

Item 5 - Bloco 2 - Protocolo, aprovações e condução do estudo

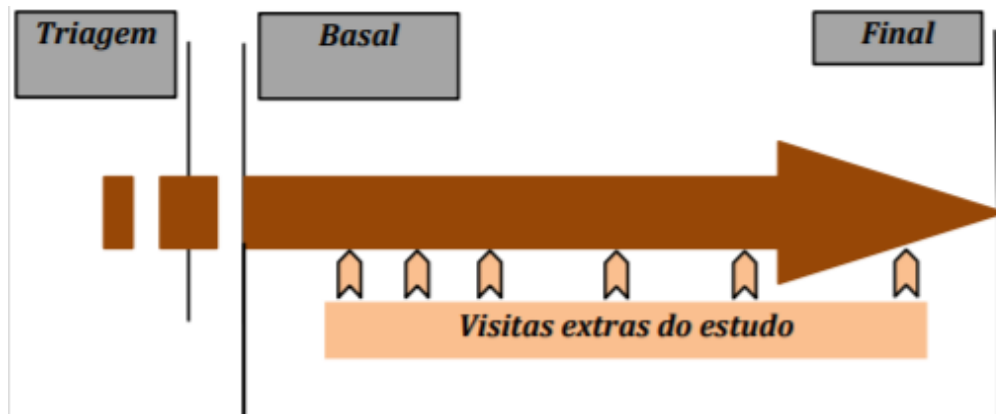
5. Procedimentos de estudo

Camila Finardi Roubik - 9275786

Acesso à agenda de seguimento dos sujeitos

— — —

- Datas das visitas; o que será feito; duração do acompanhamento e cronograma.



Exemplo: [...] Os sujeitos serão examinados nos dias 1, 7, 30 e 80 depois da vacinação para avaliar a presença de efeitos colaterais locais e sistêmicos. O teste cutâneo de leishmanina (TCL) será realizado no dia 80. Incidência de LC será avaliada por vigilância passiva a cada 2 meses num período de 2 anos [...]

Consulta/exames de screening dos sujeitos

— — —

Triagem -> exames antes do início do estudo, para avaliar a situação de saúde do sujeito em relação a certos critério de inclusão/exclusão do estudo.

Exemplos:

- Hematologia Bioquímica (com particular atenção aos testes de função hepática e renal);
- Urina;
- Sorologia;
- Testes para drogas de abuso;
- Exames de imagem, etc

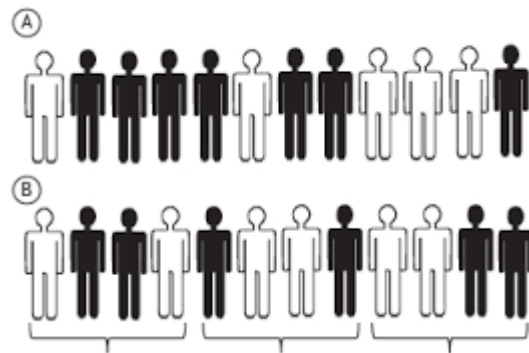


Randomização

— — —

Definição: A randomização é um método para alocar participantes para vários grupos ou partes do estudo aleatoriamente (por acaso).

- Definir como será cada randomização do estudo;
- Exemplificar cada tipo de randomização;
- Definir como será feita a seleção de dose/regime.



- A randomização é normalmente gerada por computador
- A randomização deve ser feita por terceiros não envolvidos na realização do estudo ou monitorização das fontes de dados e formulários de relato de caso.

Tipos de randomização:

— — —

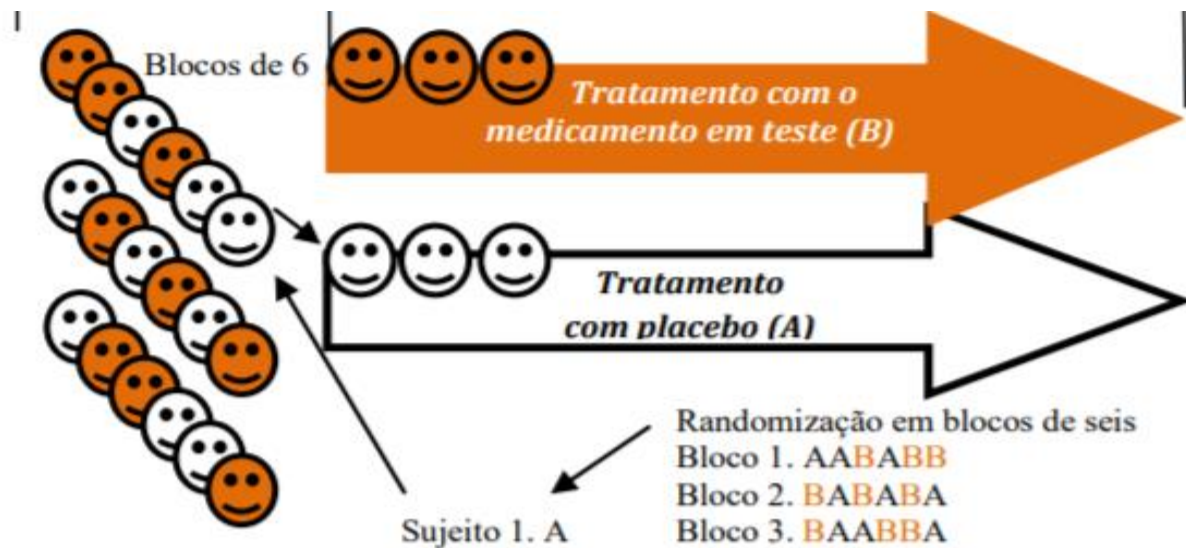
- ❑ **Randomização simples.**
- ❑ **Randomização permutada em blocos.**
- ❑ **Randomização estratificada:** Comum em ensaios clínicos com número de participantes não tão grandes.



O primeiro passo consiste em decidir quais as variáveis de interesse que permitem dividir a amostra em estratos. Dentro desses estratos são escolhidos aleatoriamente os indivíduos .

- ❑ **Randomização desigual:** alocando um número desigual de participantes para diferentes grupos de tratamento, garantindo que proporções semelhantes de características importantes estejam presentes em cada grupo de tratamento.

Exemplo - Randomização por blocos.



A aleatoriedade para um grupo de tratamento é feita depois que o documento de consentimento informado for assinado e a elegibilidade do estudo é confirmada na avaliação inicial. Aqui usamos blocos de seis, alocando os participantes para uma das duas partes do tratamento. É dado ao primeiro participante dentro do estudo (paciente 1) tratamento com placebo, segundo placebo, terceiro medicamento em estudo, quarto placebo e e aos últimos dois participante no primeiro bloco se juntam ao grupo do medicamento em estudo.

Visitas e procedimentos previstos

— — —



Descrição do que será feito em cada visita do estudo.

Exemplo - Estudo: Um estudo clínico randomizado, duplo-cego para comparação farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e imunogenicidade de doses intravenosas únicas de BCD-148 (medicamento teste) e Soliris® em voluntários saudáveis.

4.6.1 Visitas e procedimentos de estudo

O cronograma e os procedimentos das visitas são os mesmos para os dois grupos de estudo. O estudo inclui o período de triagem e 12 visitas no período principal do estudo. As visitas no período principal do estudo não podem ser remarçadas porque cada uma dessas visitas envolve coleta de sangue para avaliação da farmacocinética / farmacodinâmica.

Visita 3 / Dia 6

- O membro da equipe do site documenta informações sobre terapias concomitantes
- Sinais vitais (pressão arterial, pulso, temperatura corporal)
- Exame físico
- Hematologia e química
- padrão de coagulação
- exame de urina
- Coleta de sangue para PK / PD 5 dias (120 ± 3 h) após a infusão
- Documentar SAEs / AEs

Table 6. Schedule of study visits and assessments

Visit	Screening - Visit 1	Screening - Visit 2	Screening Phone Call	Screening - Visit 3	1			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Visit	-20 -- -18	-17	-15	-3 -- -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 6	Day 9	Day 12	Day 16	Day 23	Day 30	Day 37	Day 44	Day 51	Day 59
Signing the ICF	+																	
Life and disease history	+																	
Information about concomitant therapies	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vital signs ⁵⁶	+	+		+	+ ⁵⁷				+			+		+				+
Physical examination	+	+		+	+				+			+		+				+
Chest x-ray and fluorography ⁵⁸	+																	
ECG	+													+				+
Venous catheter inserted into the vein					+													
Venous catheter removed						+												
Hematology	+			+		+			+	+		+	+	+		+		+
Chemistry	+			+					+			+		+				+
Coagulation pattern	+								+			+		+				+
Urinalysis	+								+			+		+				+
Blood for PK/PD assessment ⁵⁹					+ ⁶⁰	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blood for immunogenicity testing					+ ⁶¹									+				+

⁵⁶BP, wrist pulse, body temperature, body weight, and height (body weight and height are measured on Screening Visit 1).⁵⁷BP, wrist pulse, and body temperature are checked on Day 1 before the infusion, immediately after the infusion, and 1 h, 4 h, 8 h, and 12 h post-infusion.⁵⁸ Results obtained within 2 months before signing the ICF can be used at screening.⁵⁹ Details of timepoints for blood sampling are described in Table 9.⁶⁰Blood samples for PK/PD study on Day 1 are collected 5 min before the infusion and then 5 min, 4 h (± 5 min), 8 h (± 10 min), and 12 h (± 15 min) post-infusion.⁶¹Blood is collected before the infusion of BCD-148/Soliris.

Procedimentos a serem seguidos em ocorrência de evento adverso com ou sem hospitalização durante o estudo

— — —

- Prazos para reportar o EA de acordo com a gravidade.
- Responsabilidade do centro e do patrocinador com relação ao relato.
- Avaliação da necessidade de intervenção médica, descontinuação do estudo, acompanhamento médico, etc.



- Especificar os parâmetros de segurança.
- Métodos e cronograma para avaliar, recolher e analisar os parâmetros de segurança.
- Procedimentos para registrar e comunicar acontecimentos adversos e enfermidades intercorrentes e, para facilitar a elaboração de relatórios sobre os mesmos.
- Tipo e duração do seguimento dos sujeitos de pesquisa após a ocorrência de eventos adversos

Exemplo:

— — —

Trechos do protocolo clínico de um estudo americano: A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of a Human Monoclonal Antibody, VRC-EBOMAB092-00-AB (MAb114), Administered Intravenously to Healthy Adults.

4.2.4 Solicited Adverse Events and Clinical Follow-up

Subjects will be asked to record temperature and systemic symptoms daily for 3 days after the study product administration. Subjects will be trained and encouraged to use the electronic database to record reactogenicity but will have the option to use a paper diary card. When the 3-day diary parameters are recorded directly by the subject into the database, the subject's electronic record will be available to clinicians in real time and will be the source for these data. If concerns arise based on the subject's report of symptoms, clinicians may follow up with additional phone calls during the reactogenicity period as needed. The paper diary will be the source document, if used by the subject. When neither a paper nor electronic diary is available from the subject, the clinician will note the source of reactogenicity information recorded in the study database.

For this study, solicited systemic parameters occurring during the 3 days after receipt of study product will include: unusually tired/feeling unwell, muscles aches, headache, chills, nausea and joint pain. Subjects will also record highest measured temperature daily. Subject diaries are reviewed for accuracy and completeness at follow-up visits and reactogenicity is recorded without an attribution assessment. Clinicians will follow and collect resolution information for any reactogenicity symptoms that are not resolved within 3 days.