



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Efficacy Guideline ICH E1:

**The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions**

www.ich.org

Apresentação: Biól. Andréia Rocha



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)**

- Reúne as autoridades regulatórias e indústria farmacêutica da Europa, Japão e EUA para discutir aspectos científicos e técnicos do registro de medicamentos.
- Criada em 1990, a ICH evoluiu gradualmente para responder ao aspecto cada vez mais global do desenvolvimento de medicamentos, a fim de que os benefícios da harmonização internacional possam ser percebidos em todo o mundo.
- Sua missão é alcançar uma maior harmonização para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados da maneira mais custo-eficiente.



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

### PRODUÇÕES DA ICH : MedDRA

- **MedDRA** (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) é uma terminologia médica padronizada rica e altamente específica desenvolvida pela ICH para facilitar o compartilhamento de informações sobre regulamentações internacionais para produtos médicos utilizados por seres humanos.

- É utilizado para o registro, documentação e monitoramento de segurança de produtos médicos, tanto antes como depois de um produto ser autorizado para a venda.



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

### PRODUÇÕES DA ICH : CTD

- **CTD** (*Common Technical Document*) é um formato padronizado que reúne todas as informações de Qualidade, Segurança e Eficácia e que revolucionou os processos de revisão regulatória, levando à submissão eletrônica harmonizada que, por sua vez, possibilitou a implementação de boas práticas de revisão.

- Em julho de 2003, o CTD tornou-se o formato obrigatório para *New Drug Applications* (NDAs) na UE e no Japão e a escolha de formato fortemente recomendada para NDAs submetidas ao FDA.



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**PRODUÇÕES DA ICH : ESTRI**

- **ESTRI** (*Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information*) tem como objetivo facilitar a comunicação eletrônica internacional, através da recomendação de normas eletrônicas para a transferência de informações regulatórias, satisfazendo as exigências das empresas farmacêuticas e autoridades regulatórias.

- Estas recomendações não são submetidas às etapas do processo formal da ICH, a fim de permitir a flexibilidade para mudança conforme a ciência e as tecnologias evoluem.

- Ex.: *Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports; Electronic Common Technical Document (eCTD)*



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**PRODUÇÕES DA ICH : Consideration Documents**

- **Consideration Documents** são documentos desenvolvidos por grupos de discussão (*Gene Therapy Discussion Group* e *ICH & Women Discussion Group*) e relatam considerações científicas específicas e não necessitam do processo de aprovação formal da ICH, mas exigem discussão e aprovação pelo Comitê Diretivo da ICH.

Ex. de documentos:

- *Oncolytic Viruses, September 2009;*
- *Sex-related Considerations in the Conduct of Clinical Trials, June 2009.*



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**PRODUÇÕES DA ICH : ICH Guidelines**

- Divididas em 04 categorias:

**Quality Guidelines:** incluem marcos fundamentais, tais como a realização de estudos de estabilidade; definição dos limiares relevantes para testes de impurezas e uma abordagem mais flexível para a qualidade farmacêutica baseada na gestão de risco das Good Manufacturing Practice (GMP)

**Safety Guidelines:** conjunto abrangente de diretrizes para descobrir potenciais riscos como carcinogenicidade, genotoxicidade e reprotoxicidade. Um avanço recente tem sido uma estratégia de ensaios não-clínicos para avaliar a tendência de prolongação do intervalo QT (duração total da atividade elétrica ventricular): a causa mais importante de retiradas de drogas nos últimos anos.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Efficacy Guidelines:** se preocupa com o desenho, condução, segurança e relatórios dos ensaios clínicos. Abrange também novos tipos de medicamentos derivados de processos biotecnológicos e da utilização de técnicas de farmacogenética/genômica para produção de medicamentos.

- Clinical Safety E1 - E2F
- Clinical Study Reports E3
- Dose-Response Studies E4
- Ethnic Factors E5
- Good Clinical Practice E6
- Clinical Trials E7 - E11
- Clinical Evaluation by Therapeutic Category E12
- Clinical Evaluation E14
- Pharmacogenomics E15 - E16
- Cross-cutting Topics



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Clinical Safety E1 - E2F
  - E1: The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions

Step 4 - 27 October 1994

- Desenvolvida pelo *Expert Working Group* da ICH;
- Recomendada para aprovação dos órgãos regulatórios da União Européia, Japão e EUA.

**OBJETIVO:** apresentar um conjunto de princípios aceitos para a avaliação da segurança de medicamentos destinados ao tratamento a longo prazo (uso crônico ou uso repetido intermitente por mais de 6 meses) de doenças não-fatais.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- A avaliação da segurança durante o desenvolvimento clínico da droga é esperado para caracterizar e quantificar o perfil de segurança de um fármaco durante um período de tempo razoável, consistente com o uso a longo prazo pretendido da medicação.
- Assim, a duração da exposição ao fármaco e a sua relação com o tempo e magnitude da ocorrência de eventos adversos são considerações importantes na determinação do tamanho da base de dados necessária para atingir essas metas.
- É útil fazer a distinção entre dados clínicos sobre Eventos Adversos de medicamentos (Adverse Drug Events - ADEs) derivados de estudos de curta duração da exposição e os dados de estudos de maior duração.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

*Em relação aos ADEs nos ensaios clínicos...*

- Espera-se que as **taxas de eventos de curta duração** (incidência cumulativa de 3 meses de cerca de 1%) serão bem caracterizadas.
- Eventos onde a **taxa de ocorrência varia durante um longo período de tempo** pode necessitar ser caracterizado em função da sua gravidade e importância para a avaliação do risco-benefício do medicamento.
- Não se espera que a avaliação da segurança durante o desenvolvimento clínico de um fármaco caracterize os **Eventos Adversos raros**, por exemplo, aqueles que ocorrem em menos de 1 em 1000 doentes.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- O **desenho** dos estudos clínicos pode influenciar significativamente a capacidade de realizar juízos de causalidade sobre as relações entre o medicamento e os eventos adversos.



- Um estudo **controlado por placebo** permite que a taxa de eventos adversos no grupo tratado com a droga seja comparada diretamente com a taxa de eventos de base na população de pacientes estudada.
- Apesar de um estudo com um **controle positivo/ativo** permitir uma comparação de taxas de eventos adversos entre o medicamento teste e o medicamento controle, nenhuma avaliação direta da taxa de eventos de base na população estudada pode ser realizada.
- Um **estudo que não tem grupo controle** concomitante torna mais difícil avaliar a relação de causalidade entre os eventos adversos observados e a droga teste.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**ACORDO GERAL**

1. A normativa regulatória harmonizada é de valor para a extensão e duração do tratamento necessários para fornecer a base de dados de segurança para os medicamentos destinados ao tratamento a longo prazo de condições não-fatais.  
Embora esta norma abrange muitas indicações e classes de drogas, há exceções.
2. Normativas regulatórias para a avaliação da segurança dos medicamentos devem basear-se na experiência prévia com a ocorrência e detecção de ADEs, considerações estatísticas de probabilidade de detecção das frequências específicas de ADEs e considerações práticas.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

3. As informações sobre a ocorrência de ADEs em relação à duração do tratamento para diferentes classes de medicamentos são incompletas e seria útil novas investigações.
4. As informações disponíveis sugerem que a maioria dos primeiros ADEs ocorrem e são mais frequentes nos primeiros meses do tratamento.

Deste modo, o número de pacientes tratados durante 6 meses nos níveis de dosagem planejados para a utilização clínica deve ser adequado para caracterizar o padrão de ADEs ao longo do tempo...



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

... para isto, o coorte de indivíduos expostos deve ser grande o suficiente para observar se os eventos que ocorrem com maior frequência aumentam ou diminuem ao longo do tempo, bem como para observar eventos com um razoável retardo de frequência (ex.: na faixa de 0,5% - 5%).

Normalmente, **300-600 pacientes** deve ser adequado.

**5.** Há uma preocupação que, embora provavelmente sejam incomuns, alguns ADEs possam aumentar em frequência ou gravidade com o tempo ou que alguns ADEs Graves podem ocorrer apenas após o tratamento por mais de 6 meses...

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

... por isso, alguns pacientes deverão ser tratados com o fármaco durante 12 meses.

Na falta de mais informação sobre a relação de ADEs para a duração do tratamento, a seleção de um número específico de pacientes para ser seguido por 01 ano é uma decisão baseada na probabilidade de detectar um certo nível de frequência de ADE e considerações práticas.

- É considerado como aceitável incluir **100 pacientes** expostos por um mínimo de 01 ano como parte da base de dados de segurança;
- Os dados devem ser provenientes de estudos prospectivos apropriadamente desenhados para fornecer, pelo menos, um ano de exposição aos níveis de dosagem pretendidos para o uso clínico.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

Quando não é observado ADE Grave em um período de exposição de um ano, esse número de pacientes pode fornecer uma garantia razoável de que a verdadeira incidência cumulativa em um ano não é superior a 3%.

**6.** Prevê-se um número total de cerca de 1500 indivíduos tratados com o fármaco investigacional, incluindo a exposição de curto prazo.

O Japão aceita atualmente 500-1500 pacientes

- o potencial para um número menor de pacientes se deve à necessidade de vigilância pós-comercialização;
- o número efetivo para um medicamento específico está sendo determinado pelas informações disponíveis sobre o medicamento e sobre a classe do medicamento.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**7.** Existem algumas circunstâncias onde as normativas gerais harmonizadas para a avaliação da segurança clínica pode não ser aplicável:

**a.** Casos onde há a preocupação de que a droga irá causar desenvolvimento tardio de ADEs ou causar ADEs que aumentem de severidade ou frequência ao longo do tempo exigiria uma base de dados de segurança maior e/ou a longo prazo:

- (1) Dados de estudos com animais;
- (2) informações clínicas de outros agentes com estruturas químicas relacionadas ou de uma classe farmacológica relacionada;
- (3) propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas conhecidas por estarem associados com tais ADEs.



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**b.** Situações em que existe a necessidade de quantificar a taxa de ocorrência de um ADE específico de baixa frequência exigirá uma maior base de dados de longo prazo.

Exemplos incluem situações onde um determinado ADE Grave está sendo identificado em medicamentos similares ou quando um evento grave que poderia representar alerta de evento é observado em ensaios clínicos iniciais.

**c.** Podem ser necessárias bases de dados de segurança maiores para tomar decisões de risco/benefício em situações onde o benefício do medicamento:

- (1) é pequeno (ex.: a melhora sintomática em condições médicas menos graves) ou;
- (2) será experimentado por apenas uma fração dos pacientes tratados (ex.: certas terapias preventivas administradas para populações saudáveis) ou;
- (3) é de magnitude incerta (ex.: a determinação da eficácia de um desfecho substituto).



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**d.** Em situações onde existe a preocupação de que uma droga possa aumentar uma taxa de fundo já significativa de morbidade ou mortalidade.

Os ensaios clínicos podem precisar ser desenhados com um número suficiente de pacientes para fornecer poder estatístico adequado para detectar os aumentos pré-especificados sobre a morbidade ou mortalidade da linha de base.

**e.** Em alguns casos, um número menor de pacientes pode ser aceitável, por exemplo, onde a população de tratamento pretendida é pequena.

- Espera-se que possam surgir exemplos adicionais;

- A base de dados clínicos necessária para testes de eficácia pode ser ocasionalmente maior ou pode necessitar maior observação do paciente do que a exigida por esta diretriz.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**B.** O registro para aprovação geralmente será possível com base nos dados de pacientes tratados durante 6 meses.

Nos EUA e Japão, os dados sobre os pacientes tratados por 12 meses devem ser submetidos logo que estiverem disponíveis e antes da aprovação, mas podem ser apresentados após a aprovação na UE.

Nos EUA, a submissão inicial para os **medicamentos prioritários** devem incluir os dados dos pacientes acompanhados por 12 meses.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Multidisciplinary Guidelines:** correspondem a temas transversais que não se enquadram exclusivamente em uma das categorias Qualidade, Segurança e Eficácia. Inclui MedDRA, CTD e ESTRI.

**Open Consultation**

- Através do *Open Consultation*, todos estão convidados a encaminhar comentários sobre propostas de diretrizes via *e-mail*, assim como perguntas e comentários sobre a implementação das Diretrizes da ICH.