ainda a possibilidade de a sua tutela administrativa ser delegada num Secretário de Estado.

Esta Lei aprova, ainda, em anexo, o Estatuto da Ordem dos Nutricionistas dispondo em relação à sua Natureza, regime, âmbito e missão, estabelecendo as regras de organização interna da Ordem, fixando normas relativas à tutela e responsabilidade externa da mesma e, também, regras relativas à gestão administrativa, patrimonial e financeira da Ordem. Os Estatutos dispõem, também, sobre a inscrição dos membros na Ordem e determinam as regras referentes ao estágio profissional. No referido anexo são ainda fixadas as normas deontológicas que devem orientar os nutricionistas no exercício da sua profissão.

Prescrição de medicamentos

Comunicação do Conselho de Ministros de 2010-12-15

Conselho de Ministros

Aprova o Decreto-Lei que procederá à segunda alteração à Lei n.º 14/2000, de 8 de Agosto. O Decreto-Lei, aprovado em sede de Conselho de Ministros prevê a prescrição de medicamentos mediante a indicação da sua denominação comum Internacional (CDI) ou nome genérico.

Na sequência da alteração à Lei *supra* referida os médicos passam a prescrever os medicamentos por princípio activo.

O mesmo Decreto-Lei prevê que a prescrição de medicamentos deverá ser efectuada por via electrónica e prevê que o INFARMED poderá adoptar medidas adequadas para o uso racional dos medicamentos através de, por exemplo, a divulgação de orientações terapêuticas de apoio à prescrição.

Programas verticais de saúde

Despacho n.º 18694/2010, D.R. n.º 242, Série II de 2010-12-16

Ministério da Saúde

Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a primeira lista de medicamentos manipulados comparticipáveis.

Segundo o Despacho do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde podem ser objecto de comparticipações pelo Serviço Nacional de Saúde e pela ADSE os medicamentos manipulados relativamente aos quais se verifique qualquer uma das seguintes condições:

- (i) Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com substância activa igual na forma farmacêutica pretendida;
- (ii) Existência de uma lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- (iii) Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específica, e.g. pediatria ou da geriatria.

III. LEGISLAÇÃO COMUNITÁRIA

Informação relativa a medicamentos sujeitos a receita médica

Resolução do Parlamento Europeu de 24-11-2010

O Parlamento Europeu aprovou no passado dia 24 de Novembro uma proposta de Directiva do Parlamento Europeu e do Conselho, relativamente à informação prestada ao público em geral sobre medicamentos sujeitos a receita médica, para alterar a Directiva n.º 2001/83/CE relativa a medicamentos para uso Humano. As alterações introduzidas pela proposta de alteração da referida Directiva visam clarificar as obrigações das empresas farmacêuticas e as possibilidades de prestar informações e visam ainda esclarecer dúvidas que subsistiam relativamente ao papel a desempenhar pelos Estados Membros. A principal alteração é a alteração da tónica da legislação que deixou de estar nos direitos das empresas farmacêuticas de divulgar a informação

sobre os medicamentos e passou a estar centrada no direito dos pacientes de receber a informação que quiserem e de que necessitem.

IV. BREVES DE JURISPRUDÊNCIA

Tribunal de Justiça

Importação de produtos sanguíneos

Processo C-421/09: Acórdão do Tribunal de Justiça de 09-12-2010 – referência 2010/C 24/34

Objecto: Pedido de decisão prejudicial nos termos do artigo 234.º CE, no âmbito de um litígio que opôs a Humanplasma GmbH à República da Áustria, relativamente à proibição de importar concentrados de eritrócitos provenientes de dádivas de sangue não inteiramente gratuitas.

Dispositivo: A Directiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Janeiro de 2003 estabelece as normas de qualidade e segurança a observar na colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos e que altera a Directiva 2001/83/CE. A referida Directiva estabelece, nos seus considerandos, que as suas “disposições não podem afectar as disposições nacionais sobre dádivas de sangue” e ainda que, “nada obsta a que os Estados-Membros mantenham ou introduzam medidas de protecção mais estritas no que respeita às normas de qualidade e segurança do sangue e dos componentes sanguíneos.” Dispõe também, a Directiva, que “As dádivas de sangue voluntárias e não remuneradas constituem um factor que pode contribuir para a obtenção de elevados padrões de segurança do sangue e dos componentes sanguíneos e, por conseguinte, para a saúde humana”. O princípio orientador aqui subjacente é o de que devem ser apoiadas e “tomadas todas as medidas necessárias para incentivar as dádivas voluntárias e não remuneradas”.

O articulado da já mencionada Directiva 2002/98 dispõem que “a presente directiva não obsta a que os Estados-Membros mantenham ou adoptem medidas de protecção mais estritas nos respectivos territórios, desde que estejam em conformidade com as disposições do tratado”.

A legislação Austríaca dispõe que “Os produtos derivados do Sangue importados para transfusão directa não podem, em caso algum, ser comercializados se a dádiva de sangue não tiver sido efectuada de forma totalmente não remunerada, excepto nos casos em que os serviços de sangue, devido a uma necessidade imediata numa situação de emergência grave, tenham convidado o dador a dar sangue o mais rapidamente possível. Tal proibição não se verifica se a importação for necessária para garantir o abastecimento de grupos sanguíneos extremamente raros.” A Legislação Austríaca prevê ainda que os importadores devem demonstrar em todas as situações que, relativamente às “dádivas de sangue para transfusão directa, a dádiva se efectuou de forma totalmente não remunerada”.

Na sequência da sua eliminação de um concurso público por não respeitar as leis vigentes na Áustria, a Humanplasma, entropôs uma acção no Landesgericht für Zivilrechtssachen Wien, que suspendeu a instância e submeteu ao Tribunal de Justiça a seguinte questão: “ O artigo 28.º CE (conjugado com o artigo 30.º CE) opõe-se à aplicação de uma [regulamentação] nacional nos termos da qual a importação de concentrados de eritrócitos [provenientes] da Alemanha apenas é admissível na condição – aplicável igualmente à colheita nacional de concentrados de eritrócitos – de a dádiva de sangue ser efectuada de forma totalmente gratuita (não havendo sequer reembolso das despesas)?”

O Tribunal de Justiça decidiu que: “O artigo 28.º CE, em conjugação com o artigo 30.º CE, deve ser interpretado no sentido de que se opõe a uma regulamentação nacional que prevê que a importação de sangue ou de componentes sanguíneos provenientes de outro Estado-Membro apenas é admissível na condição, aplicável igualmente aos produtos nacionais, de as dádivas de sangue que estão na base destes produtos terem

sido efectuadas não apenas sem que os doadores tenham beneficiado de uma remuneração mas também sem que estes últimos tenham obtido o reembolso das despesas em que incorreram para efectuar estas dádivas”.

V. INFARMED

Medicamentos *off-label*

Circular Informativa n.º 184/CD/2010, de 12-11-2010

O INFARMED sendo frequentemente questionado relativamente a quais são as condições a que deve obedecer a utilização de medicamentos *off-label*, ou seja, a utilização de medicamentos em indicações terapêuticas distintas daquelas para as quais os medicamentos se encontram aprovados, decidiu emitir o seu entendimento relativamente às suas competências sobre esta matéria.

Assim sendo, o INFARMED entende que:

- (i) Não é da sua competência pronunciar-se sobre a utilização terapêutica diversa daquela que foi avaliada para esses medicamentos no momento da avaliação e que constam do RCM.
- (ii) A responsabilidade da utilização de um medicamento em indicações terapêuticas diversas daquelas para as quais foi aprovado é da responsabilidade do médico prescriptor.
- (iii) Compete às comissões de farmácia terapêutica e/ou de ética, da instituição na qual o medicamento vai ser ministrado, pronunciarem-se sobre a correcção da terapêutica prescrita aos pacientes.

Amostras gratuitas de medicamentos

Circular Informativa n.º 206/CD/2010, de 03-12-2010

Na sequência do INFARMED ter tomado conhecimento de situações em que são distribuídas amostras gratuitas de medicamentos por parte de empresas da Indústria Farmacêutica aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde (doravante “SNS”) emitiu a Circular Informativa n.º 206/CD/2010, de 03 de Dezembro.

Nos casos em que não tiver ainda sido proferida decisão relativa ao pedido de avaliação prévia, nos termos do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, o medicamento em causa não poderá ser adquirido pelos Hospitais do SNS.

Informa a referida Circular que o fornecimento gratuito de medicamentos por empresas da Indústria Farmacêutica aos Hospitais do SNS apenas é permitido, excepcionalmente, no âmbito do regime de amostras gratuitas e junto de profissionais de saúde habilitados a prescrever e, ainda assim, apenas quando se encontrem preenchidas as seguintes condições:

- (i) Ter sido apresentado, para o efeito, um pedido escrito do destinatário, datado e assinado;
- (ii) O fornecimento gratuito das amostras ser efectuado dentro dos dois anos posteriores à data de início da comercialização efectiva do medicamento;
- (iii) Ter sido conferido aos medicamentos em causa autorização de introdução no mercado (AIM);
- (iv) Que os medicamentos em causa não contenham estupefacientes ou substâncias psicotrópicas;
- (v) A amostra terá que ser fornecida nas apresentações menores ou iguais à mais pequena que se encontre em comercialização;
- (vi) Deve constar da amostra a menção “Amostra gratuita” e “Venda proibida”, ou expressão equivalente;
- (vii) Serem acompanhadas por um Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- (viii) Ser fornecidas amostras até a um número limite máximo de 12 unidades por ano e por profissional de saúde.

No entanto, se enquanto o pedido de avaliação prévia estiver a decorrer os Hospitais do SNS necessitarem de um medicamento específico para proceder a um tratamento

imprescindível e clinicamente justificado de algum(s) doente(s) em concreto, terão sempre a possibilidade de requerer ao INFARMED uma Autorização de Utilização Especial que lhes permitam adquirir os medicamentos e tratar de forma adequada esses doente.

Caducidade das Comparticipações Novembro

Deliberação do Conselho Directivo do INFARMED, de 18-11-2010 e de 09-12-2010

Ao abrigo do n.º 3 da Circular n.º 47/CA, de 20-04-2006, foi publicada a lista definitiva de medicamentos para os quais foi decidida a caducidade da comparticipação por não comercialização no período de Novembro e Dezembro de 2010, respectivamente.

CONTACTOS

LISBOA

Praça Marquês de Pombal, 2 (e 1-8º) • 1250-160 Lisboa
Tel. (351) 21 355 3800 • Fax (351) 21 353 2362
lisboa@gpcb.pt • www.gpcb.pt

PORTO

Avenida da Boavista, 3265-7º • 4100-137 Porto
Tel. (351) 22 616 6920 • Fax (351) 22 616 6949
porto@gpcb.pt • www.gpcb.pt

CUATRECASAS, GONÇALVES PEREIRA & ASSOCIADOS, RL
Sociedade de Advogados de Responsabilidade Limitada

A presente Newsletter foi elaborada pela *Cuatrecasas, Gonçalves Pereira & Associados, RL* com fins exclusivamente informativos, não devendo ser entendida como forma de publicidade. A informação disponibilizada bem como as opiniões aqui expressas são de carácter geral e não substituem, em caso algum, o aconselhamento jurídico para a resolução de casos concretos, não assumindo a Cuatrecasas, Gonçalves Pereira & Associados, RL qualquer responsabilidade por danos que possam decorrer da utilização da referida informação. O acesso ao conteúdo desta newsletter não implica a constituição de qualquer tipo de vínculo ou relação entre advogado e cliente ou a constituição de qualquer tipo de relação jurídica. A presente newsletter é gratuita e a sua distribuição é de carácter reservado, encontrando-se vedada a sua reprodução ou circulação não expressamente autorizadas.



Off-Label Use of Medicinal Products

I. HIGHLIGHTS

The prescription of off-label medicinal products is the prescription by a doctor of a medicinal product with a therapeutic indication that is not the one stated in the Summary of Product Characteristics ("RCM"), or that is used other than with the approved therapeutic indications, for the approved age group, approved dosage or approved route of administration.

Despite the fact that it can be widespread, particularly in the case of oncologic, cardiac and paediatric prescriptions etc. (although no exact data is available), this practice raises a number of legal and ethical questions, in particular the following: is off-label prescription a form of clinical trial on humans? Under what circumstances is the prescription for off-label use considered adequate? Can the prescription for off-label use trigger a medical malpractice action? How does INFARMED regulate off-label prescription? Can a manufacturer advertise a medicinal product for off-label use? Does the doctor have an obligation to inform the patient that the medicinal product is being prescribed for off-label use?

Under what circumstances is off-label use adequate?

To begin with, unlike what it could seem at first glance, off-label prescription does not breach any national or European law. INFARMED itself acknowledges so by stating in its recent Information Circular No 184/CD of 12 December 2010 that *"it is not for Infarmed to give its opinion on the use of medicinal products for a therapeutic indication other than the ones contained in the relevant Summary of Product Characteristics."* Moreover, INFARMED and EMEA have specialised commissions, namely the *Comissão de Avaliação de Medicamentos*, which are generally responsible for issuing opinions concerning matters relating to the quality, safety and effectiveness of medicinal products in the scope of the Marketing Authorisations. In the said Information Circular INFARMED takes the stand that *"the use of a medicinal product outside the scope of its approved therapeutic indications is the full responsibility of the prescribing doctor who believes a given medicinal product is suitable for a given therapeutic indication considering the individual case of his or her patient."*

On the other hand, the fact that the off-label use is not illegal means that such an administration cannot amount to medical malpractice for the simple fact that it is off-label.

It should be borne in mind that the doctor has no information concerning the use, dosage and routes of administration supplied in the Summary of Product Characteristics of the medicinal products for the approved therapeutic indications and therefore off-label prescription requires greater care by the prescribing doctor.

Additionally, the safety and effectiveness of non approved utilizations may not have been established through adequate clinical trials. And even if off-label use has been the subject of clinical trials, the fact that it was not approved by INFARMED or by the Agency in question, may mean that the organisation rejected its conclusions or that

the manufacturer did not try to obtain that approval in which case the results of the trials may not have been assessed by an independent agency.

In short, off-label prescription may entail risks in terms of doctors' civil liability. The fact that a given medicinal product is used off-label can be understood to be a departure from safety standards and is, therefore, a procedure only to be followed with the conviction that the potential benefits for the patient are greater than the risk arising from the fact that the therapeutic indication is not approved.

Off-label medicinal products and "Clinical Trials on Humans"

In some cases, off-label use may be likened to clinical trials on human beings, since the medicinal product has not been approved for the intended utilisation and has not been subject to safety and effectiveness tests. The question is to determine whether off-label use originates, with respect to the participants (patients), the guarantees and protection measures conceived to protect them in the scope of clinical trials, including the requirement to obtain the prior authorisation of INFARMED and a favourable opinion from *Comissão de Ética para a Investigação Clínica*.

At present, the prevailing doctrine makes a, perhaps unclear, distinction between Research and Therapy. Based on this view, the key of the question is to establish the intention of the doctor: *i.e.* if his or her main intention was to benefit the patient, the intervention was therapeutic; however, if the intention was merely to try an hypothesis and gain knowledge which can become common, the intervention is regarded as research. Even so, this distinction leaves too many grey areas. All too often a doctor, when using a medicinal product for a non approved therapeutic indication has both purposes in mind: to benefit the health of his or her patient and at the same time to know whether the same intervention may benefit other patients in similar conditions.

Regulation of off-label use of medicinal products

In its Information Circular No 184/CD of 12 December 2010, INFARMED recently informed that *"it is not its responsibility to give its opinion on the use of medicinal products for a therapeutic indication other than the ones contained in the relevant Summary of Product Characteristics."* Incidentally it also informed that *"the use of a medicinal product outside the scope of its approved therapeutic indications is the full responsibility of the prescribing doctor, who believes a given medicinal product is suitable for a given therapeutic indication, considering the individual case of his or her patient."* Finally, it also informed that *"it is the responsibility of the pharmacy and therapeutic and/or ethic commissions of each body to give their opinion concerning the appropriateness of the therapy prescribed to patients."*

Therefore, the responsibility for off-label prescribing lies within the competence of the relevant hospital commission that has approved it, and with the prescribing doctor. It is advisable to follow the rules and requirements of clinical trials as regards patients' informed consent.

Patients' right to information

In accordance with the doctrine of informed consent, doctors are obliged to provide patients with the relevant information concerning the treatments they propose, the alternatives, the potential risks and the expected benefits. It is our opinion that, for these purposes, the potential off-label use of a medicinal product constitutes relevant information.

As seen above, the fact that a medicinal product is being used off-label is, in itself, an indication that there are potential risks/benefits and of the level of safety that may be attributed to the manufacturer. In the doctor/patient relation and from the point of view of the average doctor, this information should be considered important for the patient to decide whether or not to follow a certain treatment.

II. LEGISLATION – HIGHLIGHTS

Public Supply Contracts

Portaria (Ministerial Order) No 1147/2010, D.R. (Portuguese official gazette) No 213, Series I of 2010-11-03
Ministry of Health

Portaria No 1147/2010 of 3 November authorises Public Supply Contracts (“CPA”), entered into following the launching of public tenders No 2008/6 and No 2008/14. These Public Supply Contracts are only deemed to have been concluded after the medicinal products in question have been granted a marketing authorization by INFARMED. Considering that these medicinal products have now been granted the said marketing authorisation, the above *Portaria* now authorises the Public Supply Contracts relating to the medicinal products set out in Annex I and II to *Portaria* No 145/2009 of 27 January and *Portaria* No 579/2009 of 1 June, that had authorized the Public Supply Contracts for the purpose of the supply of oncologic medicinal products and various medicinal products, respectively.

Single dose medicinal products

Parliament Resolution No 128/2010, D.R. No 221, Series I of 2010-11-15
Parliament

This Resolution suggests the legislative process to be followed by the Government to establish a mechanism to reduce medicinal products waste. The Resolution points to the supply by pharmacies of single doses and individual doses of medicinal products as a means of reducing waste of medicinal products. This mechanism could be adopted in the sale of the medicinal products indicated by the Ministry of Health.

Moreover, according to the Resolution, INFARMED is the body in charge for monitoring and supervising the procedures of repackaging, supply and labelling of medicinal products supplied in single doses. This Resolution also determines that medicinal products to be supplied in single doses be prescribed by their international non-proprietary name(INN).

Private Health Units

Portaria No 1212/2010, D.R. No 232, Series I of 2010-11-30
Ministry of Health

Further to *Decreto-Lei* No 279/2009 of 6 October, setting out the legal framework of private health units, this *Portaria* establishes a set of minimum requirements to be observed concerning the organisation and operation of private physical and medical rehabilitation units. The *Portaria* establishes a new model applicable to the licensing procedure in order to guarantee the quality of services enhancing the level of strictness of the technical requirements applicable to the operation of physical and medical rehabilitation units.

Nutritionists Association

Law No 51/2010, D.R. No 240, Series I of 2010-12-14
Parliament

This Law establishes the Nutritionists Association, lays down the main pillars of the nutritionist profession, establishes the main powers of the Association and subjects the same to the administrative supervision by the member of the Government in charge for the area of Health also providing for the possibility to delegate this power supervision to a Secretary of State.

This Law also adopts, in the Annex, the Statute of the Association of Nutritionists, governing its nature, legal framework, scope and mission, setting out the rules of internal organization of the Association, laying down provisions relating to its supervision and external liability and also provisions concerning the administrative and financial management of the Association. The Statutes also make provisions concerning the registration of members with the Association and lays down rules on traineeships. The above mentioned Annex also establishes the deontological rules that should guide nutritionists in their profession.

Prescription of medicinal products

Announcement of the Council of Ministers of 2010-12-15

Council of Ministers

Adopting the Decree-Law amending Law No 14/2000 of 8 August for the second time. This Decree-Law adopted by the Council of Ministers provides for the prescription of medicinal products by their international non-proprietary name (INN) or generic name.

Further to the amendment to the Law referred to above, doctors will now prescribe medicinal products by their active ingredient.

In accordance with this Decree-Law, the prescription of medicinal products shall be made electronically and INFARMED may adopt adequate measures to make a rational use of medicinal products, for instance, through the publication of therapy guidelines to complement the prescription.

Vertical health programmes

Despacho (Order) No 18694/2010, D.R. No 242, Series II of 2010-12-16

Ministry of Health

Setting out the conditions of reimbursement of manipulated medicinal products and approving the first list of reimbursable manipulated medicinal products.

In accordance with the *Despacho* of the Office of the Secretary of State of Health manipulated medicinal products meeting any of the following conditions may be reimbursed by the National Health Service and by ADSE:

- (i) There being no medicinal product on the market with the same active substance in the pharmaceutical form sought;
- (ii) There being a therapy gap in terms of industrially prepared medicinal products;
- (iii) There being a need to adapt doses or pharmaceutical forms to therapeutic needs of specific populations, e.g. in paediatrics or geriatrics.

III. COMMUNITY LEGISLATION

Information on prescription-only medicinal products

European Parliament Legislative Resolution of 24-11-2010

The European Parliament adopted on 24 November a proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council, on the information to the general public on prescription-only medicinal products, amending Directive No 2001/83/EC on medicinal products for human use. The amendments made by the proposed amendments to the said Directive aim to clarify the obligations of pharmaceutical companies and the possibility of providing information and also aim to clarify doubts concerning the role played by Member States. The main amendment is that the focus of the legislation is no longer on the right of pharmaceutical companies to disclose information concerning medicinal products but is now on the rights of patients to be provided the information they want and need.

IV. CASE-LAW – HIGHLIGHTS

Court of Justice

Importation of blood products

Case C-421/09: Judgment of the Court of Justice of 09-12-2010 – reference 2010/C 24/34

Re: Reference for a preliminary ruling in accordance with Article 234 EC in connection with a dispute between Humanplasma GmbH and the Republic of Austria, concerning the prohibition to import erythrocyte concentrates provided from blood donations which were not entirely unpaid.

Operative Part: Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 sets standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amends Directive 2001/83/EC. In its Recitals, the said Directive establishes that “its provisions cannot affect national provisions on the donations of blood” and also that, “Member States cannot be prevented from maintaining or introducing more stringent protective measures as regards standards of quality and safety of blood and blood components.” The Directive also sets forth that “Voluntary and unpaid blood donations are a factor which can contribute to high safety standard for blood and blood components and therefore to the protection of human health”. The underlying principle being that “all necessary measures should be taken to encourage voluntary and unpaid donations”.

In accordance with the text of the Directive “This Directive shall not prevent a Member State from maintaining or introducing in its territory more stringent protective measures which comply with the provisions of the Treaty”.

In accordance with Austrian law “When blood products are imported for direct transfusion they may in any case not be placed on the market unless the blood was donated without any payment whatsoever having been made, except in cases in which the donor was asked by the blood establishment to make an immediate donation because of an urgent need in an acute emergency. That does not apply where importation is necessary in order to secure supplies for particularly rare blood groups.” Also, pursuant to Austrian law, importers must in all cases establish that, with regard to “blood products for direct transfusion, the blood was donated without any payment whatsoever”.

Following its exclusion from a public tender because it did not comply with Austrian legislation, Humanplasma brought an action before the Landesgericht für Zivilrechtssachen Wien, which stayed the proceedings, and referred the following question to the Court of Justice: “ Does Article 28 EC (in conjunction with Article 30 EC) preclude the application of a national provision under which the importation of erythrocyte concentrates from Germany is permitted only where the blood was donated without any payment having been made (with not even expenses being covered), that being a condition which is also applicable to the obtaining of erythrocytes concentrates within Austria?”

The Court of Justice held that: “Article 28 EC, read in conjunction with Article 30 EC must be interpreted as precluding national legislation which provides that the importation of blood or blood components from another Member State is permitted only on the condition, which is also applicable to national products, that the donations of blood on which those products are based were made not only without any payment being made to the donors but also without any reimbursement of the costs incurred by them in connection with those donations”.

V. INFARMED

Off-label medicinal products

Information Circular No 184/CD/2010 of 12-11-2010

Given that it is often questioned about the conditions governing the use of off-label medicinal products, that is the use of medicinal products with therapeutic indications that are not the ones for which the product was approved, INFARMED decided to give its view concerning its competences on this matter.

Thus, INFARMED considers that:

- (iv) It is not for INFARMED to give its opinion on the use of a medicinal product for a therapeutic indication other than the one for which the same was assessed and that is set forth in the relevant Summary of Product Characteristics.
- (v) The use of a medicinal product outside the scope of its approved therapeutic indications is the full responsibility of the prescribing doctor.
- (vi) It is the responsibility of the pharmacy and therapeutic and/or ethic commissions of the institution where the medicinal product is supplied, to give their opinion concerning the appropriateness of the therapy prescribed to patients.

Free medicinal products samples

Information Circular No 206/CD/2010 of 03-12-2010

Having become aware of situations in which free samples of medicinal products are distributed by the companies of the Pharmaceutical Industry to the Hospitals of the National Health Service, INFARMED issued Information Circular No 206/CD/2010, of 03 December.

Where no decision has been made concerning an application for prior assessment in accordance with Decree-Law No 195/2006 of 3 October, the medicinal product in question cannot be acquired by the Hospitals of the National Health Service.

The Circular informs that the free supply of medicinal products by companies of the Pharmaceutical Industry to Hospitals of the National Health Service is only exceptionally permitted in the scope of the free samples policy with health professionals qualified to make prescriptions and, even then, only subject to the following conditions:

- (ix) The relevant written application, dated and signed, having been submitted for that purpose by a recipient;
- (x) The free supply being made within two years from the date on which the medicinal products actually started to be sold;
- (xi) A marketing authorisation having been granted to the medicinal product in question;
- (xii) The medicinal products in question not containing narcotic drugs and psychotropic substances;
- (xiii) The sample being supplied in packages that are smaller or of the same size of the smallest package available on the market;
- (xiv) The sample being marked with the words "Free sample" and "Not for sale", or a similar expression;
- (xv) Being accompanied by the Summary of Product Characteristics ("RCM");
- (xvi) The samples supplied not exceeding 12 units per year per health professional.

However, if, while the application for prior assessment is pending, the Hospitals of the National Health Services should require a specific medicinal product to offer indispensable and clinically justifiable treatment to a given patient or certain specific patients, they may apply from INFARMED for a Special Use Permit enabling them to acquire the medicinal products and to treat that patient adequately.

Expiry of Reimbursement November

Resolution of the Board of INFARMED, of 18-11-2010 and 09-12-2010

In accordance with No 3 of Circular No 47/CA, of 20-04-2006, Infarmed published the final list of medicinal products whose subsidies have expired on the grounds of their not being sold between November and December 2010, respectively.

CONTACT

LISBOA

Praça Marquês de Pombal, 2 (e 1-8º) • 1250-160 Lisboa
Tel. (351) 21 355 3800 • Fax (351) 21 353 2362
lisboa@gpcb.pt • www.gpcb.pt

PORTO

Avenida da Boavista, 3265-7º • 4100-137 Porto
Tel. (351) 22 616 6920 • Fax (351) 22 616 6949
porto@gpcb.pt • www.gpcb.pt

CUATRECASAS, GONÇALVES PEREIRA & ASSOCIADOS, RL
Sociedade de Advogados de Responsabilidade Limitada

This Newsletter was prepared by *Cuatrecasas, Gonçalves Pereira & Associados, RL* for information purposes only and should not be understood as a form of advertising. The information provided and the opinions herein expressed are of a general nature and should not, under any circumstances, be a replacement for adequate legal advice for the resolution of specific cases. Therefore Cuatrecasas, Gonçalves Pereira & Associados, RL is not liable for any possible damages caused by its use. The access to the information provided in this newsletter does not imply the establishment of a lawyer-client relation or of any other sort of legal relationship. This Newsletter is complimentary and the copy or circulation of the same without previous formal authorization is prohibited.
