

3^o ENCONTRO NACIONAL DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA & INOVAÇÃO BIOMÉDICA

21 MAIO | ISCTE LISBOA

AICIB | AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA



O VALOR DOS ENSAIOS CLÍNICOS PRAGMÁTICOS COLABORATIVOS

A Perspetiva da Administração/Gestão Hospitalar

Margarida Ferreira

Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal
Centro Clínico Académico de Lisboa, Lisboa, Portugal



● Breaking News



OMICRON
The Omicron COVID-19 variant was first reported in South Africa on 24 November 2021.



 @reallygreatsite

BREAKING NEWS

The Coronavirus pandemic is sweeping across the world. Coronavirus is very fast to evolve against the human body, several variants of the corona virus appear such as:



**STOP
COVID-19**

www.reallygreatsite.com



Organização Mundial da Saúde declara novo coronavírus uma pandemia BR



11 Março 2020 | Saúde

Decisão foi anunciada pelo diretor-geral da OMS, Tedros Ghebreyesus, em Genebra; mundo já tem mais de 118 mil infecções com 4.291 mortes, a maioria na China, onde a doença surgiu; covid-19 está presente agora em 114 países; é a primeira vez que uma pandemia é decretada devido a um coronavírus.



Em resposta a emergência de saúde pública

EXCLUSIVO CORONAVÍRUS

Hospitais portugueses avaliam medicamentos para a covid-19 em ensaio da OMS

Objectivo do ensaio *Solidarity Plus* é perceber se fármacos já aprovados podem ser usados para tratar os efeitos do coronavírus no organismo. Poderão participar doentes internados com covid-19 maiores de 18 anos.

Clara Barata

28 de Agosto de 2021, 7:14

Assine já



O ensaio clínico será realizado com doentes internados, não necessariamente em estado grave. MIGUEL MANSO/PÚBLICO/ARQUIVO

Portugal é um dos 52 países onde vai decorrer o ensaio clínico *Solidarity Plus* da Organização Mundial da Saúde (OMS), em que vai ser testado o potencial de três medicamentos já existentes como tratamentos para a covid-19. “Estamos neste momento a aguardar a chegada dos medicamentos à nossa farmácia, devem estar a chegar hoje ou amanhã, para podermos iniciar o ensaio”, explicou o director de Infeciologia do Hospital Curry Cabral, em Lisboa, Fernando Maltez, coordenador do estudo em Portugal.

Solidarity:

Ensaio clínico aleatorizado de fase III, pragmático de plataforma adaptativa para testar a Segurança e a Eficácia de opções terapêuticas em doentes adultos hospitalizados por COVID-19

➤ Med.Exp.

SOC do CIC +

1. Remdesivir (sem AIM em PT e globalmente)
2. Lopinavir/Ritonavir
3. Interferão (β1a) (+ Lopinavir, até 4 de jul)
4. Hidroxicloroquina (ou Cloroquina)

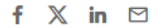
n

vs. SOC (braço de controlo)

Braços de tratamento descontinuados em 2020: hidroxicloroquina- 19 jun, lopinavir- 4 jul, interferão- 16 out



ORIGINAL ARTICLE



Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results

Author: WHO Solidarity Trial Consortium* [Author Info & Affiliations](#)

Published December 2, 2020 | N Engl J Med 2021;384:497-511 | DOI: 10.1056/NEJMoa2023184 | [VOL. 384 NO. 6](#)

Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses

WHO Solidarity Trial Consortium*

Summary

Background The Solidarity trial among COVID-19 inpatients has previously reported interim mortality analyses for four repurposed antiviral drugs. Lopinavir, hydroxychloroquine, and interferon (IFN)-β1a were discontinued for futility but randomisation to remdesivir continued. Here, we report the final results of Solidarity and meta-analyses of mortality in all relevant trials to date.



Lancet 2022; 399: 1941-53
Published Online
May 2, 2022
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0)

14.221 doentes hospitalizados aleatorizados

52 países

600 hospitais

2000 investigadores

Solidarity Solidarity PLUS



World Health Organization | Health Topics ▾ | Countries ▾ | Newsroom ▾ | Emergencies ▾

WHO's Solidarity clinical trial enters a new phase with three new candidate drugs

Solidarity PLUS trial for promising drugs will roll out in 52 countries, an unprecedented global collaboration for COVID-19 R&D

11 August 2021 | News release | Reading time: 2 min (622 words)

The World Health Organization (WHO) has announced the next phase in its Solidarity trial: Solidarity PLUS will enroll hospitalized patients to test three new drugs in hospitalized COVID-19 patients.

Med.Exp.

1.Artesunato

2.Imatinib

3.Infliximab

vs. SOC (braço de controlo)



Contexto



- Emergência de saúde pública



- Distanciamento social
- Isolamento e medidas de contenção da propagação do vírus

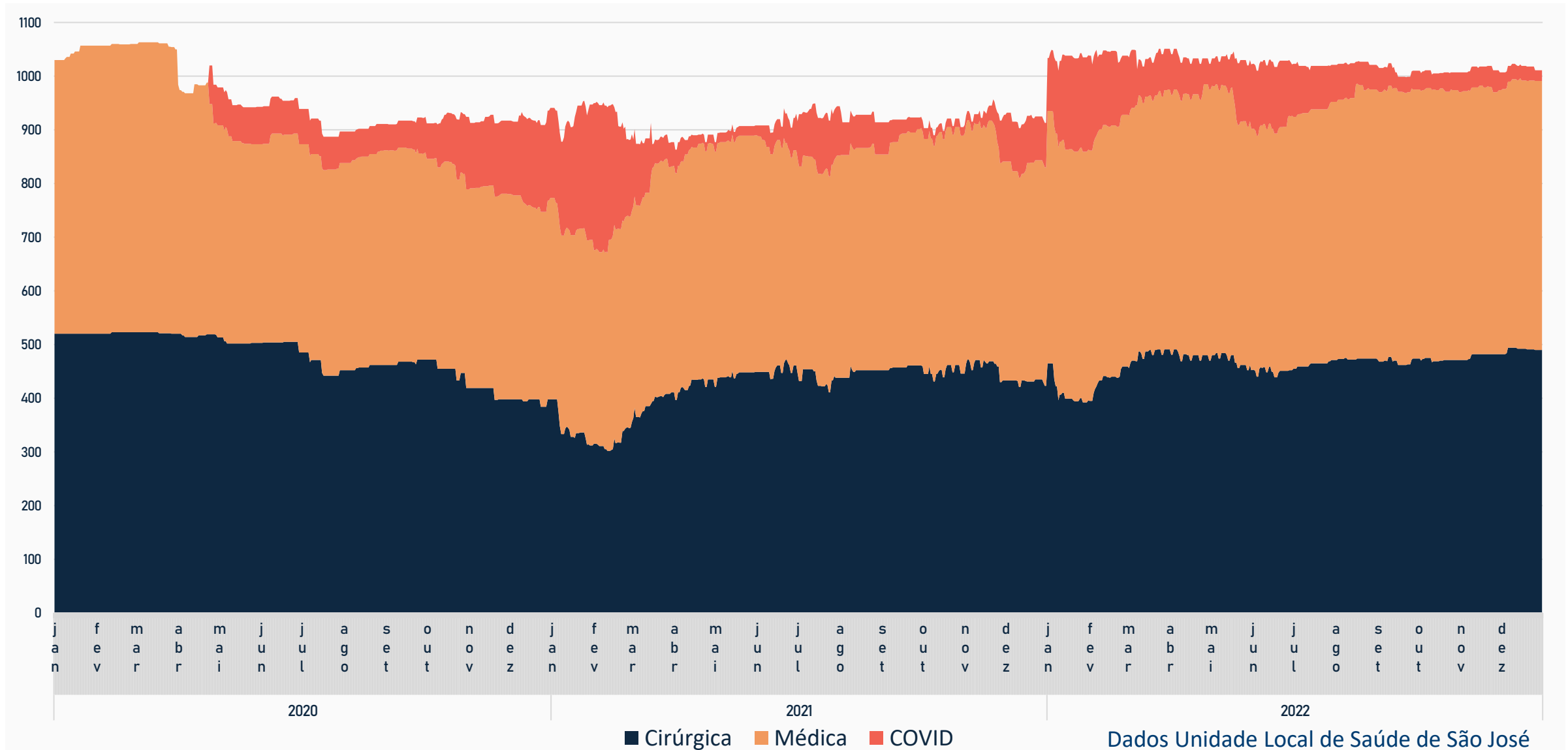


- Elevada mortalidade



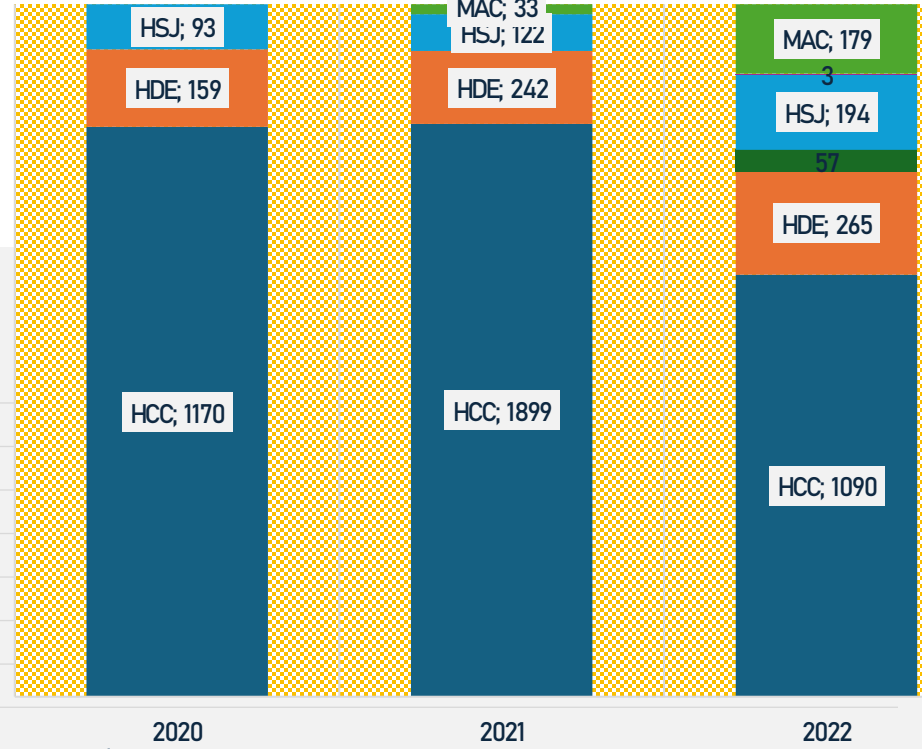
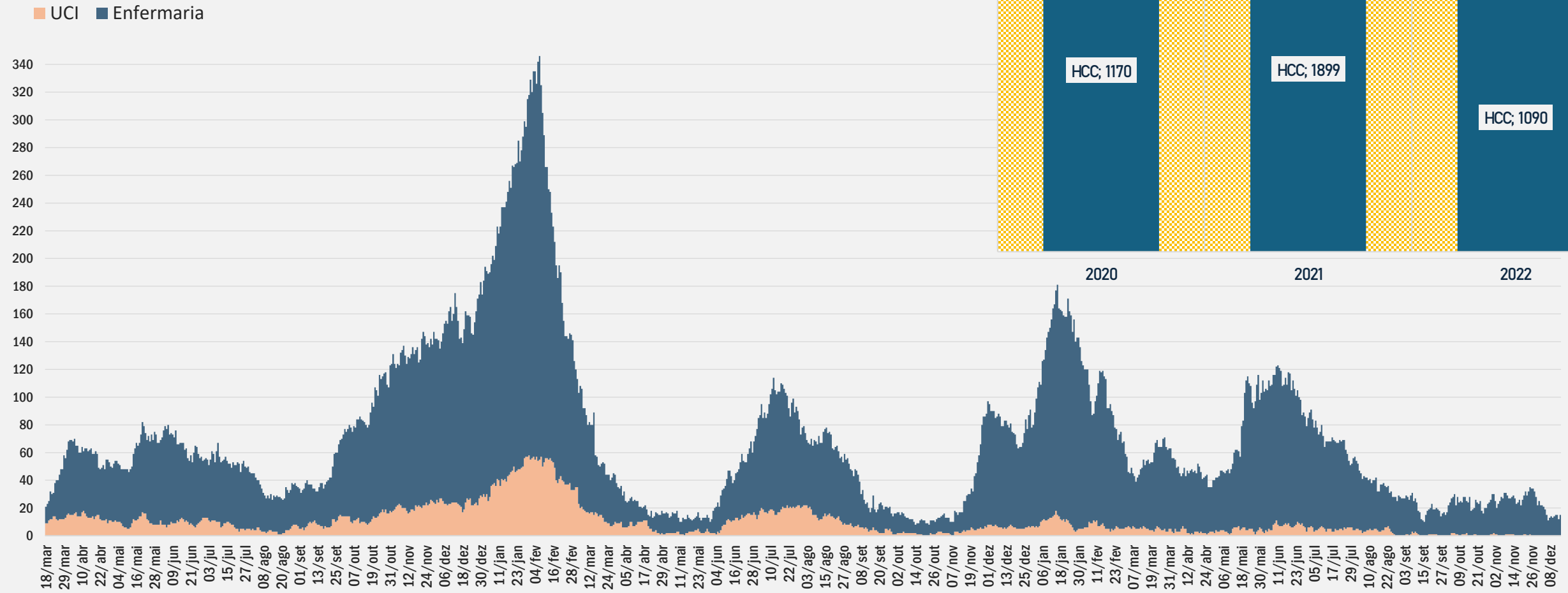
- Equipas em ambiente de elevada pressão, sobrecarga assistencial e exaustão
- Disrupção na prestação de cuidados

Evolução do número de camas de agudos (adultos): jan de 2020 a dez 2022



Doentes Internados COVID: mar 2020 a dez 2022

5506 episódios de internamento



Dados Unidade Local de Saúde de São José

Gestão de EC na pandemia



GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC

Version 4
04/02/2021

Key changes from v3 (27-04-2020): remote source data verification

- Meios alternativos de recolha dos eventos adversos, tais como: telefone, telemedicina

Segurança

Consentimento informado

- Consentimento verbal na presença de testemunha imparcial
- Participante e testemunha assinam e datam em formulários separados
- Em casos de incapacidade do participante dar consentimento devido à severidade da situação clínica ou menores, poderá o representante legal dar consentir
- Em situações agudas de emergência médica, em que o CI não pode ser obtido por parte do participante ou representante legal, o consentimento pode ser obtido mais tarde se permitido pela legislação local

Monitorização


Distribuição do ME
(aplica-se também a produtos não experimentais)

- Monitorização centralizada e revisão dos dados centralmente
- Atividades adicionais de monitorização "off-site": telefone, vídeo, e-mails, etc
- Verificação remota dos documentos fonte

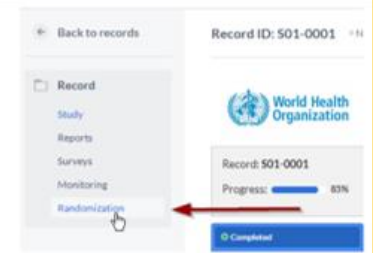
- Possibilidade de armazenamento e administração em casa do participante
- Fornecimento em maior quantidade ao participante
- Stock de segurança
- Transferência dos participantes para outro centro em caso de rutura de stock
- Entrega na casa do participante

Commission européenne/Europese Commissie, 1049 Bruxelles/Brussel, BELGIQUE/BELGIË - Tel. +32 22991111
Office: F101 08/082 - Tel. direct line +32 229-83630

Simplificação e desmaterialização- contexto pandémico e sobrecarga assistencial

- Sistema de randomização e de registo de dados da OMS: 
- Envio de email de Castor ECD para registo e acesso dos elementos da Equipa à Plataforma
- Formação remota para toda a Equipa nos procedimentos do ensaio- *delegation logs*
- Desmaterialização do *Investigador Master File*
- Procedimento para a obtenção do CI do participante
- Gestão dos ME: AICIB >>> OMS >>> ARS >>> Centro de ensaio
- Monitorização externa remota pela OMS

5. RANDOMIZE - Randomization

Number	Question	Answers
5.1	Available treatment strategies:	
5.2	If 'Any of the study medications contraindicated?' is equal to 'Yes' answer this question: Contraindicated medications:	<input type="checkbox"/> Artesunate <input type="checkbox"/> Infliximab <input type="checkbox"/> Imatinib
5.3	If 'Any of the study medications contraindicated?' is equal to 'Yes' answer this question: Check contraindicated medications: Warning shown if field's value is equal to No: 'WARNING: Contraindicated medications will be removed from the "Study Drugs" before proceeding with randomization.'	
5.4	Reconfirm the selected study medications are contraindicated	<input type="radio"/> Contraindicated <input type="radio"/> Not Contraindicated
<p><u>In the view of the doctor</u>, are any of the study medications contraindicated? For example because of patient characteristics, chronic liver or heart disease, or a known allergy.</p> <p>TO RANDOMIZE THE PATIENT, PROCEED TO THE RANDOMIZATION SECTION TO THE LEFT, SEE IMAGE BELOW</p>		
5.3.2	If 'Check contraindicated medications:' is equal to 'OK' answer this question: Click randomization in the top left	

Procedimentos normalizados- SOP

Cumprimento das Boas Práticas Clínicas/ Proteção dos doentes/ Geração de evidência suportada em dados credíveis

SOLIDARITY TRIAL PLUS
Standard Operating Procedures



SOLIDARITY TRIAL PLUS

World Health Organization

An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care

Standard Operating Procedures and Appendixes

Version 1.0
April 5, 2021

This SOPs are confidential to trial investigators. It should not be disclosed to others without permission from the WHO, except to seek the consent of collaborators or participants.

SOLIDARITY TRIAL PLUS
Standard Operating Procedures



Contents

SOP-1 APPROVAL OF HOSPITALS TO JOIN THE TRIAL AND ACCESS TRIAL DRUGS	3
SOP-2 ACCESS TO GLOBAL ENROLMENT AND RANDOMIZATION CENTER.....	4
SOP-3 INFORMED CONSENT FORM.....	5
SOP-4 PHARMACY MANUAL FOR ARTESUNATE.....	9
SOP-5 PHARMACY MANUAL FOR IMATINIB	11
SOP-6 PHARMACY MANUAL FOR INFLIXIMAB	13
SOP-7 REPORTING OF MAIN OUTCOMES WHILE A PATIENT IS IN HOSPITAL	16
SOP-8 REPORTING SAES AND SUSARS.....	17
SOP-9 REPORTING OF PROTOCOL DEVIATIONS AND VIOLATIONS	19
APPENDIX 1. GLOBAL DATA AND SAFETY MONITORING COMMITTEE	20
APPENDIX 2. SOLIDARITY TRIAL GOVERNANCE	21
APPENDIX 3. PROTOCOL AMENDMENT HISTORY	22

SOLIDARITY PLUS - version 1.0

Report Protocol Deviation Form

Step Note To File

Number	Question	Answers
.1	Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)
.2	From	<input type="text"/>
.3	Protocol ID	<input type="text"/>
.4	Subject	<input type="text"/>
.5	Description of issue	<input type="text"/>
.6	Action Taken	<input type="text"/>
.7	Reason for deviation	<input type="text"/>
.8	GCP issue?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
.9	Name (signed by)	<input type="text"/>
.10	Date (signed on)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)

Consentimento Informado do participante

Medidas de minimização: European Medicines Agency, “Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (CORONAVIRUS) Pandemic”, Version 4, 04/02/2021

- Participantes iletrados colocam a sua impressão digital no formulário de CI e testemunha imparcial presente tem de assinar e datar
- No caso do participante estar isolado, a testemunha letrada assina e data após consentimento oral do participante e este assina/data assim que possível após saída do isolamento
- Centro de ensaio: definição de um procedimento específico de gestão e arquivo dos formulários de CI (medidas de contenção/prevenção de contágio)

PARTE II: Certificado de consentimento

Hospital: _____ Cidade: _____
Região: _____ País: _____

Participante: Eu li a informação ou leram-me a informação. Eu pude colocar as perguntas que considere necessárias e as perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Eu consinto voluntariamente em participar neste estudo.	Testemunha Letrada (se o participante é iletrado): Eu testemunho que o folheto informativo foi lido com precisão. O participante pôde colocar as perguntas que considerou necessárias e obteve respostas satisfatórias. Confirmo que o participante deu o seu consentimento livremente.
Primeiro & último nome	Primeiro & último nome
Assinatura	Assinatura
Data	Data
Impressão digital (se iletrado *)	

*participantes iletrados colocam a sua impressão digital e uma testemunha letrada assina o formulário.

Consentimento Informado do participante

Segurança, proteção e confidencialidade dos dados pessoais (ENCRIPTAÇÃO)

World Health Organization
Record: 501-0002
Progress: 34%

ENTER NEW PATIENT
3. Confirm consent

The study website <https://www.who.int/COVID19> has printable patient information in local languages, inviting consent to join the study.
An electronic image of the signature page is kept, and printed information and original consent stays with the patient, isolated from study staff.

1 **Follow instructions as indicated**

2 **Continue providing information as required**

3 **As instructed, it is possible to upload Informed Consent photograph using either the upload option below or the QR code to upload from mobile phone**

4 **The uploading process will be indicated (4.1 and 4.2) and once it is completed, you will receive a confirmation (4.3).**

4. The uploading process will be indicated (4.1 and 4.2) and once it is completed, you will receive a confirmation (4.3).

Step 1 of 2: Upload file
100% of your file uploaded...
Cancel 4.1

Step 2 of 2: Encrypt and store file
Please wait while we are encrypting and storing your file... This generally takes less than a minute. 4.2

4.3 File IC example.pdf uploaded successfully.

b. Scan QR code to upload from mobile phone:

1. With the camera opened, point your mobile phone towards the QR code. Once it is scanned, you will be able to add the photo by clicking on 'browse'

10:44
Camera
data.castoredc.com
Informed Consent

1 **UPLOAD INFORMED CONSENT:**
image.jpg [2.88 MB] 1

2 **ATTENTION**
REMOVE FILES FROM YOUR DEVICE 2

3 **Do you need to upload additional files?**
Yes
No 3

4 **Finish survey** 4

10:45
Camera
data.castoredc.com
Informed Consent

1 **UPLOAD INFORMED CONSENT:**
image.jpg [2.88 MB]

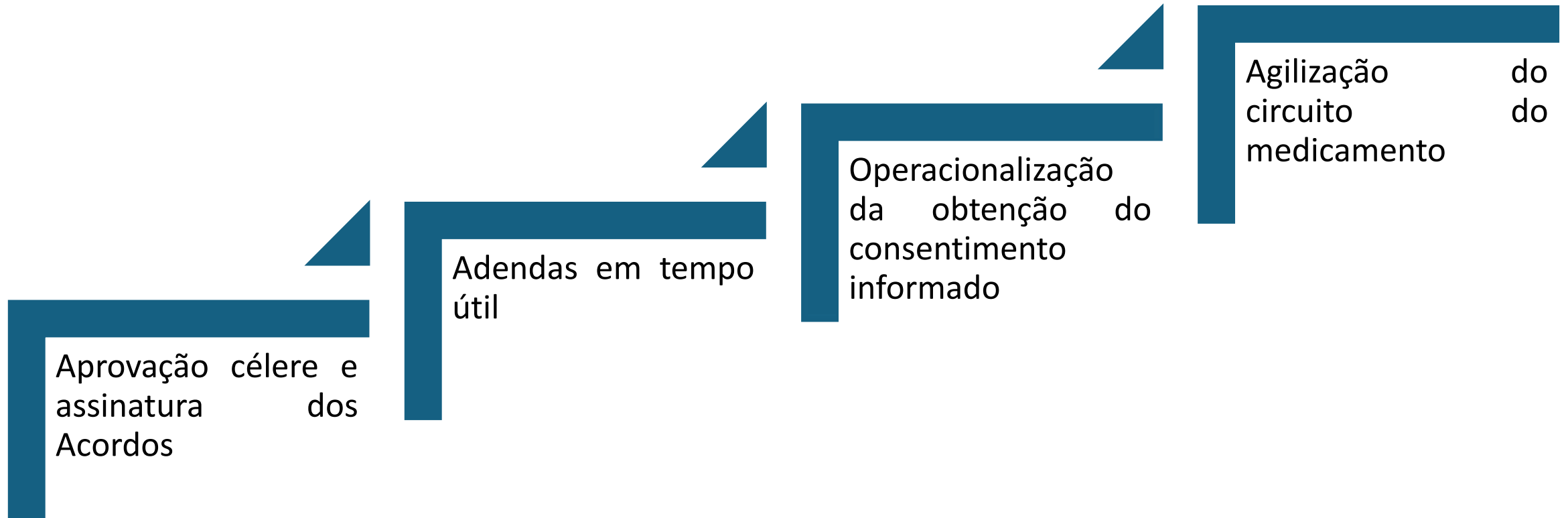
2 **ATTENTION**
REMOVE FILES FROM YOUR DEVICE

Confirm
Are you sure you completed all questions? After clicking Yes answers anymore.
Yes No

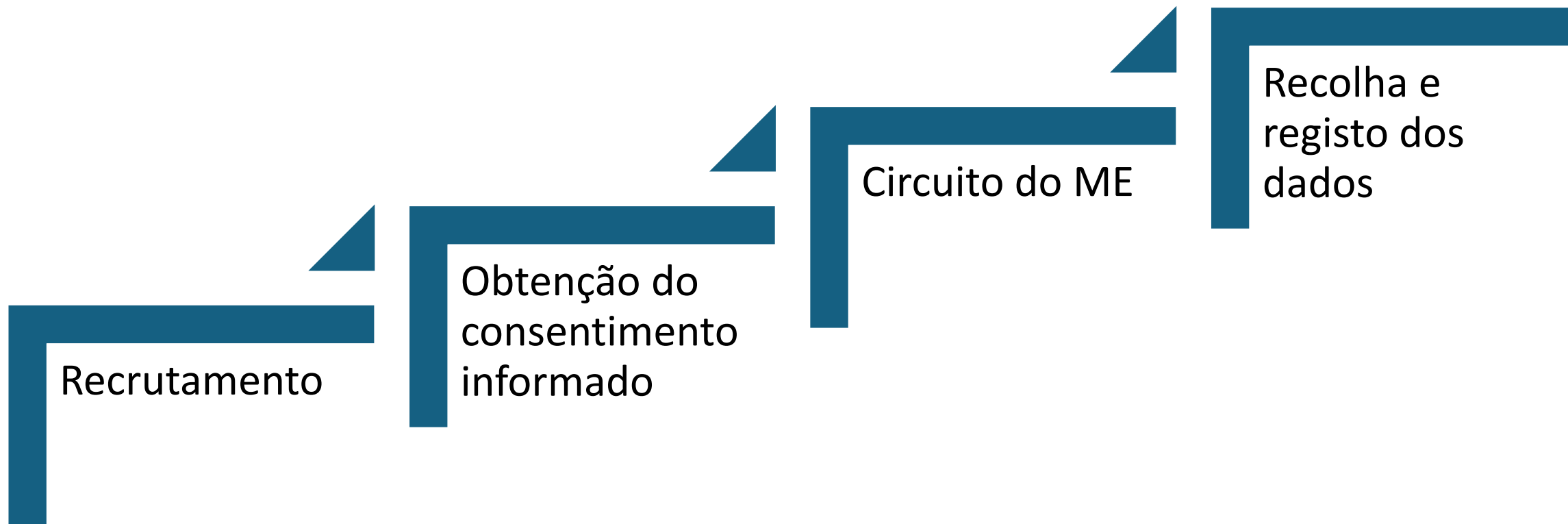
10:43
Camera
data.castoredc.com
Informed Consent

1 **UPLOAD INFORMED CONSENT:**
Browse... 1

Resposta dos CIC



Desafios logísticos e operacionais



O VALOR DOS ENSAIOS CLÍNICOS PRAGMÁTICOS COLABORATIVOS

- Avaliar em simultâneo vários tratamentos ao abrigo do mesmo Protocolo clínico
- Recrutar globalmente milhares de doentes
- Gerar evidência robusta dos benefícios e riscos de intervenções terapêuticas
- Demonstrar o valor do novo modelo metodológico
- Informação de suporte à decisão clínica e política
- Responder de forma robusta e rápida aos desafios impostos pela pandemia

O VALOR DOS ENSAIOS CLÍNICOS PRAGMÁTICOS COLABORATIVOS- con't

The time is now: role of pragmatic clinical trials in guiding response to global pandemics

Aws Almueh^{1,2} and Jacob Joseph^{1,3,4*}

Conclusion

It has been over 50 years since epidemiologists Daniel Schwartz and Joseph Lellouch described the emerging role of pragmatic clinical trials and their value in generating evidence readily applicable to real-world clinical settings [13]. Perhaps a “silver lining” of the COVID-19 pandemic is that it magnified the need for such trials and will push the scientific community closer to widespread adoption of PCTs. The rapid spread of COVID-19 is a reminder that we need a commensurately swift response in generating high-quality clinical evidence with rapid implementation. Pragmatic clinical trials are well-positioned to be at the forefront of this coordinated response.

Integrating Research into Community Practice
— Toward Increased Diversity in Clinical Trials

Janet Woodcock, M.D., Richardae Araujo, Pharm.D., Twyla Thompson, Pharm.D., and Gary A. Puckrein, Ph.D.

The time has come for stakeholders in the clinical research ecosystem — the biomedical industry, policymakers, government agencies, contract research organizations, and patient advocates — to support the development and long-term sustainability of an infrastructure that unites clinical research with clinical care.

**Muito obrigado pela vossa atenção.
Thank you for your time.**