

# O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido

José Roberto Goldim<sup>1</sup>

## Como citar

Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. Rev Panam Salud Publica. 2008;23(3):198–206.

## RESUMO

*O presente artigo descreve os aspectos metodológicos, regulatórios e éticos das diferentes formas de acesso a drogas ainda experimentais em situações assistenciais – extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. Em todo o mundo, essa modalidade de assistência tem como principais desafios o estabelecimento de critérios mínimos de qualificação tanto dos pesquisadores quanto das instituições para que possam realizar projetos envolvendo novas drogas em suas diferentes fases, a capacitação dos membros dos comitês de avaliação de projetos quanto aos aspectos metodológicos, regulatórios e éticos envolvidos na pesquisa de novas drogas, a explicitação das relações entre pesquisadores e patrocinadores e entre pesquisadores e participantes da pesquisa e a oposição quanto à recente proposta de possibilitar aos fabricantes de medicamentos a cobrança pelas drogas utilizadas em projetos de pesquisa.*

## Palavras-chave

Comitês de ética em pesquisa, drogas em investigação, ética em pesquisa, financiamento da pesquisa, Brasil.

Uma droga pode ser utilizada em seres humanos somente como parte de projetos de pesquisa avaliados e aprovados, ou em assistência quando tiver a sua indicação aprovada por um órgão responsável. A utilização de uma nova droga em seres humanos como parte de um projeto de pesquisa deve ser aprovada previamente por

um comitê de ética em pesquisa. Quanto à liberação para uso assistencial, são exigidos inúmeros estudos, que geram as informações necessárias para comprovar a sua segurança e eficácia (1–3).

As agências reguladoras, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil, a Administração de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA), nos Estados Unidos, e a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (*European Medicines Agency*, EMA), na Europa, são responsáveis pela elaboração de normas técnicas e pela avaliação das novas solicitações

de uso específico, pela fiscalização e pelo acompanhamento do uso de novos medicamentos dentro de suas indicações. O monitoramento de eventos adversos relatados por médicos e pacientes em situações assistenciais é fundamental para permitir a continuidade de uso, a adequação do medicamento ou a sua retirada do mercado.

Após o advento da epidemia da AIDS e da organização de grupos de pacientes e familiares, surgiu uma demanda para possibilitar a continuidade do uso de drogas pelos participantes após o término dos estudos, e também para possibilitar o uso assistencial de drogas que ainda estão

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Faculdade de Medicina. Correspondência: Ramiro Barcellos 2350, Laboratório de Bioética, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-2101.7615; fax: +55-51-2101.8526; e-mail: jrgoldim@gmail.com

sendo investigadas por pacientes que não participam dos estudos (4). Um dos motivos alegados foi o longo período de tempo necessário para a realização dos diferentes projetos de pesquisa com a nova droga e a sua adequada avaliação regulatória por parte das agências. Com isso, surgiram novas possibilidades de acesso especial a drogas ainda em investigação, através de extensões de uso (5), uso compassivo (6) ou programas de acesso expandido (7). Os projetos de extensão propiciam que os participantes de um estudo que utiliza uma nova droga continuem a ter acesso à mesma após o término do estudo ao qual estavam vinculados. O uso compassivo e o acesso expandido ampliam a utilização dessas drogas experimentais para outros pacientes. O uso compassivo possibilita que um paciente específico, com risco de vida e sem tratamento convencional disponível, possa ter acesso a uma nova droga experimental, independentemente da fase na qual a pesquisa se encontra. O programa de acesso expandido possibilita o uso de uma droga experimental, com processo de liberação para uso assistencial já encaminhado, em um grande número de pacientes que já podem se beneficiar com o seu uso.

O objetivo deste artigo é comentar os aspectos metodológicos, regulatórios e éticos das diferentes formas de acesso a drogas ainda experimentais em situações assistenciais.

## EXTENSÃO DO USO DE DROGAS EXPERIMENTAIS APÓS O TÉRMINO DE UM PROJETO DE PESQUISA

Muitas vezes, os participantes de um projeto de pesquisa cujo objetivo é testar uma nova droga aparentemente se beneficiam dessa nova terapêutica medicamentosa, embora ainda seja experimental e necessite de mais informações para que seja comprovada a sua segurança e real eficácia (5).

Após a testagem de laboratório, as novas drogas são testadas em seres humanos em estudos denominados de

fase zero, fase 1, fase 2 e fase 3, envolvendo um número cada vez maior de pacientes. Os estudos de fase zero, propostos no início dos anos 2000, são aqueles que testam uma nova droga em um número muito pequeno de pacientes, utilizando microdoses, em níveis sub-terapêuticos, apenas para verificar a toxicidade e a eventual atividade bioquímica ou fisiológica (8). Os estudos de fase 3 foram subdivididos, recentemente, em fase 3A e 3B. A fase 3A tem como objetivo avaliar a eficácia de drogas já testadas em estudos de fase 1 e 2. Os estudos de fase 3B, realizados durante o período de tramitação do registro de uma nova droga, são executados com o objetivo de ampliar o número de pessoas ou aumentar o período de observação dos efeitos da nova substância. A extensão do uso de drogas ainda experimentais pode ou não estar associada a um estudo de fase 3B.

Várias diretrizes sobre pesquisa em seres humanos prevêm que os participantes possam continuar tendo acesso às drogas utilizadas nesses projetos de pesquisa. No Brasil, a Resolução 251/97, em seu item IV.1.m, estabelece claramente que o protocolo de pesquisa deve “assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional” (9).

Essa situação não pode ser analisada de forma simplificada. A superioridade de uma nova droga totalmente inovadora frente ao tratamento convencional somente pode ser comprovada a partir da avaliação estatística dos dados da pesquisa. Muitas vezes, existe a proposta de que se realizem análises interinas, permitindo-se a divulgação de dados antes do término do estudo. A complexidade dessa situação é ampliada pelos aspectos metodológicos dos estudos de fase 3, que habitualmente são duplos, ou seja, nem o pesquisador nem o paciente sabem qual é o tratamento ministrado ao paciente (droga experimental ou placebo, por exem-

plo). Muitas vezes, quando termina a etapa de mascaramento, ou cegamento, a estratégia não é aberta imediatamente e os dados não são adequadamente analisados. Nem todos os participantes de um mesmo projeto têm fatores de exposição absolutamente semelhantes, devido à falta de adesão e à ocorrência de outros eventos. A própria análise de dados pode incorporar ou não essas variações, como no caso dos estudos com análise da intenção de tratar (*intention to treat*, ITT) (10). Algumas vezes os benefícios individuais não têm o respaldo dos resultados obtidos no estudo como um todo (11).

As questões de risco associado ao uso continuado podem ainda não estar devidamente estabelecidas em estudos de fases iniciais, quando a droga é administrada e seus efeitos são acompanhados por pequenos períodos de tempo (12). Mesmo existindo comitês de monitoramento de segurança dos dados, esse aspecto não está adequadamente resolvido, pois o objetivo desses comitês se limita a avaliar a segurança dos participantes durante o andamento do estudo, e não após o seu encerramento (13, 14).

No Brasil, outra questão importante, que muitas vezes dificulta, ou até mesmo impede, a eficácia do proposto no item IV.1.m da Resolução 251/97, é o fato de a maioria dos estudos com novas drogas ser patrocinada por uma indústria farmacêutica. O patrocinador apresenta o projeto para o pesquisador, que o submete ao comitê de ética em pesquisa da instituição. Após obter a aprovação, o projeto é executado, na maioria das vezes, nessa mesma instituição. Quando o estudo é encerrado, é feita uma contabilização completa da droga fornecida (1, 2). Dessa forma, o pesquisador e a instituição perdem o acesso à droga que estava sendo investigada, ou seja: se a indústria não fornecer a nova droga, o pesquisador e a instituição onde o projeto se realizou não têm condições de garantir o acesso ao medicamento. Uma estratégia utilizada pela indústria para minimizar esse problema é a realização de projetos de extensão de

uso da droga após o término do estudo farmacológico original, oferecendo, dessa forma, a possibilidade de os participantes continuarem a receber a droga por um determinado período de tempo. Esse tipo de proposta deve ser encaminhado formalmente aos comitês de ética em pesquisa para avaliação (5).

Em dezembro de 2006, a FDA colocou em discussão pública uma proposta para que sejam cobrados dos participantes de projetos de pesquisa e programas de extensão os custos, atualmente cobertos pelo patrocinador, das drogas utilizadas (15). A cobrança pelo uso de drogas ainda experimentais é expressamente proibida desde 1987 (16). Essa proposta de modificação nas regras básicas de condução de projetos de pesquisa poderá ter grande repercussão em outros países, e não apenas nos Estados Unidos. Os estudos com drogas experimentais sempre foram reconhecidos como sendo parte de uma política de investimento em pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas (17). Se as drogas experimentais forem comercializadas, será possível antecipar a recuperação do custo da pesquisa através dos lucros obtidos com essa comercialização, pois esses produtos têm a proteção do mecanismo de patentes, que foi instituído justamente nesse sentido (18, 19). Essa nova abordagem transforma a pesquisa em mais uma fonte de receitas. A participação de seres humanos em projetos de pesquisa na área farmacológica sempre se baseou na justificativa humanitária (14) de agregar conhecimentos que possibilitem melhorar a qualidade da vida das pessoas, em especial dos portadores de doenças ou outras condições de saúde que gerem sofrimento (20). Cobrar dos participantes pelas drogas utilizadas em pesquisa contraria essa justificativa, pois o interesse econômico das empresas passa a prevalecer sobre os interesses da sociedade.

Os participantes de projetos de pesquisa não têm uma relação de consumo com a empresa farmacêutica. Eles são recrutados para participar da pesquisa, ou seja, o interesse primário pela pesquisa é do patrocinador. Essa

situação é ainda mais grave no caso dos estudos com mascaramento, nos quais existe uma comparação da droga experimental com uma droga padrão ou com placebo. Se a cobrança das drogas nesse tipo de estudos ocorresse, a preservação de tal mascaramento ficaria inviabilizada. Se de fato houver uma cobrança pelo uso de drogas experimentais, deverão ser revistos a questão da vulnerabilidade dos participantes, as formas de realização das pesquisas e, especialmente, o processo de obtenção do consentimento informado (21).

### ACESSO ASSISTENCIAL A DROGAS AINDA EXPERIMENTAIS

O acesso assistencial a drogas ainda experimentais já tem regulamentação em diversos países, como o Canadá (22), os Estados Unidos (6), a Austrália (23), a União Européia (24) e o Brasil (7). No Canadá, um programa de acesso especial existe desde o final dos anos 1960, permitindo inclusive a utilização de produtos veterinários em seres humanos (22).

Em 1987, nos Estados Unidos, a FDA criou um mecanismo que possibilitou aos pacientes gravemente doentes que não têm outra opção de tratamento o acesso a drogas ainda experimentais, ou seja, ainda não aprovadas para uso assistencial (6). A denominação "acesso expandido", de acordo com as normas da FDA, inclui o uso compassivo individual, o acesso paralelo a fármacos utilizados em projetos de pesquisa e o tratamento assistencial com drogas novas ainda em investigação (*investigational new drugs, treatment IND*) (6). Entretanto, a FDA estabelece que o uso compassivo deve ser aprovado individualmente para cada caso, diferentemente do acesso expandido propriamente dito, que é um programa com inclusão por demanda dos médicos diretamente aos patrocinadores.

Em dezembro de 2006, a FDA colocou em discussão pública uma proposta para atualizar a regulamentação que rege o acesso a drogas experimen-

tais. Essa proposta estabelece três diferentes níveis de acesso (6):

- acesso individual para pacientes com doenças graves e sem tratamento disponível, acesso em estados de calamidade pública ou acesso paralelo de um paciente a um projeto de pesquisa. Nessas três possibilidades, a solicitação é feita de forma individual e personalizada. Da mesma forma, a autorização é específica para cada paciente em particular;
- acesso para pequenos grupos de pacientes, com critérios de inclusão específicos e delimitados. A autorização é dada para uso em um número determinado de pacientes, cuja seleção ocorrerá após a aprovação. Essa possibilidade visa a reduzir a necessidade de encaminhamento de solicitações e aprovações individuais;
- acesso expandido propriamente dito, através de um projeto que se propõe a utilizar a droga em questão em um grande número de pacientes. Essa modalidade visa a disponibilizar uma nova droga, ainda não aprovada, mas com eficácia já demonstrada, durante a fase de avaliação de sua liberação para uso assistencial.

Para permitir o acesso assistencial a uma droga ainda em estágio de investigação, as novas regras propostas pela FDA (6) estabelecem três critérios: 1) demonstração da necessidade do uso dessa droga e ausência de outro tratamento capaz de ser utilizado nesses pacientes; 2) demonstração dos benefícios potenciais que justifiquem o risco de danos associados à intervenção; e 3) demonstração de que os programas de acesso expandido não interferirão na realização de pesquisas clínicas em curso ou planejadas e de que os dados obtidos nesses programas não serão utilizados para pressionar a liberação da droga para uso assistencial.

Quanto ao critério 2, benefícios potenciais que justifiquem o risco de danos, mesmo com poucos dados, é possível estabelecer uma relação dano/benefício para o uso assistencial de uma droga ainda em investigação,

com base em resultados já obtidos em pesquisas pré-clínicas e clínicas. Essas informações podem auxiliar na caracterização da droga em termos da segurança e da eficácia associadas. O benefício potencial pode ser também avaliado de acordo com o estado de saúde atual do paciente, verificando-se a gravidade da doença ou a existência de risco de morte associado. O tipo de solicitação, de acordo com o número de pessoas que serão tratadas, demandará maior ou menor volume de informações, de acordo com a gravidade dos pacientes. Uma solicitação de uso compassivo individual poderá basear-se apenas em dados de estudos pré-clínicos (25) e de fase 1. Quando o risco de vida é iminente, essa solicitação poderá ser baseada nas informações apenas de estudos pré-clínicos e nos mecanismos de ação da droga. As solicitações para uso em grupos de pacientes deverão estar baseadas em dados obtidos em estudos de fase 2, desde que também haja risco de vida iminente. Os programas de acesso expandido propriamente dito, que são propostos para um grande número de pacientes, mas sem que haja uma caracterização individual prévia de cada um dos beneficiários, dependerão de dados de estudos de fase 3 para que sejam liberados. Com relação ao último critério, é importante ressaltar que, em muitos estudos de revisão sobre a indicação de novas drogas, os resultados obtidos em programas de acesso expandido são agregados aos gerados em projetos de pesquisa clínica, em diferentes fases (26–29).

Uma importante alteração, também em discussão, é a possibilidade de o fabricante cobrar os gastos decorrentes da utilização da droga. De acordo com essa proposta, quando a droga for utilizada em paralelo a um projeto de pesquisa, apenas os custos de desenvolvimento da droga poderão ser cobrados. Quando o uso for assistencial, sem pesquisa associada, poderão ser acrescidos os custos administrativos decorrentes do fornecimento da mesma (15). Uma característica importante a ser observada em todos os tipos de acesso assistencial a drogas ainda

experimentais é o monitoramento e a comunicação de eventos adversos que ocorrem nos pacientes que utilizaram esses fármacos (30).

### Uso compassivo por um único paciente

A solicitação para uso compassivo de uma droga ainda experimental por um único paciente deve ser entendida como uma medida extrema na ausência de qualquer tratamento eficaz para a condição de saúde dessa pessoa. No Brasil, essa situação foi inicialmente regulamentada pela Resolução CNS 01/88 (31), posteriormente revogada pela Resolução CNS 196/96 (32). Atualmente, esse assunto é tratado pela Resolução 251/97, que detalhou os procedimentos de pesquisa com novas drogas. O item VI.2.c (8) explicita que “nos casos de pesquisas envolvendo situações para as quais não há tratamento consagrado”, o produto ou droga poderão ser liberados em caráter de emergência, desde que a decisão seja aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e ratificada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pela ANVISA.

Nos Estados Unidos, a solicitação para uso compassivo por um único paciente se inicia pelo contato do médico desse paciente com o fornecedor. Caso haja concordância em fornecer a droga, o médico deve encaminhar à FDA a solicitação, que deverá conter uma série de informações básicas que permitam avaliar a real necessidade desse uso compassivo individual. Essas informações incluem um breve histórico clínico do paciente, com o diagnóstico, a situação atual da doença, a resposta prévia a outras terapias e uma justificativa para o tratamento proposto. O médico deverá caracterizar que o seu paciente está em situação de risco de vida iminente, ou seja, que a morte poderá ocorrer em alguns meses ou que poderá ocorrer de forma prematura se o paciente não for tratado rapidamente (6). Além disso, deve ser encaminhada uma proposta de plano terapêutico, incluindo a dose, a via de administração, a duração pla-

nejada e o monitoramento previsto. O nome do fabricante, o *curriculum vitae* do médico assistente, o compromisso de obter o consentimento informado do paciente e a aprovação por parte do comitê de ética em pesquisa também devem ser submetidos (6). Os revisores da FDA avaliam a proposta e podem entrar em contato com o fornecedor para verificar a adequação do uso, dose, duração e outras questões relacionadas à droga. Caso seja aprovada a solicitação, a FDA emite uma autorização de uso compassivo individual e personalizada, solicitando ao médico assistente que obtenha o consentimento informado do paciente e a aprovação do comitê de ética em pesquisa local. Esse processo de avaliação pode ser realizado de forma rápida devido ao caráter emergencial da situação. Uma vez aprovado o uso compassivo, o médico deverá encaminhar um relato dos resultados obtidos e dos eventos adversos relativos ao tratamento. Caso haja necessidade de prolongar o tratamento, deverá ser buscada uma fonte de financiamento para monitorar a evolução do paciente (6). A fonte de financiamento para o monitoramento de segurança do paciente não está claramente estabelecida; poderia ser o próprio sistema de saúde pública ou os seguros de saúde, pois, vale relembrar, o uso compassivo individual é considerado como uma prática assistencial, e não uma atividade de pesquisa. Uma possibilidade seria o estabelecimento de um fundo específico para esse tipo de atividade. Como em toda e qualquer situação assistencial, o médico assume plenamente a responsabilidade pelo uso da droga experimental nessas circunstâncias. Essa utilização, desde que adequadamente justificada e autorizada por todas as instâncias envolvidas, não pode ser entendida como sendo imprudência por parte do médico, mas sim uma situação de excepcionalidade terapêutica.

No Canadá, um exemplo de processo de solicitação para uso compassivo para um único paciente é o proposto pela *University of Western Ontario*, que, além das informações descritas para a FDA, solicita ainda

um comentário sobre a vulnerabilidade do paciente, com caracterização da idade ou capacidade, isto é, se é uma criança, um paciente comatoso ou um paciente incapaz de tomar decisões no seu melhor interesse. Nessas situações, o médico assistente deve informar quem irá tomar as decisões, se os pais, responsáveis legais ou outras pessoas com capacidade legal para tal. Da mesma forma, o médico deverá indicar se já existe um documento (folha informativa) com as informações necessárias para o entendimento da situação que possa ser repassado à pessoa que irá autorizar o uso da droga. Em caso afirmativo, o médico deve encaminhar uma cópia do mesmo; caso contrário, deverá informar que medidas serão utilizadas para que a pessoa que irá tomar a decisão receba informações adequadas (33).

### Acesso individual em estados de calamidade

O acesso individual a drogas ainda não liberadas também pode ocorrer em estados de calamidade. Cabe ressaltar que essa possibilidade não é uma liberação genérica, mas sim uma solicitação com base em uma justificativa personalizada. Nos Estados Unidos, é possível solicitar uma autorização para uso compassivo individual em situações onde haja uma situação emergencial indiscutível ou um estado de emergência ou calamidade declarado por uma autoridade competente, inclusive risco de ataque com agentes biológicos, químicos, radioativos ou nucleares a populações civis ou às forças militares. Nessas situações, é possível utilizar drogas não autorizadas em pacientes individuais ou, ainda, utilizar medicações já liberadas em indicações diferentes daquelas que foram aprovadas para a droga em questão (*off label*). O médico deverá solicitar à FDA o uso emergencial do fármaco para cada paciente individualmente. A FDA encaminhará a autorização de fornecimento diretamente ao fabricante da droga, como forma de reduzir o tempo entre a solicitação e o início do tratamento (34).

### Acesso individual paralelo em projeto de pesquisa

Alguns pacientes podem não preencher integralmente os critérios de inclusão em um dado estudo com uma nova droga, mas podem ter um potencial benefício em utilizá-la (35). Essa situação gera um conflito ético para os pesquisadores, pela impossibilidade de poder oferecer uma alternativa, mesmo que ainda experimental, de tratamento a esses pacientes (36). Um fator que pode acarretar esse tipo de situação é a impossibilidade por parte do paciente de se deslocar até o centro de pesquisas onde o estudo está sendo realizado.

Nos Estados Unidos, essa situação requer a aprovação do patrocinador e do pesquisador responsável pelo tratamento. Esse uso excepcional, também denominado de acesso paralelo, requer a autorização da agência reguladora (FDA), com base nas justificativas para essa exceção e em um breve relato individual do paciente em particular. O processo deve utilizar um termo de consentimento adequado a essa situação peculiar de acesso a uma droga em investigação, com a aprovação do comitê de ética em pesquisa da própria instituição (6).

Receber a droga que está sendo objeto de um estudo clínico sem preencher todos os critérios de inclusão previstos não constitui, nesta situação, uma violação de protocolo, pois foi devidamente autorizada de forma prévia e justificada. Em algumas descrições de estudos clínicos, existem relatos de acesso paralelo (35, 37). As informações obtidas com esses pacientes não devem ser incluídas na análise dos dados da pesquisa em si, salvo os relatos de eventos adversos, com as devidas explicações sobre a forma peculiar como a droga estava sendo utilizada.

### Uso compassivo por pequenos grupos

Se houver várias solicitações de acesso individual a uma mesma droga, o comitê de ética em pesquisa

ou a agência reguladora poderão sugerir ou solicitar ao patrocinador que encaminhe uma proposta de programa de acesso a pequenos grupos. Essa nova maneira de acesso permitirá que uma droga ainda experimental ou que tenha sido retirada do mercado (38) seja disponibilizada para um número reduzido de pacientes. A solicitação será feita de forma genérica e não personalizada, por um patrocinador que oferece essa possibilidade aos médicos que possuam pacientes nessas condições. No uso compassivo individual, ao contrário, a solicitação é feita pelo médico assistente especificamente para um determinado paciente, com a colaboração do fabricante ou fornecedor.

A necessidade de acesso por parte de pequenos grupos pode ser justificada por três motivos: a) a droga não está sendo investigada devido à raridade da doença ou condição, o que impede a realização de um estudo clínico, ou por ser considerada uma droga comumente de uso ilícito (39); b) a droga está sendo investigada, mas existem vários pacientes impossibilitados de participar por não preencherem os critérios de inclusão, especialmente devido ao tipo de doença e estágio da doença que está sendo estudada, ou pela impossibilidade geográfica, ou ainda porque a fase de recrutamento já foi encerrada; e c) a droga está aprovada, mas não está sendo comercializada, ou possui o mesmo princípio ativo de outras drogas que não foram aprovadas (40) ou que estão em falta no mercado.

Os patrocinadores serão responsáveis pelo monitoramento dos médicos que solicitam esse tipo de acesso a drogas para uso em seus pacientes. A rigor, essa nova proposta apenas regula situações que ocorrem atualmente. Já existem relatos desse tipo de situação na literatura científica desde o início da década de 1990 (41).

### PROGRAMAS DE ACESSO EXPANDIDO

Os programas de acesso expandido são propostos por patrocinadores,

sendo muitas vezes caracterizados como ações de ajuda humanitária. O objetivo primário desses programas é possibilitar o acesso a uma nova droga ainda experimental com boas possibilidades de ser autorizada para comercialização por um grande número de pessoas portadoras de uma doença grave, ou em risco de morte, que não tenham uma boa alternativa de tratamento disponível. Uma finalidade secundária seria a de gerar informações adicionais sobre a droga, especialmente sobre a sua segurança.

Os programas de acesso expandido somente podem ocorrer se estiverem sendo desenvolvidos estudos clínicos bem controlados ou quando todos os projetos, em suas diferentes fases, já tiverem sido completados. Deve haver evidências de que a droga possa ser efetiva para pacientes com situação semelhante a dos que irão ter acesso pelo programa. A droga não pode expor os pacientes a riscos não razoáveis, dada a provável gravidade da doença a ser tratada. Os programas de acesso expandido identificam nominalmente cada um dos pacientes que serão tratados, podendo receber a denominação de *named-patient compassionate supply*, ou seja, fornecimento compassivo a pacientes identificados (42).

As indústrias podem liberar determinados tratamentos farmacológicos através de um programa de acesso expandido. Devido ao grande número de possíveis candidatos, já houve casos em que a distribuição desses tratamentos teve de ser realizada por meio de sorteio entre os pacientes que preencheram os critérios estabelecidos (43, 44). Em uma dessas situações, 1 400 pacientes disputaram o acesso a apenas três tratamentos disponíveis (45). Essa situação de alocação de recursos escassos por sorteio entre pessoas que se habilitam por ter uma necessidade não pode ser equiparada a um procedimento de randomização de amostra, pois este visa a obter a validade externa, isto é, garantir que a amostra seja representativa.

Vale lembrar que nos programas de acesso expandido podem ser apenas incluídos pacientes não elegíveis para os ensaios clínicos em andamento,

como forma de evitar uma alteração no recrutamento dos participantes, especialmente no que se refere à questão da representatividade. A possibilidade de participar de um ensaio clínico randomizado, no qual uma das alternativas é receber a nova droga, ou entrar em um programa de acesso expandido, onde o uso da droga é uma certeza, poderia acarretar um importante viés de seleção.

No Brasil, o acesso expandido foi regulamentado pela Resolução RDC 26/99 da Diretoria Colegiada da ANVISA. O artigo 1º dessa resolução restringe os programas de acesso expandido a “produtos com estudos de fase 3 em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem e com programa de acesso expandido aprovado no país de origem, ou com registro do produto no país de origem”. Contudo, o regulamento técnico anexado a essa resolução, em seu artigo 2, item IV, abre a possibilidade para exceções, caracterizando que o patrocinador pode comprovar que existem programas de acesso expandido semelhantes no país de origem, ou que o produto já está registrado no país de origem. O patrocinador pode, ainda, apresentar uma justificativa para a inexistência desses documentos (7). Esta mesma Resolução estabelece os procedimentos necessários para a utilização assistencial dos produtos ainda não disponíveis no mercado brasileiro. O médico deve solicitar ao patrocinador a utilização da droga especificamente para um paciente sob seus cuidados, justificando o uso através de um laudo médico. O patrocinador deverá monitorar o uso do mesmo, especialmente no que se refere aos eventos adversos. Os pacientes documentam o seu consentimento para participar do programa de acesso expandido através de um termo de informação e adesão (7). Esse documento é, na realidade, um termo de consentimento semelhante ao que é utilizado habitualmente em pesquisa e assistência, só que recebendo uma denominação diferente. No Brasil, os programas de acesso expandido são encaminhados à ANVISA, que os encaminha à CONEP para aprovação de seus aspectos éticos. Os comitês de

ética em pesquisa das instituições não têm qualquer papel previsto nesse processo (7).

As diferentes normas nacionais variam quanto ao tempo de fornecimento das drogas nos programas de acesso expandido. No Brasil é estabelecido o compromisso do patrocinador de fornecer o produto por período não inferior a 1 ano em caso de doenças crônicas e pelo período necessário para o tratamento completo no caso de tratamento de duração definida (7). Na Europa existe a obrigatoriedade de fornecimento até que o produto seja lançado comercialmente (24).

No Brasil, assim como ainda ocorre nos Estados Unidos atualmente, o fornecimento da droga experimental não deve ter ônus para o paciente (7). De acordo com as novas regras que estão sendo propostas nos Estados Unidos, os pacientes poderão ter de pagar para participar de um programa desse tipo (15).

Os resultados obtidos em programas de acesso expandido têm sido publicados como séries de casos (46–50), estudos de caso-controle (51), estudos de casos incidentes (52), coortes (53) ou como quase-experimentos, devido à ausência de randomização dos participantes que recebem a intervenção (54–69). Alguns quase-experimentos foram classificados como estudos de fase 2/3 (69), e outro como de fase 4 (57). Um deles foi apresentado como estudo multicêntrico de grande porte, com mais de 5 000 participantes (64). Alguns desses estudos mesclavam amostras de pacientes adultos e pediátricos (68, 70). A ambigüidade dessas classificações, ora considerando os programas como relatos observacionais, ora como estudos de intervenção, é produto da falta de compreensão e da caracterização inadequada da real finalidade desse tipo de uso de uma nova droga. Alguns projetos de pesquisa de fase 3b foram submetidos à avaliação por comitês de ética em pesquisa como sendo programas de acesso expandido. Esse enquadramento equivocado pode acarretar riscos adicionais aos participantes, devido às diferenças entre ambas as propostas, especialmente no que se re-

fere ao monitoramento, ao acompanhamento de segurança e ao tratamento dos dados.

Pode ocorrer confusão na diferenciação entre programas de acesso expandido e projetos de extensão de uso de uma droga utilizada em um projeto de pesquisa. Um projeto de extensão de uso de droga é a continuação de uma pesquisa já existente, visando a ampliar o período de uso dessa droga pelo mesmo grupo de pessoas que já vinha utilizando o fármaco durante a investigação. O programa de acesso expandido é uma proposta que extrapola o âmbito da pesquisa para permitir que outros pacientes com necessidades assistenciais tenham acesso a uma droga de uso ainda restrito.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os desafios propostos pelas atividades de pesquisa e assistência envolvendo novas drogas são muitos, e têm demandado reflexões sobre a sua adequação em várias instituições no mundo (71). Entretanto, vários pontos ainda exigem reflexão no âmbito do acesso a drogas experimentais, tais como:

- o estabelecimento de critérios mínimos de qualificação dos pesquisadores para realizarem projetos envolvendo novas drogas em suas diferentes fases, detalhando o que preconiza a Resolução CNS 196/96, item III.3.h (32);
- o estabelecimento de programas de credenciamento dos centros de pes-

quisa, de forma a caracterizar que esses centros possuem a competência necessária para todas as fases da pesquisa, uma providência prevista, mas não detalhada, na Resolução CNS 196/96, item III.3.h (32). A experiência dos programas vigentes de acreditação hospitalar poderia ser utilizada;

- a capacitação dos membros dos comitês de avaliação de projetos, sejam os comitês de ética em pesquisa locais ou a CONEP, que deveria contemplar um nivelamento mínimo de conhecimentos sobre os aspectos metodológicos, regulatórios e éticos envolvidos na pesquisa de novas drogas (72);
- as relações entre pesquisadores e patrocinadores, que devem ser cada vez mais explícitas, no sentido de esclarecer aspectos importantes relacionados a autoria e publicação de artigos, propriedade dos dados de pesquisa gerados, propriedade intelectual e eventual participação nos benefícios econômicos gerados pela nova droga (19);
- as relações entre pesquisadores e participantes da pesquisa, que devem cada vez mais se basear no compartilhamento de informações e na confiança recíproca (21);
- o estabelecimento de políticas para as agências reguladoras, como a ANVISA, no sentido de demandar aos centros de pesquisa projetos para avaliar novas doses ou indicações para drogas já disponibilizadas no mercado (73);
- o esclarecimento de todos os envolvidos quanto às diferenças entre

os projetos de extensão de uso de novas drogas e os programas de acesso expandido, evitando confusões entre assistência e pesquisa (7, 9);

- a definição de critérios para uso compassivo individual de drogas experimentais no Brasil, que foi caracterizado na Resolução CNS 01/88, posteriormente revogada (31);
- a caracterização da inadequação da cobrança pelo uso de drogas em projetos de pesquisa e da possibilidade desse tipo de proposta para programas de acesso expandido (15).

Apesar dos desafios éticos, legais e operacionais, o uso assistencial de drogas ainda experimentais tem um importante papel no atendimento de demandas de saúde da sociedade e das pessoas individualmente. O importante é preservar a sua adequação através de justificativas que visem ao bem individual e coletivo. A evolução do conhecimento através da pesquisa tecnocientífica assumiu uma velocidade e uma difusão tal que essas situações precisam ser consideradas e enfrentadas por todos os segmentos que podem solicitar, prescrever, avaliar ou autorizar o uso assistencial de novas drogas.

**Agradecimentos.** A Gilson Esteves e a Esmeralda Kieffer pelo apoio da Casa do Lago na elaboração deste artigo e aos revisores pelas sugestões que aprimoraram o texto final.

## REFERÊNCIAS

1. Guidance for industry. E6. Good clinical practice: Consolidated guidance. Rockville, Maryland: FDA; 1996. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/959fnl.pdf>. Acessado em janeiro de 2008.
2. Grupo Mercado Comum (Mercosul). Boas práticas clínicas. Mercosul; 1996. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/bpcmerco.htm>. Acessado em janeiro de 2008.
3. Mross K, Marz W. Klinische Studien: Fundament einer Evidenz-basierten Onkologie — Bestandsaufnahme und Zukunft im Zeitalter des Internet. *Onkologie*. 2001;24(Suppl 1): 24-34.
4. Thompson L. Experimental treatments? Unapproved but not always unavailable. *FDA Consumer Magazine*. 2000;34(1). Disponível em: [http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100\\_exp.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100_exp.html). Acessado em janeiro de 2008.
5. Mello NK, Mendelson JH, Lukas SE, Gastfriend DR, Teoh SK, Holman BL. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: clinical and preclinical studies. *Harv Rev Psychiatry*. 1993;1(3):168-83.
6. Estados Unidos, Food and Drug Administration. Expanded access to investigational drugs for treatment use. *Fed Reg*. 2006;71(240): 75147-68.
7. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no. 26 de 17 de dezembro de 1999. São Paulo: ANVISA; 1999. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/>

- resol/26\_99rdc.htm. Acessado em janeiro de 2008.
8. Drive for drugs leads to baby clinical trials. *Nature*. 2006;440(7083):406-7.
  9. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 251/97. Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 1997. Brasília: Ministério da Saúde; 1997. Pp. 21117. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/conselho/resol97/res25197.htm>. Acessado em janeiro de 2008.
  10. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2006.
  11. Judge decides drug company not required to give experimental drug [in the news]. *Professional Ethics Rep*. 2005;XVIII(2). Disponível em: <http://www.aaas.org/spp/sfrl/per/per41.htm#news>. Acessado em janeiro de 2008.
  12. Fialuridina. Folha de São Paulo. 1995 29/10/1995;Sect. 2.
  13. Estados Unidos, National Institutes of Health. Glossary of clinical trials terms. Bethesda: NIH; 2006. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary>. Acessado em janeiro de 2008.
  14. World Medical Association. Declaração de Helsinki. Helsinki: WMA; 1964. Disponível em: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Acessado em janeiro de 2008.
  15. Estados Unidos, Food and Drug Administration. Charging for investigational drugs. *Fed Reg*. 2006;71(240):75168-81. Disponível em: <http://www.epa.gov/EPA-IMPACT/2006/December/Day-14/i9685.htm>. Acessado em janeiro de 2008.
  16. Estados Unidos, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, title 21, volume 5 [revised as of April 1, 2007]. 21CFR312.7. Part 312 — Investigational new drug application. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=312.7>. Acessado em janeiro de 2008.
  17. Mund VA. *The return on investment of the innovative pharmaceutical firm*. Em: Cooper JA, editor. *The economics of drug innovation*. Washington: American University; 1969. Pp. 96-125.
  18. Ismail F. The Doha declaration on TRIPS and public health and negotiation in the WTO on paragraph 6 — why PhRMA needs to join the consensus. *J Intellectual Property*. 2003;6(3):393-402.
  19. Rott P. The Doha declaration - good news for public health? *Intellectual Property Quart*. 2003(1):285-311.
  20. Jonas H. *Ética, medicina e técnica*. Lisboa: Vega; 1994.
  21. Goldim JR. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. *Rev AMRIGS*. 2002;46(3,4):109-16.
  22. Canadian Legal Information Institute [site da Internet]. Food and Drug Regulations. PART C: Drugs. Division 8: Sale of new drug for emergency treatment. Disponível em: <http://www.canlii.org/ca/regu/crc870/>. Acessado em dezembro de 2007.
  23. Australian government. Access to unapproved therapeutic goods via the special access scheme. Canberra: Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration; 2004. Disponível em: <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/unapproved/sas.pdf>. Acessado em janeiro de 2008.
  24. Europa. Community procedures for the authorisation and follow-up of medicines for human and veterinary use. Directive 2001/83/EC. JO L; 2001. Pp. 67.
  25. Gayraud V, Picard-Hagen N, Viguie C, Laroute V, Andreoletti O, Toutain PL. A possible pharmacological explanation for quinacrine failure to treat prion diseases: pharmacokinetic investigations in a ovine model of scrapie. *Br J Pharmacol*. 2005;144(3):386-93.
  26. Short MA, Schlichting D, Qualy RL. From bench to bedside: a review of the clinical trial development plan of drotrecogin alfa (activated). *Curr Med Res Opin*. 2006;22(12):2525-40.
  27. Howell A. Pure oestrogen antagonists for the treatment of advanced breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(3):689-706.
  28. Barlesi F, Tchouhadjian C, Doddoli C, Villani P, Greillier L, Kleisbauer JP, et al. Gefitinib (ZD1839, Iressa) in non-small-cell lung cancer: a review of clinical trials from a daily practice perspective. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(3):385-93.
  29. Dagan R, Arguedas A, Schaad UB. Potential role of fluoroquinolone therapy in childhood otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):390-8.
  30. Leyland-Jones B, Davies BR, Clagett-Carr K, Shoemaker D, Macfarlane D, Fortner C, et al. Patient treatment on a compassionate basis: documentation of high adverse drug reaction rate. *Ann Oncol*. 1992;3(1):59-62.
  31. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 01/88. Normas de pesquisa em saúde. Diário Oficial da União 1988. Brasília: Ministério da Saúde; 1988.
  32. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 196/96. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União; 1996. Pp. 21082-5.
  33. University of Western Ontario. Guideline UWO 2-G-010. Requests for REB approval of compassionate or emergency release of study drugs or treatment. London, Ontario: The Office of Research Ethics; 2006. Disponível em: <http://www.uwo.ca/research/ethics/med/2G010%20GUIDELINE%20Compassionate%20&%20Emergency%20Release%20Sep%202006.pdf>. Acessado em janeiro de 2008.
  34. Estados Unidos, Food and Drug Administration. Emergency use of an investigational new drug (IND). *Fed Reg*. 2006;69(66):17927. Disponível em: <http://69.20.19.211/cber/rules/emerguseind.htm>. Acessado em janeiro de 2008.
  35. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230-8.
  36. Levine RJ. AIDS treatment drugs: clinical trials and compassionate use. *AIDS Public Policy J*. 1987;2(2):6-8.
  37. Vogel CL, East DR, Voigt W, Thomsen S. Response to tamoxifen in estrogen receptor-poor metastatic breast cancer. *Cancer*. 1987;60(6):1184-9.
  38. Hsu C, Chen CN, Chen LT, Wu CY, Yang PM, Lai MY, et al. Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2003;65(3):242-9.
  39. Flach AJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002;100:215-22; discussion 222-4.
  40. Szalavitz M. RU-486. Anti-choice extremists block HIV drug research. *Notes Undergr*. 1999(39):1, 3-4, 7.
  41. Visani G, Tosi P, Gamberi B, Cenacchi A, Mazzanti P, Stabilini C, et al. Accelerated hemopoietic recovery after chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in hematological malignancies using recombinant GM-CSF: preliminary results obtained in 14 cases. *Haematologica*. 1990;75(6):551-4.
  42. Clive S, Gardiner J, Leonard RC. Miltefosine as a topical treatment for cutaneous metastases in breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;44 Suppl:S29-30.
  43. Merck announces compassionate-treatment lottery for Crixivan. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 1995;1(6):38.
  44. Protease inhibitor: Roche lottery deadline July 21. *AIDS Treat News*. 1995;(226):4-5.
  45. Ryan DP, Penson RT, Ahmed S, Chabner BA, Lynch TJ Jr. Reality testing in cancer treatment: the phase I trial of endostatin. *Oncologist*. 1999;4(6):501-8.
  46. Steger GG, Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevela U, et al. Fulvestrant ('Faslodex') in pre-treated patients with advanced breast cancer: a single-centre experience. *Eur J Cancer*. 2005;41(17):2655-61.
  47. Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: the United States experience. *Semin Hematol*. 2001;38(4 Suppl 10):13-21.
  48. Liu CJ, Lai MY, Lee PH, Chou NK, Chu SH, Chen PJ, et al. Lamivudine treatment for hepatitis B reactivation in HBsAg carriers after organ transplantation: a 4-year experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(9):1001-8.
  49. Bensmaine MA, Marty M, de Gramont A, Brienza S, Levi F, Ducreux M, et al. Factors predicting efficacy of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) +/- folinic acid in a compassionate-use cohort of 481 5-FU-resistant advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2001;85(4):509-17.
  50. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol*. 2000;111(4):1122-9.
  51. Carver PL, Whang E, VandenBussche HL, Kauffman CA, Malani PN. Risk factors for arthralgias or myalgias associated with quinupristin-dalfopristin therapy. *Pharmacotherapy*. 2003;23(2):159-64.
  52. Hann HW, Fontana RJ, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, et al. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Transpl*. 2003;9(1):49-56.



53. Wit FW; Dutch HIV-treating physicians. Experience with nevirapine in previously treated HIV-1-infected individuals. *Antivir Ther.* 2000;5(4):257–66.
54. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(1):126–33.
55. Stengel D, Gorzer E, Schintler M, Legat FJ, Amann W, Pieber T, et al. Second-line treatment of limb-threatening diabetic foot infections with intravenous fosfomycin. *J Chemother.* 2005;17(5):527–35.
56. Aurer I, Radman I, Nemet D, Zupancic-Salek S, Bogdanic V, Mrcsic M, et al. Gemcitabine in the treatment of relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Onkologie.* 2005;28(11):567–71.
57. Shin HY, Kang HJ, Park ES, Choi HS, Ahn HS, Kim SY, et al. Recombinant urate oxidase (Rasburicase) for the treatment of hyperuricemia in pediatric patients with hematologic malignancies: Results of a compassionate prospective multicenter study in Korea. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(4):439–45.
58. LaRocca RV, Glisson SD, Hargis JB, Kosfeld RE, Leaton KE, Hicks RM, et al. Compassionate-use oxaliplatin with bolus 5-fluorouracil/leucovorin in heavily pretreated patients with advanced colorectal cancer. *South Med J.* 2004;97(9):831–5.
59. Mu XL, Li LY, Zhang XT, Wang SL, Wang MZ. Evaluation of safety and efficacy of gefitinib ('iressa', zd1839) as monotherapy in a series of Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer: experience from a compassionate-use programme. *BMC Cancer.* 2004;4:51.
60. Kartsonis NA, Saah A, Lipka CJ, Taylor A, Sable CA. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate-use study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(5):878–81.
61. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection.* 2004;32(1):8–14.
62. Chang SM, Theodosopoulos P, Lamborn K, Malec M, Rabbitt J, Page M, et al. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma. *Cancer.* 2004;100(3):605–11.
63. El-Khoury J, Fishman JA. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in solid organ transplant recipients: report of a multicenter compassionate-use trial. *Transpl Infect Dis.* 2003;5(3):121–5.
64. Ramanathan RK, Clark JW, Kemeny NE, Lenz HJ, Gococo KO, Haller DG, et al. Safety and toxicity analysis of oxaliplatin combined with fluorouracil or as a single agent in patients with previously treated advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2904–11.
65. Menten J, Desmedt M, Lossignol D, Mullie A. Longitudinal follow-up of TTS-fentanyl use in patients with cancer-related pain: results of a compassionate-use study with special focus on elderly patients. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(8):488–98.
66. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis.* 2003;36(2):159–68.
67. Bellmunt J, Cos J, Cleries R, Perez M, Ribas A, Eres N, et al. Feasibility trial of methotrexate-paclitaxel as a second line therapy in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest.* 2002;20(5-6):673–85.
68. Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia.* 2001;15(10):1505–9.
69. Meunier F, Prentice HG, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome): safety data from a phase II/III clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 1991;28 Suppl B:83–91.
70. Ball SE, Tchernia G, Wranne L, Bastion Y, Bekassy NA, Bordigoni P, et al. Is there a role for interleukin-3 in Diamond-Blackfan anaemia? Results of a European multicentre study. *Br J Haematol.* 1995;91(2):313–8.
71. Boischevalier B. Objectives of the Inserm Ethics Committee (ERMES) [site da Internet]. Disponível em: <http://www.inserm.fr/en/inserm/organisation/comites/ermes/>. Acessado em 13 de dezembro 2006.
72. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Bioethics committees at work: procedures and policies. Paris: UNESCO; 2005.
73. Estados Unidos, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Sec. 312.85 Phase 4 studies. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=312.85>. Acessado em janeiro de 2008.

Manuscrito recebido em 30 de abril de 2007. Aceito em versão revisada em 20 de agosto de 2007.

## ABSTRACT

### Therapeutic uses of investigational drugs: research extension, compassionate use, and expanded access

#### Key words

This article describes the methodological, regulatory, and ethical aspects of the different therapeutic uses of investigational drugs—research extension, compassionate use, and expanded access. Worldwide, the principle challenges of this kind of treatment are: setting minimum quality standards for researchers, as well as institutions, so that projects can include drugs at various stages of development; training of evaluation and assessment committees on the methodological, regulatory, and ethical aspects of new drug research; clearly outlining the relationship between researchers and funding organizations and between researchers and study participants; and understanding the opposition to the recent proposal to enable drug manufacturers to charge for drugs used in research studies.

Ethics committees, research; drugs, investigational; ethics, research; research financing, Brazil.