

22. Uso emergencial, acesso expandido, uso compassivo e off label de medicamentos

François Noël, junho 2021

(Revisado pela Dra. Claudia Garcia Serpa Osório de Castro, ENSP-FIOCRUZ)

Confrontadas com a pandemia de Covid-19, várias agências reguladoras de medicamentos implantaram novos conceitos de programas de acesso rápido, aceitando excepcionalidade de uso de medicamentos mesmo na ausência das provas usuais de comprovação de eficácia usadas para obtenção do registro. Em meio a acaloradas discussões sobre o uso de medicamentos “fora da bula” (*off label*), deparamo-nos com os termos uso emergencial, uso compassivo ou acesso expandido, que merecem ser aprofundados já que são termos pouco conhecidos do nosso meio e que existem algumas diferenças entre agências reguladoras de diferentes países.

O conceito de acesso do paciente a tratamentos experimentais antes de qualquer aprovação por agência reguladora foi regulamentado pela primeira vez pela FDA, em 1987, em função da crise provocada pelo surgimento da AIDS, permitindo tratar mais de 4000 pacientes com zidovudina (AZT), pelo menos seis meses antes de seu registro definitivo (Young *e cols.*, 1988).

Nos Estados Unidos da América, a FDA autorizou o uso de vários fármacos para tratamento da Covid-19 usando-se do [programa de uso emergencial](#) (Rizk *e cols.*, 2021). A mais famosa autorização se deu para cloroquina e hidroxicloroquina, em 28/03/2020, sendo depois revogada em 15/06/2020, mas ocorreu também para remdesivir e para a associação de carizivimabe e imdevimabe, por exemplo. Nota-se que o uso emergencial de medicamentos é previsto para situações de emergências sanitárias devido a ameaças causadas por doenças infecciosas ou por outras causas como agente químico, biológico ou radiológico. Nestes casos, o uso do medicamento passa imediatamente a fazer parte da prática médica, podendo ser prescrito por qualquer médico, desde que haja um termo de consentimento assinado pelo paciente, sem mesmo haver necessidade de existir algum pedido de ensaio clínico para o referido medicamento.

No Brasil, um programa semelhante foi adotado para a Covid-19, com a publicação da [RDC N^o. 475 de 10 de março de 2021](#), que estabeleceu os procedimentos para [autorização temporária](#) de uso emergencial de medicamentos e vacinas, [a pedido da empresa farmacêutica](#). É neste contexto que foram aprovados o remdesivir, a associação dos anticorpos monoclonais casirivimabe e imdevimabe e, mais recentemente, da associação banlanivimabe e etesevimabe.

Nota-se que a FDA possui [outro programa](#) para viabilizar o acesso de pacientes a medicamento sem registro, mesmo fora de qualquer emergência sanitária. Este procedimento, chamado de **acesso expandido**, é mais burocrático, limitado e exigente. De fato, ele é [reservado a médicos qualificados e registrados](#) em determinados locais e

há necessidade de existir alguma autorização para início de ensaios clínicos, entre outros aspectos. Na realidade, este procedimento foi concebido para atender pacientes em situação de risco de vida ou com doença grave para a qual não há alternativas terapêuticas, e que não podem participar dos estudos clínicos com o medicamento experimental (Rizk e cols., 2021). Vale notar que a agência reguladora europeia (EMA) possui [programa semelhante](#), sob a denominação de uso compassivo, termo às vezes usado também pela FDA.

Por outro lado, no Brasil, a Anvisa diferencia estes dois termos de acordo com a [Resolução RDC nº 38 de 12 de agosto de 2013](#) (alterada pela [RDC nº 311 de 10 de outubro de 2019](#)) que define dois programas, com características um pouco diferentes:

- O programa de **Acesso Expandido** permite a *“disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados”*. Este programa permite atender pacientes que não puderam entrar no ensaio clínico por falta de acesso ou por não atenderem aos critérios de inclusão e/ou exclusão e para os quais o acesso ao tratamento é julgado necessário por um médico.

- O Programa de **Uso Compassivo** visa a *“disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país.”* Portanto a principal diferença é que neste programa, a anuência da Anvisa é pessoal e intransferível e que não se limita a medicamentos que já estejam em fase clínica avançada (fase 3), desde que os dados clínicos iniciais observados sejam promissores.

Para ambos os programas, a Anvisa avalia os seguintes critérios para dar sua anuência: gravidade e estágio da doença, ausência de alternativa terapêutica satisfatória no país, gravidade do quadro clínico e presença de comorbidades, e relação risco benefício do uso do medicamento solicitado.

Vale a pena chamar a atenção sobre a tendência atual de considerar que os programas de acesso expandido são fontes de dados do mundo real (“real-world data”), outro termo que está sendo muito usado agora na avaliação da efetividade, e não mais eficácia ([vide matéria 5 deste glossário](#)), inclusive para as vacinas de Covid-19 (Polak e cols., 2020). De fato, dados provenientes de programas de acesso expandido são cada vez mais aceitos como evidências por agências reguladoras quando não é possível obter dados em ensaios clínicos padrões, tipo ECCR ([vide matéria 17 deste](#)

[glossário](#)). Tal situação ocorre principalmente em casos de doenças raras e condição médica não atendida pela oferta terapêutica atual. Polak e colaboradores (2020) fizeram um estudo sistemático do papel de tais dados oriundo de programas de acesso expandido sobre o processo de aprovação regulatória na FDA e EMA. Foi observado que 39 aprovações contaram com este tipo de dados para consolidar o perfil de eficácia de um tratamento. Em quatro casos, estes dados constituíram mesmo a única fonte de evidência de eficácia clínica (Polak e cols., 2020).

Por outro lado, o que seria o **uso off label** de um medicamento?

Nos Estados Unidos da América, o [termo off-label](#) é usado comumente no sentido de “uso não aprovado de medicamento aprovado pela FDA”. Segundo [nota técnica da Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos da Anvisa](#), se diz que o uso de um medicamento é *off label* quando é indicado para um uso que não consta da bula do medicamento devidamente registrado pela agência reguladora do país. Desta forma, o uso *off label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto ou ilegal, como destacado por Meadows & Hollowell (2008) que argumentam que não há necessidade do médico informar o paciente de que sua prescrição é *off label*, muito menos pedir ao paciente para assinar um termo de consentimento. Em certos casos, o uso *off label* pode ser racional e apropriado por representar tratamento amplamente reportado na literatura médica. De fato, segundo referência de 1994 mencionada por estes autores, 40 a 60% de todos os medicamentos prescritos eram para uso *off label*, pelo menos nos Estados Unidos da América na época considerada. Por outro lado, é importante destacar que tal uso é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico e levar o médico a responder a um processo caso um paciente o processar. Nota-se que neste caso, o médico não precisa solicitar autorização à agência reguladora, nem à empresa farmacêutica, já que o medicamento é disponibilizado comercialmente para o(s) uso(s) que consta(m) na bula. Tal situação pode ocorrer quando um médico acredite que um determinado medicamento possa ter benefício para o seu paciente baseado em evidências preliminares ou por analogia com outra doença, por exemplo, como ocorreu durante a pandemia de Covid-19, justificadamente, num primeiro momento.

Referências

Anvisa - resolução - RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, disponível em: HTTPS://BVSMS.SAUDE.GOV.BR/BVS/SAUDELEGIS/ANVISA/2013/RDC0038_12_08_2013.HTML

Anvisa - resolução - RDC nº 311, de 10 de outubro de 2019, disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=16/10/2019&jornal=515&pagina=105>

EMA – Compassionate use, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>

FDA – Emergency use authorization, disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>

FDA – Expanded access, disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>

FDA- disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>,

Meadows WA, Hollowell BD. 'Off-label' drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *Int. J. Impot. Res.* 20:, 135–144, 2008.

Polak TB, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Expanded Access as a source of real-world data: An overview of FDA and EMA approvals. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 86: 1819–1826, 2020.

Rizk JG, Forthal D., Kalantar-Zade, Mehr MR, Lavi CJ, Rizk Y, Pfeiffer JP, Lewin J. C. Expanded Access Programs, compassionate drug use, and Emergency Use Authorizations during the COVID-19 pandemic. *Drug Discov. Today* 26(2): 593–603, 2021.

Young FE, Norris JA, Levitt JA, Nightingale SL. The FDA's new procedures for the use of investigational drugs in treatment. *J. Am. Med. Assoc.* 259: 2267-2270, 1988.