



CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO
E BENCHMARKING

AICIB | AGÊNCIA DE
INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA
E INOVAÇÃO
BIOMÉDICA

1ª Ação CAPACITAR: Atualização de Boas Práticas Clínicas | 4 e 5 de julho

1



CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO
E BENCHMARKING

AICIB | AGÊNCIA DE
INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA
E INOVAÇÃO
BIOMÉDICA

**Gestão de Segurança do
Participante de Ensaio**

4 de julho 16:45-17:10


Francisco Pimentel / MD PhD
Scientific Director - BlueClinical

BlueClinical

1ª Ação CAPACITAR: Atualização de Boas Práticas Clínicas | 4 e 5 de julho

2

Agenda




1. Introdução
2. AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?
3. Relação causal
4. Processo de partilha de informação sobre segurança

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E PROMOCÃO BIOMÉDICA

3

1-Introdução



E6 (R2) – Good Clinical Practices

Princípios da ICH GCP

- **Os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio são as considerações mais importantes** e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

ICH HARMONISED GUIDELINE

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE
E6(R2)


Current Step 4 version
dated 9 November 2016

Boas Práticas Clínicas (BPC)
≠
Boas Práticas Médicas

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E PROMOCÃO BIOMÉDICA

4





1-Introdução


E6 (R2) – Good Clinical Practices

4. Investigador

- 4.1.1 Academicamente qualificado, treinado e com experiência.
- 4.2. Garantir que todas as pessoas delegadas no ensaio estão adequadamente informadas sobre o protocolo, o(s) medicamento(s) experimental e seus deveres e funções relativos ao ensaio.
- 4.3.1 É responsável por todas as decisões médicas relacionadas com o ensaio.
- 4.3.2 Garantir que cuidados médicos adequados sejam fornecidos ao participante para tratar qualquer evento adverso relacionado ao ensaio.

5





1-Introdução


Proteção dos doentes

Com base nos seguintes princípios fundamentais :

1. Aprovação do protocolo por uma comissão de ética independente
2. Consentimento informado do doente, antes de qualquer
3. Procedimento do estudo (adequados e não excessivos)
4. Cuidados médicos
5. Notificação da segurança
6. Respeito pela confidencialidade dos dados do doente

6



2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

Definições


Acontecimento adverso (AE)

- Qualquer manifestação clínica desfavorável, independentemente da existência de relação causal com a intervenção.
- Qualquer queixa por parte de um voluntário deve ser notificada à equipa clínica!


Reação adversa (RA)

- Qualquer manifestação nociva e indesejada registada a um medicamento, existindo uma possibilidade razoável de estabelecer uma relação causal entre o acontecimento e o medicamento experimental, com base na análise da informação disponível.

Conhecimento do perfil de segurança do ME é um processo contínuo




ACÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING



AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

7




2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?


Definições

Exemplos de de AE:

- Qualquer sinal/sintoma que ocorre durante o estudo ou relatado em tempo razoável após a última administração do medicamento.
- Quaisquer resultados anormais de testes laboratoriais ou outras avaliações de segurança consideradas clinicamente significativas pelo investigador.
 - As exceções incluem, mas não estão limitadas a:
 - resultados positivos em testes de drogas de abuso;
 - resultados positivos em testes de gravidez, a menos que haja suspeita de que o produto experimental em estudo possa ter interferido na eficácia do medicamento contraceptivo.
- Aumento na frequência/gravidade de uma condição pré-existente.
- Qualquer nova condição detectada/diagnosticada durante a condução do estudo, incluindo aquelas previamente presentes, mas desconhecidas até então.




ACÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING



AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

8





2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?


Definições - TEAES

TEAEs ...

... são definidos como AEs não presentes antes da primeira administração do produto experimental, ...
... ou EAs presentes antes da primeira administração do produto experimental que pioram após o sujeito receber a primeira dose do produto experimental.

9





2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

Definições - AESI

Efeitos Adveros de Particular Interesse / Adverse Events of Special Interest (AESI)

- Um evento do produto específico ou classe de produtos que um promotor pode querer monitorizar cuidadosamente.
- Pode ser SAE ou AE (por exemplo, perda de cabelo, perda do paladar, impotência)
- Podem incluir eventos que podem ser potenciais precursores ou pródromos para condições médicas mais graves em indivíduos suscetíveis.
- Tais eventos devem ser descritos nos protocolos ou emendas de protocolo:
 - devem ser providenciadas instruções fornecidas aos investigadores sobre como e quando devem ser relatados ao patrocinador.
- Usualmente existe um formulário específico para AESI

10

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

BlueClinical


Definições

Acontecimento adverso grave (SAE)

- Qualquer acontecimento ou reação adversa que se traduza:
 - na **morte** ou em **perigo devida** do participante,
 - na necessidade de **hospitalização** ou no prolongamento da hospitalização,
 - em deficiência ou em **incapacidade significativa ou duradoura**,
 - em **sofrimento fetal, morte fetal, em anomalia ou em malformação congénita**,
 - ou que seja considerada **cl clinicamente relevante** pelo investigador.
- Investigador notifica imediatamente o promotor (no prazo de 24h).

Sério ≠ Grave

- Gravidade ou toxicidade refere-se à intensidade de um evento (e.g. ligeiro, moderado ou grave)
- A seriedade de um evento refere-se à definição reguladora de Eventos Adversos Sérios (SAE) e impõe procedimentos especiais de notificação



CAPACITAR | ACÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGENCIA DE INVESTIGACAO CLINICA E INOVACAO BIOMEDICA

11

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

BlueClinical

Definições - De AE para SUSAR

De AE para SUSAR

```

graph TD
    AE["... Evento Adverso / Adverse Event (AE)"] -- "Grave? SIM" --> SAE["... Evento Adverso Grave / Serious Adverse Event (SAE)"]
    SAE -- "Causalidade. Relacionado? SIM" --> AR["... Reação Adversa / Adverse Reaction (AR)"]
    AR -- "Expectatibilidade. Inesperado? SIM" --> SUSAR["... Reação Adversa Grave Inesperada / Suspected Unexpected Adverse Reaction (SUSAR)"]
  
```

... Reação Adversa Grave Inesperada / Suspected Unexpected Adverse Reaction (SUSAR)
Inesperada/Unexpected: Reação adversa cuja natureza, gravidade, incidência ou consequência não esteja de acordo com a informação de segurança de referência, nomeadamente Brochurado Investigador e/ou RCM.

CAPACITAR | ACÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGENCIA DE INVESTIGACAO CLINICA E INOVACAO BIOMEDICA

12

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

BlueClinical

Definições - De AE para SUSAR

The flowchart illustrates the classification of Adverse Events (AE) based on their severity and relationship to the study:

- AE** (Adverse Event) leads to **SAE** (Serious Adverse Event) if it is *Grave? Sim* (Serious? Yes).
- SAE** leads to **SAR** (Suspected Adverse Reaction) if it is *Relacionado? Sim* (Related? Yes).
- SAR** leads to **SUSAR** (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) if it is *Inesperado? Sim* (Unexpected? Yes).
- SUSAR** leads to **Comunicação às autoridades** (Communication to authorities).

A separate diagram defines **SUSAR** as:

- Grave** (Serious)
- Inesperada** (Unexpected)
- Suspeita** (Suspected)
- Reação Adversa** (Adverse reaction)

BlueClinical

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGENCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

13

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

BlueClinical

Procedimento a seguir após informação de AE num ensaio clínico

The procedure to follow after an AE in a clinical trial is as follows:

- NOTIFICAÇÃO DE UM AE DE UM PARTICIPANTE** (Notification of an AE from a participant) - O MAIS RÁPIDO POSSÍVEL (As soon as possible).
- INVESTIGADOR TOMA CONHECIMENTO** (Investigator takes knowledge) - O MAIS RÁPIDO POSSÍVEL (As soon as possible).
- PROMOTOR TOMA CONHECIMENTO** (Sponsor takes knowledge) - O MAIS RÁPIDO POSSÍVEL E NÃO MAIS DO QUE 24H, A CONTAR DESDE A NOTIFICAÇÃO INICIAL (As soon as possible and not more than 24 hours from the initial notification).

PONTO DE CONTACTO FARMACOVIGILÂNCIA (Pharmacovigilance contact point)

Efetuar procedimentos de acordo com descrito no Protocolo do Ensaio Clínico (Perform procedures according to what is described in the Clinical Trial Protocol).

Os documentos fonte, como por exemplo, emails, cartas, registos efetuados durante chamadas telefónicas que contenham informações sobre o SAE devem ser devidamente arquivados. (Source documents, such as emails, letters, records made during telephone calls that contain information about the SAE must be properly archived.)

BlueClinical

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGENCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

14

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

BlueClinical

Procedimento a seguir após informação de AE num ensaio clínico

E6 (R2) – Good Clinical Practices

4. Investigador

- All SAEs should be reported immediately to the sponsor
 - except for those SAEs that the protocol or other document (e.g., Investigator's Brochure) identifies as not needing immediate reporting.
- The immediate reports should be followed promptly by detailed, written reports.
- Adverse events and/or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations should be reported to the sponsor according to the reporting requirements and within the time periods specified by the sponsor in the protocol.
- For reported deaths, the investigator should supply the sponsor and the IRB/IEC with any additional requested information (e.g., autopsy reports and terminal medical reports).

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING


AICIB | AGENCIA DE INVESTIGACAO CLINICA E PROMOCAO BIOMEDICA

15

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

BlueClinical

Procedimento a seguir após informação de AE num ensaio clínico



Acontecimento adverso grave (SAE)

- Notificação inicial**
 - Usar formulário de SAE do estudo (papel ou eCRF)
 - Investigador notifica imediatamente o promotor (no prazo de 24h após conhecimento).
 - Documenta o processo de envio
- Notificação adicional**
 - Completar o formulário de SAE do estudo
 - Enviar a atualização / nova informação (no prazo de 24h após conhecimento).
 - Pode ser necessário reavaliar causalidade

Obs.: Todas as informações do formulário SAE são fundamentais para a avaliação completa do evento. **Alguma informação pode não estar disponível em 24 horas**, portanto, certifique-se que procura essa as informação para relato posterior.

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGENCIA DE INVESTIGACAO CLINICA E PROMOCAO BIOMEDICA

16

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?



Procedimento a seguir após informação de AE num ensaio clínico

- Após o relatório inicial de AE/SAE, o Investigador deve seguir proativamente cada participante nas visitas/contatos subsequentes.
- Todos os SAEs e EAs não graves de interesse especial serão acompanhados até a resolução, estabilização, até que o evento seja explicado de outra forma ou o participante seja perdido no acompanhamento.
- Se o investigador tomar conhecimento de um SAE após o fim do estudo, deve comunicar isso ao Promotor para que se chegue a um acordo mútuo sobre medidas adicionais e relatórios apropriados.
- Todos os EAs, incluindo SAEs, serão coletados nas eCRFs até o EOS.
- Os dados coletados nos documentos de origem para todos os EAs após o EOS não serão relatados no relatório de estudo clínico (CSR).

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?



ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports

12.3.2 Narratives of deaths, other serious adverse events, and certain other significant adverse events

There should be brief narratives describing each death, each other serious adverse event, and those of the other significant adverse events that are judged to be of special interest because of clinical importance. These narratives can be placed either in the text of the report or in section 14.3.3, depending on their number. Events that were clearly unrelated to the test drug/investigational product may be omitted or described very briefly. **In general, the narrative should describe the following:**

the nature and intensity of event, the clinical course leading up to event, with an indication of timing relevant to test drug/investigational product administration relevant laboratory measurements, whether the drug was stopped, and when; countermeasures; post mortem findings; investigator's opinion on causality, and sponsor's opinion on causality, if appropriate.

As seguintes informações devem ser incluídas numa narrativa de evento:


- Identificador do doente
- Idade e sexo do doente; condição clínica geral do paciente, se apropriado
- Doença em tratamento (se esta for hipótese de estudo do EC, pode não ser necessário) com duração (do episódio atual) da doença
- Doenças concomitantes/anteriores relevantes com detalhes de ocorrência/duração
- Medicação concomitante/anterior relevante com detalhes de dosagem
- Medicamento de teste/produto em investigação administrado, dose do medicamento, se variou entre os pacientes e tempo de administração

BlueClinical

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

Orientação para preparar uma Narrativa de Caso

- ✓ forma **estruturada**
- ✓ fluxo de informações **claro, conciso e lógico**
- ✓ estilo e apresentação **sucintos**
- ✓ forneça **contexto médico e científico** descrevendo o(s) evento(s)



**EVITE A
SUBJETIVIDADE**

AICIB AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

CAPACITAR ACÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

19


BlueClinical

2-AE, AESI, SAE: o que são e o que fazer?

Orientação para preparar uma Narrativa de Caso

Resuma todas as informações clínicas relevantes e relacionadas:

- Sequência lógica de tempo
- Curso clínico dos eventos
- O momento da administração do medicamento teste/produto em investigação
- Natureza, intensidade/gravidade e resultado do evento
- Valores laboratoriais relevantes
- Tratamento administrado para o evento
- Ação tomada em relação ao medicamento do estudo
- Achados post mortem (se aplicável)
- Avaliação do investigador e do patrocinador sobre causalidade




AICIB AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

CAPACITAR ACÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

20

3-Relação causal



Cada evento adverso deve ser caracterizado como:


- Evento Adverso Sério ou não
- Causalmente relacionado com o tratamento ou não

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

21

3-Relação causal



E6 (R2) – Good Clinical Practices

4. Investigador

- 4.9 **Registos e Relatórios**. Todas as informações disponíveis em registros originais e em cópias certificadas de registros originais de manifestações clínicas, observações ou outras atividades de um ensaio clínico **necessários para a reconstrução e avaliação do ensaio**.

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO E BENCHMARKING

AICIB | AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

22

3-Relação causal



- A **relação de causalidade** entre o SAE e o IMP **tem de ser avaliada**
- As categorias variam conforme os protocolos (e.g., relacionado ou não relacionado, e.g., provavelmente relacionado/ possivelmente relacionado/ relação improvável/ não relacionado)
- Os fatores a considerar **para determinar a relação de causalidade** são:
 - Relação temporal entre o medicamento do estudo e o EA
 - Suspensão e readministração
 - Plausibilidade biológica da relação
 - Estado clínico subjacente do doente
 - Efeitos secundários conhecidos dos agentes/tratamentos concomitantes



FDA Guidance

- Any adverse event for which there is a reasonable possibility that the drug caused the adverse event
- "Reasonable possibility" means there is evidence to suggest a causal relationship



Document in the narrative the rationale for causality assessment.

4-Processo de partilha de informação sobre segurança

E6 (R2) – Good Clinical Practices

4. Investigador

- 4.11 Relatórios de Segurança. **Notificação imediata todos os eventos adversos graves ao promotor** (exceto para aqueles que o protocolo ou brochura do investigador identifica como não passíveis de notificação imediata). Notificações imediatas devem ser prontamente seguidas de relatórios detalhados e por escrito. Eventos adversos e/ou alterações laboratoriais identificadas no protocolo como críticos para as avaliações de segurança devem ser notificados ao promotor

4-Processo de partilha de informação sobre segurança



E6 (R2) – Good Clinical Practices

5. Promotor

5.16 Informações de Segurança

- Responsável pela avaliação contínua da segurança do(s) ME(s).
- Informar os investigadores sobre questão de segurança que possa afetar os participantes ou que alterem o parecer favorável da Comissão de Ética.
- Avaliação contínua da relação B/R do EC e a segurança ME
- Dispor de sistema de qualidade

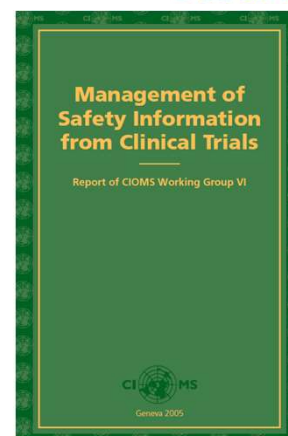
Sugestões de consulta...



- ICH 6 (R2)
- ICH 6 (R3) – draft
- ICH E3
- Principles and procedures for data and safety monitoring in pragmatic clinical trials | Trials | Full Text (biomedcentral.com)
- Reporting safety information on clinical trials | European Medicines Agency (europa.eu)
- Safety Monitoring in Clinical Trials - PMC (nih.gov)"

...

• Protocolo do estudo



4. World Medical Association Declaration of Helsinki	259
5. Data and Safety Monitoring Boards (DSMBs)	265
6. Data Elements that Should Be Considered for Individual Adverse Event Reports	271
7. Causality Criteria and Threshold Considerations for Inclusion of Safety Data in Development Core Safety Information (DCSI)	275
8. Sample Serious AE Report Data Collection Form for Investigators	279
9. Databases for Epidemiology and Pharmacoepidemiology	287
INDEX	289

fpimentel@blueclinical.pt

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO
E BENCHMARKING

CAPACITAR | AÇÕES DE FORMAÇÃO
E BENCHMARKING
AICB