

Patrícia Oliveira Guimarães

**Caracterização e análise de desfechos clínicos e eventos
adversos em pacientes com síndromes coronarianas
agudas incluídos em ensaio clínico multicêntrico
randomizado de fase III**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Rocha Corrêa
Veiga Giraldez

Co-orientador: Prof. Dr. Renato Delascio Lopes

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guimarães, Patrícia Oliveira

Caracterização e análise de desfechos clínicos e eventos adversos em pacientes com síndromes coronarianas agudas incluídos em ensaio clínico multicêntrico randomizado de fase III / Patrícia Oliveira Guimarães. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Roberto Rocha Correia Veiga Giraldez.

Coorientador: Renato Delascio Lopes

Descritores: 1.Angina instável 2. Desfechos clínicos 3.Eficácia 4. Ensaio clínico
5.Eventos adversos 6.Infarto agudo do miocárdio 7.Infarto cerebral 8.Síndrome
coronariana aguda 9.Ensaio clínico controlado aleatório

USP/FM/DBD-129/17

Dedicatória

A minha mãe e melhor amiga, Silvana, pelo amor e dedicação incondicionais e pelos conselhos preciosos durante toda a minha trajetória. Pela presença que me conforta, não importa onde eu esteja. Pelo otimismo incansável e a certeza de que o impossível não existe quando temos fé. Por me trazer calma e serenidade quando a vida me oferece desafios, e me fazer acreditar que tudo dará certo. Por ter me ensinado que a felicidade está nos momentos mais simples da vida, especialmente quando estamos juntas. Pela sua admirável força de vontade que me inspira a lutar pelos meus sonhos.

A meu pai, Heitor, mais que um pai – um amigo – meu espelho de caráter e profissionalismo. Pela sua imensurável bondade e generosidade, e pelo seu esforço ilimitado em busca da minha felicidade. Pelo suporte e amor essenciais para a realização de minhas conquistas. Por estar sempre ao meu lado me ensinando os valores que formaram a pessoa que hoje sou.

A minha irmã, Fernanda, por ter mudado a minha vida só por estar nela. Por compartilhar minhas alegrias e anseios e ser minha outra metade. Pela certeza de eu nunca estar sozinha, não importa a distância. Pela cumplicidade e amizade eternas.

A meus avós, Yolanda e Gilberto (in memoriam) por terem me ensinado os princípios de amor e união que construíram as bases sólidas de minha família.

A tio Sergio, meu padrinho e amigo, por ser um exemplo de cientista e pesquisador, que me estimulou a seguir a carreira acadêmica. Pela sua incansável alegria, que me ajuda sempre a enfrentar os obstáculos da vida de uma forma mais simples.

A tio Ricardo, meu conselheiro, pela sua admirável postura de integridade, serenidade e equilíbrio, que norteou minha vida com sábias palavras e amor paternal.

Agradecimentos

Ao meu orientador na Universidade de Duke, Prof. Dr. Renato D. Lopes, pela oportunidade única de aprender pesquisa clínica em um dos maiores centros do mundo. Por ter me ensinado a ser paciente e perseverante e a acreditar que, com trabalho árduo, as vitórias serão sempre alcançadas. Pela confiança em compartilhar comigo importantes projetos e pelo tempo precioso a mim dedicado. Por ter me permitido admirar o entusiasmo e a notável competência com que conduz o seu trabalho em busca do conhecimento científico – minha profunda amizade e gratidão.

Ao meu orientador na Universidade de São Paulo, Prof. Dr. Roberto Rocha C.V. Giraldez, por ter me estimulado a tomar uma decisão um tanto audaciosa, me especializando em pesquisa clínica no exterior. A sua trajetória brilhante me incentivou e inspirou a seguir um caminho diferente do habitual, e seu apoio incondicional foi de extrema importância para este processo – abrindo portas e confiando em meu potencial. Pela amizade e pelos ricos ensinamentos na profissão e na vida pessoal.

To Dr. Karen P. Alexander, Dr. Christopher B. Granger, Dr. Tracy Y. Wang and Dr. Pierluigi Tricoci for the outstanding mentorship and opportunities to work with you in several research projects, I dedicate you my eternal admiration and gratitude.

To Susanna Stevens and Lisa Wruck for helping me turn difficult clinical questions into reliable statistical data. I really appreciate your phenomenal work in this project.

As amigas, Mônica Tourinho Almeida, Mirela Souto Brito, Lorena Pithon Lins, Liliane Soares, Andrea Furlani e Mariana Wetten, por me mostrarem que a verdadeira amizade transcende distâncias geográficas.

A Geraldo Marsicano, que sempre iluminou meu caminho, com atitudes e o carinho de uma profunda amizade.

To my dear friends Giselle Raitz, Vinicius Ponzio and Ilyas Patanam, with whom I had the privilege to share some of the greatest experiences of my life.

To Zach Johnson, for the love and unconditional support, and for being my family while I was away from home, my endless gratitude.

A Gilson Feitosa Filho, Luiz Ritt e Nivaldo Filgueiras pela amizade sincera cultivada apesar da distância, minha eterna admiração por serem exemplos de profissionais dedicados, que buscam incansavelmente o bem estar de seus pacientes e o conhecimento dos seus alunos.

Aos amigos Viviane Giraldez, Antônio Carlos Bacelar Filho, Humberto Graner, Bruno Paolino e Raul Gomes pelo companheirismo e pela indescritível sensação de estar em casa nos nossos preciosos encontros.

A André Zimerman, pelo companheirismo e ajuda fundamental na realização deste e de outros projetos de pesquisa.

To June Loveday for being so helpful and friendly during my years as a fellow at the Duke Clinical Research Institute, I dedicate you my eternal gratitude.

A Dra Ludhmilla Hajjar, pela dedicação que abraça a sua carreira e pelo apoio a mim dispensado nessa jornada.

Aos funcionários da pós-graduação, em particular Neusa, Juliana e Mônica que sempre me ajudaram com presteza, carinho e dedicação.

Ao Centro Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq pelo apoio financeiro durante a minha estadia no exterior.

Por fim, a Universidade de Duke, a cidade de Durham, as noites de vinho, a temporada de basquete, as receitas aprendidas, aos cafés de domingo, as brincadeiras na neve, as folhas do outono...

Epígrafe

***“Falar sem aspas, amar sem interrogação,
sonhar com reticências, viver sem ponto final”***

Charles Chaplin

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	Lista de abreviaturas e siglas	
	Lista de tabelas	
	Lista de figuras	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Desfechos clínicos.....	4
1.2	Eventos adversos.....	6
1.3	A internacionalização da pesquisa clínica.....	7
1.4	Racional para o presente estudo.....	9
1.5	A escolha do estudo APPRAISE-2.....	10
2	OBJETIVOS.....	14
3	MÉTODOS.....	16
3.1	Métodos do estudo APPRAISE-2.....	17
3.1.1	Objetivo.....	17
3.1.2	Critérios de inclusão.....	17
3.1.3	Critérios de exclusão.....	18
3.1.4	Desfechos clínicos.....	20
3.1.4.1	Desfechos clínicos de eficácia.....	20
3.1.4.2	Desfechos clínicos de segurança.....	22
3.2	Amostra do presente estudo: eventos clínicos.....	23
3.2.1	Processamento dos eventos clínicos.....	24
3.2.1.1	Validação das suspeitas de desfechos clínicos.....	24
3.2.1.2	Processamento dos eventos adversos.....	26
3.2.2	Seriedade dos eventos clínicos.....	27
3.3	Análise estatística.....	27
4	RESULTADOS.....	30
4.1	Eventos clínicos reportados.....	31
4.1.1	Desfechos clínicos.....	31
4.1.2	Eventos adversos.....	32
4.2	Seriedade dos eventos clínicos.....	33
4.2.1	Desfechos clínicos.....	34
4.2.2	Eventos adversos.....	34

4.2.3	Critérios de seriedade.....	34
4.3	Variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos clínicos.....	35
4.3.1	Taxas de desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios reportados pelos centros de pesquisa.....	36
4.3.2	Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar desfechos clínicos....	37
4.3.3	Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs sérios.....	38
4.3.4	Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs não-sérios.....	39
4.4	Características associadas ao ato de reportar eventos clínicos.....	39
4.4.1	Características associadas ao ato de reportar desfechos clínicos.....	40
4.4.2	Características associadas ao ato de reportar EAs sérios.....	41
4.4.3	Características associadas ao ato de reportar EAs não-sérios.....	42
5	DISCUSSÃO.....	43
5.1	Eventos clínicos reportados.....	44
5.2	Seriedade dos eventos clínicos.....	53
5.3	Variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos clínicos.....	56
5.4	Características associadas ao ato de reportar eventos clínicos.....	61
5.5	Limitações.....	63
6	CONCLUSÕES.....	64
7	ANEXOS.....	66
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86

Listas

AI	Angina instável
AVE	Acidente vascular encefálico
CEC	Comitê de eventos clínicos
EA	Evento adverso
ECG	Eletrocardiograma
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	<i>Hazards ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
ISTH	<i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
RR	Risco relativo
SCA	Síndrome coronariana aguda
SUSAR	<i>Suspected unexpected serious adverse reaction</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>

Figura 1	Eventos clínicos apresentados pelos participantes de um ensaio randomizado durante o período de seguimento.....	02
Figura 2	Desfecho primário de eficácia (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico isquêmico) do estudo APPRAISE-2.....	11
Figura 3	Desfecho primário de segurança (sangramento maior pelos critérios de TIMI) do estudo APPRAISE-2.....	12
Figura 4	Coleta e encaminhamento dos desfechos clínicos e EAs reportados por investigadores clínicos no estudo APPRAISE-2.....	24
Figura 5	Processamento dos desfechos clínicos e EAs no estudo APPRAISE-2.....	26
Figura 6	Eventos clínicos reportados pelos investigadores clínicos no estudo APPRAISE-2.....	32
Figura 7	Taxas de desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios reportados do centro que mais reportou eventos ao que menos reportou eventos.....	36
Figura 8	Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar desfechos clínicos.....	37
Figura 9	Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs sérios.....	38
Figura 10	Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs não-sérios.....	39

Tabela 1	Seriedade dos desfechos clínicos e eventos adversos.....	33
Tabela 2	Crítérios atingidos para determinar a seriedade dos eventos clínicos.....	35
Tabela 3	Associações entre região geográfica e características basais dos participantes e o ato de reportar desfechos clínicos.....	40
Tabela 4	Associações entre região geográfica e características basais dos participantes e o ato de reportar EAs sérios.....	41
Tabela 5	Associações entre região geográfica e características basais dos participantes e o ato de reportar EAs não-sérios.....	42

Resumo

Guimarães PO. Caracterização e análise de desfechos clínicos e eventos adversos em pacientes com síndromes coronarianas agudas incluídos em ensaio clínico multicêntrico randomizado de fase III [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A análise de eventos clínicos em um ensaio randomizado estabelece a eficácia e segurança de um novo tratamento. Os eventos clínicos são divididos em eventos adversos (EAs) e desfechos clínicos. A literatura é escassa em informações sobre o processo de coleta de eventos clínicos em estudos, bem como sobre a variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos clínicos. **OBJETIVOS:** Descrever todos os eventos clínicos (EAs e desfechos clínicos) reportados pelos centros participantes do estudo APPRAISE-2 (*Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome*) e caracterizar a sua seriedade. Avaliar a variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos clínicos, além de identificar características basais dos participantes associadas ao ato de reportar eventos. **MÉTODOS:** Os investigadores clínicos foram responsáveis por reportar todos os eventos apresentados pelos participantes em formulários específicos. Formulários para EAs e para cada um dos desfechos clínicos do estudo foram disponibilizados (infarto agudo do miocárdio ou angina instável, acidente vascular encefálico e sangramento). Suspeitas de desfechos clínicos foram enviadas ao comitê de classificação de eventos clínicos (CEC), que as validou de acordo com critérios pré-estabelecidos. Tanto os desfechos clínicos quanto os EAs foram classificados como “sérios” ou “não-sérios” pelos investigadores clínicos. Para avaliar a variabilidade em reportar eventos clínicos, somente centros com inclusão de ≥ 10 participantes foram considerados. Modelos estatísticos foram utilizados para avaliar a influência de região geográfica e de características dos participantes na variabilidade entre os centros em reportar eventos. Os dados coletados estão concentrados no Instituto de Pesquisa Clínica da Universidade de Duke, na Carolina do Norte, Estados Unidos. **RESULTADOS:** Um total de 13.909 eventos clínicos foram reportados por 858 centros de pesquisa em 39 países. A maioria desses eventos foram EAs (91,6%), sendo os demais desfechos clínicos. Dentre os desfechos clínicos reportados, 66,0% foram confirmados pelo CEC. A maior parte dos desfechos confirmados pelo CEC (94,0%) preencheu critérios de seriedade, enquanto que 63,2% dos desfechos negados pelo CEC foram considerados sérios. De todos os EAs, 17,9% foram sérios. O critério de seriedade mais comumente observado foi hospitalização (N=2594), seguido de morte (N=321). Um ajuste para região geográfica explicou 28,7% e 26,4% da variabilidade entre os centros em reportar desfechos clínicos e EA sérios, respectivamente; a adição de características dos participantes ao modelo explicou mais 25,4% da variabilidade entre os centros em reportar desfechos clínicos e 13,4% em reportar EAs sérios. Os ajustes promoveram pouco impacto em explicar a variabilidade em reportar EAs não-sérios. Diversas características clínicas foram associadas ao ato de reportar eventos clínicos. **CONCLUSÃO:** Em um ensaio clínico multicêntrico de fase III, a maioria dos eventos clínicos reportados foram EAs não-sérios. Região geográfica e características dos pacientes influenciaram a variabilidade entre os centros em reportar desfechos clínicos e EAs sérios, com pouco impacto em EAs não-sérios. Uma coleta

integrada de desfechos clínicos e EAs é viável, informativa e ilustra as características que estes eventos compartilham.

Descritores: desfechos clínicos; eficácia; ensaio clínico; eventos adversos; infarto agudo do miocárdio; infarto cerebral; síndrome coronariana aguda; ensaio clínico controlado aleatório

Abstract

Guimarães PO. *Clinical endpoint and adverse event ascertainment in patients with acute coronary syndromes included in a multicenter randomized phase III clinical trial* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

BACKGROUND: The collection of adverse events (AEs) and clinical endpoints determines the overall efficacy and safety of the study treatment in clinical trials. However, AEs and clinical endpoints are captured and processed separately with limited information on various aspects of this data collection, its integration, and its variation across sites. **OBJECTIVES:** To describe all site-reported clinical events in the APPRAISE-2 (*Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome*) trial and report their seriousness. To evaluate the variability in reporting clinical events across sites and identify characteristics associated with clinical event reporting. **METHODS:** All clinical events were collected in case report forms (CRF) by site-investigators, as AEs or suspected endpoints. Data on suspected endpoints were collected in specific CRFs (myocardial infarction or unstable angina, cerebrovascular event and bleeding) and sent to review by a clinical events committee (CEC) that adjudicated these events according to predefined criteria. Seriousness criteria was collected for all AEs and suspected endpoints. To explore site-level variability in event reporting, sites with ≥ 10 participants were included. Statistical models explored the influence of geographic region and patient characteristics in between-site variability in event reporting. All collected data is centered in the Duke Clinical Research Institute, North Carolina, United States. **RESULTS:** A total of 13,909 clinical events were reported by 858 sites in 39 countries. Most clinical events were AEs (91.6%), followed by suspected endpoints. Of suspected endpoints reviewed by CEC, 66.0% were confirmed. Most CEC-confirmed endpoints met serious criteria (94.0%) and, of CEC-negatively adjudicated endpoints, 63.4% were serious. Of all AEs, 17.9% were considered serious events. Hospitalization was the most common criterion for classification as serious event (N=2594), followed by death (N=321). In models accounting for geographic region, site variation in reporting endpoints and serious AEs was explained by 28.7% and 26.4%, respectively; adding patient characteristics further explained site variation by 25.4% for endpoint reporting and 13.4% for serious AE reporting. Non-serious AE reporting variation was not explained by patient characteristics or region. Several clinical characteristics were associated with clinical event reporting. **CONCLUSION:** In a multicenter phase III clinical trial, the majority of reported events were non-serious AEs. Geographic region and patient characteristics influenced between-site variability in reporting of clinical endpoints and serious AEs, with limited impact in non-serious AEs. An integrated collection of endpoints and AEs is feasible, possible in a multinational trial and illustrates the shared characteristics of events.

Descriptors: clinical outcomes; efficacy; clinical trials; adverse events; cerebral infarction; acute coronary syndrome; randomized controlled trial

1. Introdução

A coleta de eventos clínicos em ensaios randomizados determina a eficácia e segurança de um novo tratamento em investigação. Os eventos clínicos apresentados pelos participantes podem ser classificados como desfechos clínicos ou eventos adversos (EAs), a depender do desenho do estudo (**Figura 1**). Por exemplo, enquanto em um ensaio clínico um episódio de angina instável pode ser definido como desfecho, em outro, o mesmo evento pode se classificar como EA se os desfechos de interesse daquele estudo em particular não incluírem angina instável. Tradicionalmente, as suspeitas de desfechos clínicos e os EAs são coletados de forma separada. Os desfechos clínicos são escolhidos na fase inicial de planejamento do estudo e terão destaque nos resultados publicados, influenciando de forma decisiva a sua interpretação¹. Já os EAs são comumente reportados pelos participantes durante o período de seguimento e são encaminhados às agências regulatórias caso preencham critérios que os definam como sérios e inesperados^{2,3}. Estes são elementos-chave da bula de medicações e refletem a segurança da população exposta ao novo agente. A coleta adequada de eventos clínicos, tanto desfechos clínicos quanto EAs, garante a acurácia dos achados de um estudo, os quais serão divulgados para o meio científico com um potencial de acarretar mudanças relevantes na prática médica.

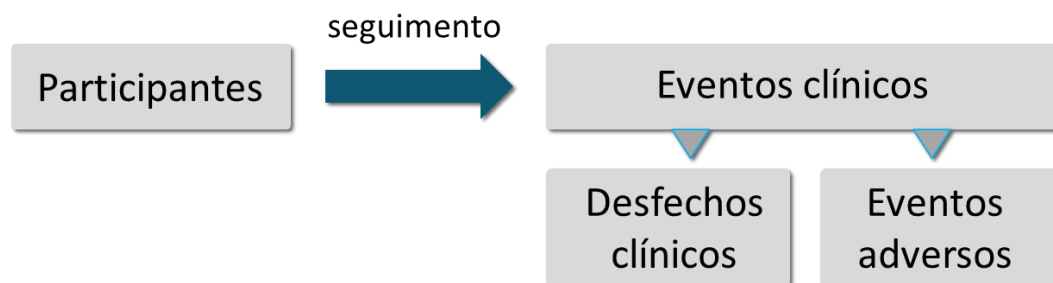


Figura 1 - Eventos clínicos apresentados pelos participantes de um ensaio randomizado durante o período de seguimento.

A globalização da pesquisa clínica em cardiologia vem promovendo mudanças significativas no planejamento e condução de estudos randomizados.

Com o avanço científico, houve um aumento substancial das opções terapêuticas para diversas doenças, resultando em uma menor morbimortalidade cardiovascular ao longo dos anos. Além disso, a recomendação em diretrizes do uso de medicações guiadas por evidências torna a comparação entre um novo tratamento e o placebo muitas vezes anti-ético e ineficaz. Consequentemente, as taxas de desfechos clínicos apresentados por participantes de ensaios randomizados têm sido cada vez menores e demonstrar um benefício modesto com um novo agente exige a inclusão de milhares de participantes⁴. A internacionalização dos ensaios clínicos se mostra uma estratégia necessária para o recrutamento de grandes amostras, gerando uma oportunidade para que pacientes de diferentes regiões geográficas do mundo sejam incluídos e se beneficiem do conhecimento científico construído⁵.

Ao se desenhar um estudo clínico para testar um novo tratamento, deve-se determinar a maneira como a transmissão de informações de eventos clínicos será realizada. O processo se inicia quando os participantes comparecem aos serviços de saúde responsáveis pela sua inclusão, denominados “centros de pesquisa”, para visitas de seguimento. Nesta consulta, eles são questionados pelos investigadores clínicos quanto ao aparecimento de novos eventos e esta é uma oportunidade para a sua detecção. Além disso, o participante pode apresentar um evento clínico e se dirigir a um centro de saúde, por conta própria, ou entrar em contato com o seu profissional referência e relatar o ocorrido. Uma vez identificado o evento, um formulário específico deve ser preenchido pelo investigador clínico e encaminhado para o instituto que realizará a análise dos dados. Este formulário contém informações relacionadas às características do evento (data de ocorrência, sinais e sintomas apresentados, conduta médica realizada, entre outros) que representa, na verdade, a perspectiva do investigador clínico sobre o evento⁶. Em estudos internacionais, o instituto de análise dos dados recebe todos os eventos apresentados pelos participantes do estudo, incluídos em diferentes centros de pesquisa ao redor do mundo e é responsável pela contabilização e processamento dos mesmos.

Há poucos relatos na literatura caracterizando a metodologia através da qual os investigadores clínicos reportam eventos ao instituto de análise dos dados, assim como a descrição de como esta informação é processada⁷⁻⁹. Além disso, uma preocupação recente tem surgido entre os institutos de pesquisa internacionais e as agências regulatórias para que eventos de relevância médica não sejam perdidos ao longo do seguimento de um estudo. Um conhecimento mais aprofundado desse processo operacional da pesquisa clínica tem o potencial de gerar evidências para que ensaios randomizados sejam conduzidos de forma mais eficiente, com mais qualidade e proteção para seus participantes.

1.1 Desfechos clínicos

Em ensaios randomizados, os desfechos de interesse são determinados ainda na fase de desenho do estudo. Mortalidade, ocorrência de infarto agudo do miocárdio [IAM]¹⁰, doenças cerebrovasculares e sangramentos¹¹ são alguns dos desfechos clínicos mais utilizados em estudos de terapias antitrombóticas em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA), e estes, muitas vezes, são usados em combinação^{12, 13}. A análise de eventos potencialmente classificáveis como desfechos clínicos envolve uma série de etapas que culminam na confirmação daqueles que preenchem critérios definidos no protocolo do estudo, cujo processo se denomina “validação de eventos”.

Os comitês de classificação de eventos clínicos (CECs) vêm sendo rotineiramente utilizados em ensaios randomizados com o objetivo de se alcançar uma avaliação independente, sistematizada, cega para a intervenção, objetiva e centralizada das suspeitas de desfechos clínicos¹⁴. O CEC é responsável pela certificação de que um desfecho reportado pelo investigador clínico preencheu critérios específicos para ser classificado como desfecho clínico daquele estudo

em particular¹⁵. Esses critérios, determinados ainda na fase de desenho do estudo, devem ter especificação detalhada em manuais distribuídos aos membros do CEC visando uma maior uniformidade nas decisões.

O processamento da suspeita de um desfecho clínico é desencadeado quando o investigador preenche um formulário identificando o evento apresentado pelo participante e este é enviado ao instituto de análise dos dados. Ao receber este formulário, o instituto é responsável por agregar o máximo de dados relevantes sobre o evento e muitas vezes precisa entrar em contato com o centro onde o participante foi atendido para realizar uma busca ativa de informações. A partir daí, esses dados são agrupados em um único documento e enviados aos membros do CEC. Este comitê, além de analisar as características do evento ocorrido, definirá se existem requisitos suficientes para que o evento seja classificado como desfecho clínico daquele estudo específico^{8, 14, 16}. Tomemos como exemplo um paciente que apresentou uma admissão emergencial num serviço de saúde em virtude de dor precordial. Ao receber um agregado de informações sobre o evento, o especialista do CEC checará dados de eletrocardiograma (ECG), marcadores de necrose miocárdica e exames de imagem fornecidos pelo centro que prestou assistência médica ao participante, a fim de confirmar ou não aquele evento como um IAM, com base nos critérios pré-estabelecidos no manual do estudo. Outra maneira de identificar eventos potencialmente classificáveis como desfechos clínicos é o uso de algoritmos computadorizados no banco de dados. Esses algoritmos identificam informações-chave como dados de ECG e procedimentos de revascularização, que podem indicar, por exemplo, a presença de um IAM.

Poucos relatos na literatura descreveram os aspectos operacionais do processo de validação de eventos per si. A acurácia na frequência com a qual os desfechos confirmados pelo CEC ocorrem em cada grupo da investigação é de essencial importância, já que estes se apresentam como protagonistas dos resultados finais do estudo, influenciando de forma significativa a sua interpretação.

1.2 Eventos adversos

A integridade individual dos participantes de ensaios clínicos é uma prioridade e por esta razão um sistema de coleta de informações de segurança deve ser implementado^{17, 18}. EAs são definidos como sinais, sintomas ou doenças em participantes de uma investigação clínica associadas ao uso de um novo tratamento, independentemente de terem sido causados por ele. Esses eventos podem ser caracterizados como sérios, esperados e/ou relacionados à nova terapia em estudo. Os critérios para que um evento seja considerado sério geralmente são: causar morte, ameaçar a vida, promover ou prolongar uma hospitalização, causar câncer ou provocar uma deficiência física ou mental significativa¹⁹. A determinação da seriedade do EA e da relação entre o agente em estudo e o evento ocorrido é habitualmente feita pelo investigador clínico.

As informações sobre cada EA apresentado pelos participantes de um ensaio clínico são coletadas pelo comitê de segurança, composto por uma equipe multidisciplinar e comumente liderado por um médico. Membros desse grupo revisam os EAs coletados, elaboram relatórios específicos e os encaminham aos patrocinadores do estudo, que são responsáveis por agrupar esses dados e definir quais deverão ser reportados às agências regulatórias. Além disso, existem comitês de monitoramento de segurança e dados que têm acesso aos EAs de forma não-cega, no sentido de identificar desequilíbrios nas taxas de eventos entre os grupos intervenção e controle^{20, 21}, podendo inclusive intervir recomendando a interrupção do estudo ou realizando orientações específicas para a sua continuação.

Ensaio randomizados oferecem uma oportunidade única para a avaliação sistemática da frequência e seriedade de EAs em um ambiente controlado²². Uma publicação do nosso grupo de pesquisa que envolveu 4 ensaios clínicos com um total de 48.118 pacientes com SCAs mostrou que cerca de 2 EAs foram reportados para cada participante, sendo 85,6% deles não-sérios⁷. EAs foram

reportados frequentemente nos 3 primeiros meses pós-alta e alguns dos termos mais citados foram dispnéia, dor torácica, tontura e tosse. Idade avançada, sexo feminino e presença de comorbidades, como insuficiência cardíaca, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica, foram associados de forma independente ao ato de reportar EAs sérios. Esses achados incitam a busca por um conhecimento mais aprofundado sobre o processo através da qual esses eventos estão sendo coletados em estudos clínicos, com o objetivo de aperfeiçoá-lo.

1.3 A internacionalização da pesquisa clínica

Numa era de internacionalização da pesquisa clínica, os resultados de ensaios randomizados influenciam a prática médica de maneira global. Alguns exemplos de estudos com antiplaquetários para pacientes com SCA ilustram o panorama atual da medicina baseada em evidências, no qual resultados encontrados em estudos com inclusão predominante de algumas regiões geográficas servem como referência para outras populações. Os achados do estudo CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) levaram a aprovação do uso de clopidogrel para tratamento de pacientes com SCA sem elevação do segmento ST em uso concomitante de aspirina²³. Um total de 12.562 participantes foram recrutados em 482 centros de pesquisa em 28 países, sendo apenas 0,03% (N=426) dos pacientes incluídos nos Estados Unidos. Embora a representação da população americana neste estudo tenha sido pequena, a agência regulatória *Food and Drug Administration* (FDA) seguiu com a aprovação deste agente para uso clínico com base no importante impacto do tratamento com clopidogrel ao reduzir em 20% a meta primária composta de morte por causas cardiovasculares, IAM e acidente vascular encefálico (AVE) na

população estudada, composta principalmente de pacientes canadenses e europeus.

Um outro estudo de grande relevância científica e clínica foi o PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*)²⁴. Este ensaio incluiu 18.624 participantes de 43 países e comparou clopidogrel a ticagrelor em pacientes com SCAs. Na análise com a população total do estudo, o tratamento com ticagrelor resultou em uma taxa significativamente menor do desfecho composto de morte por causas cardiovasculares, IAM ou AVE, em comparação a clopidogrel (Odds Ratio [OR] 0,84, [Intervalo de Confiança] IC 95% 0,77-0,92; $p < 0,001$). Interessantemente, na análise de subgrupos, observou-se um benefício com ticagrelor comparado a clopidogrel consistente em todas as regiões do mundo, com exceção da América do Norte. Esse achado inesperado e controverso promoveu intensas discussões envolvendo pesquisadores, patrocinadores do estudo e agências regulatórias. Após uma avaliação secundária dos dados, constatou-se que uma hipótese para explicar o menor benefício do ticagrelor em participantes da América do Norte teria sido o uso de doses maiores de aspirina nessa região, levando a piores desfechos nesses pacientes²⁵. Os resultados do PLATO em outras regiões do mundo foram tão convincentes que o ticagrelor foi aprovado para uso clínico nos Estados Unidos, com a recomendação do uso de aspirina em doses baixas quando em tratamento concomitante com o agente.

Nos últimos anos, a participação do Brasil em ensaios clínicos internacionais tem crescido de maneira considerável. De 2002 a 2007, pacientes brasileiros foram incluídos em 434 estudos de fase III e este número dobrou no período de 2008 a 2012²⁶. Alguns fatores tornam o país atrativo para a condução de ensaios randomizados na área de cardiologia. A prevalência de condições clínicas incomuns a países desenvolvidos, como doença de Chagas e febre reumática, oferece uma oportunidade para a investigação dessas etiologias. Além disso, pacientes de países em desenvolvimento frequentemente têm dificuldade de acesso ao sistema de saúde local e a sua participação em um estudo clínico pode significar uma garantia de tratamento, o que incentiva sua inclusão.

O recrutamento crescente de participantes de vários continentes em ensaios randomizados traz vantagens na medida em que os resultados de um estudo podem ser generalizados para diversas populações²⁷. Além disso, o tempo de inclusão se torna mais rápido já que há uma maior disponibilidade de pacientes dentre os quais a população-alvo pode ser selecionada. Por outro lado, diferenças relevantes nas condutas clínicas adotadas, padrões sócio-econômicos e estruturação dos serviços de saúde são notadas ao redor do mundo⁵. Variações regionais em atitudes e práticas médicas podem influenciar as etapas essenciais da condução de um ensaio randomizado, dentre elas a identificação adequada dos eventos clínicos apresentados pelos participantes durante o período de seguimento.

1.4 Racional para o presente estudo

A coleta de dados sobre eventos clínicos é trabalhosa, envolve alto custo e deve ser criteriosamente planejada²⁸, assim como a dinâmica de interação entre os participantes, os centros de pesquisa e o instituto de análise dos dados. Tradicionalmente, desfechos clínicos e EAs são coletados de forma separada, porém uma sobreposição nas características desses eventos pode existir.

Os EAs são habitualmente caracterizados como “sérios” ou “não-sérios” baseando-se em critérios específicos já mencionados. Já os desfechos clínicos não são comumente caracterizados desta maneira quando reportados pelos investigadores, pois a classificação de desfechos clínicos quanto a sua seriedade não é exigida por algumas agências regulatórias. No entanto, as orientações das agências regulatórias variam ao redor do mundo. Em um ensaio clínico internacional, a caracterização da seriedade de todos os eventos clínicos apresentados pelos participantes, sejam eles desfechos clínicos ou EAs, pode

aprimorar o processo de coleta de dados como um todo e permitir que as exigências de diversas agências regulatórias sejam contempladas.

Desfechos clínicos podem ser negados pelo CEC por não preencherem os critérios específicos do estudo e estes eventos poderiam eventualmente ser reclassificados como EA sérios. Os desfechos negados pelo CEC não são frequentemente direcionados para esta reclassificação e essas informações podem se perder. Desta forma, uma coleta integrada de EAs e desfechos clínicos tem o potencial de evitar a perda de informações sobre eventos de importância clínica.

Uma variabilidade em reportar eventos clínicos por parte dos participantes e investigadores pode ocorrer em virtude de questões culturais, sócio-econômicas e fatores regionais²⁹. Apesar desse processo ser de extrema importância para a comprovação da eficácia e segurança de um novo tratamento, este tema ainda é pouco relatado na literatura. O maior entendimento dos fatores que contribuem para a variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos tem o potencial de gerar evidências para que ensaios randomizados sejam conduzidos com maior eficiência, de maneira que os pacientes de diversas regiões geográficas possam se beneficiar de seus achados.

1.5 Escolha do estudo APPRAISE-2 (*Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome*)

O estudo APPRAISE-2 (*Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome*) foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado e multicêntrico, que investigou a eficácia e segurança da apixabana em comparação a placebo em pacientes com SCA recente de alto risco. O desenho do estudo em detalhes, assim como seus resultados, já foram relatados em uma publicação prévia³⁰. Após inclusão de 7392 participantes entre Março de 2009 e Novembro de

2010, o comitê de monitoramento de segurança e dados recomendou que o estudo fosse interrompido devido a um excesso de eventos hemorrágicos significativos no grupo apixabana, não acompanhado de um efeito benéfico na redução de eventos isquêmicos.

A duração mediana de seguimento desde a randomização até o último contato foi de 240 dias (percentis 25-75, 132-352). Na análise intenção-de-tratar, o desfecho primário de eficácia (morte cardiovascular, IAM ou AVE isquêmico) ocorreu em 279 (7,5%) pacientes do grupo apixabana e em 293 (7,9%) pacientes do grupo placebo (Hazard Ratio [HR] com apixabana 0,95, IC 95% 0,80-1,11; $p=0,51$) (**Figura 1**). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos desfechos secundários de eficácia entre os grupos apixabana e placebo.

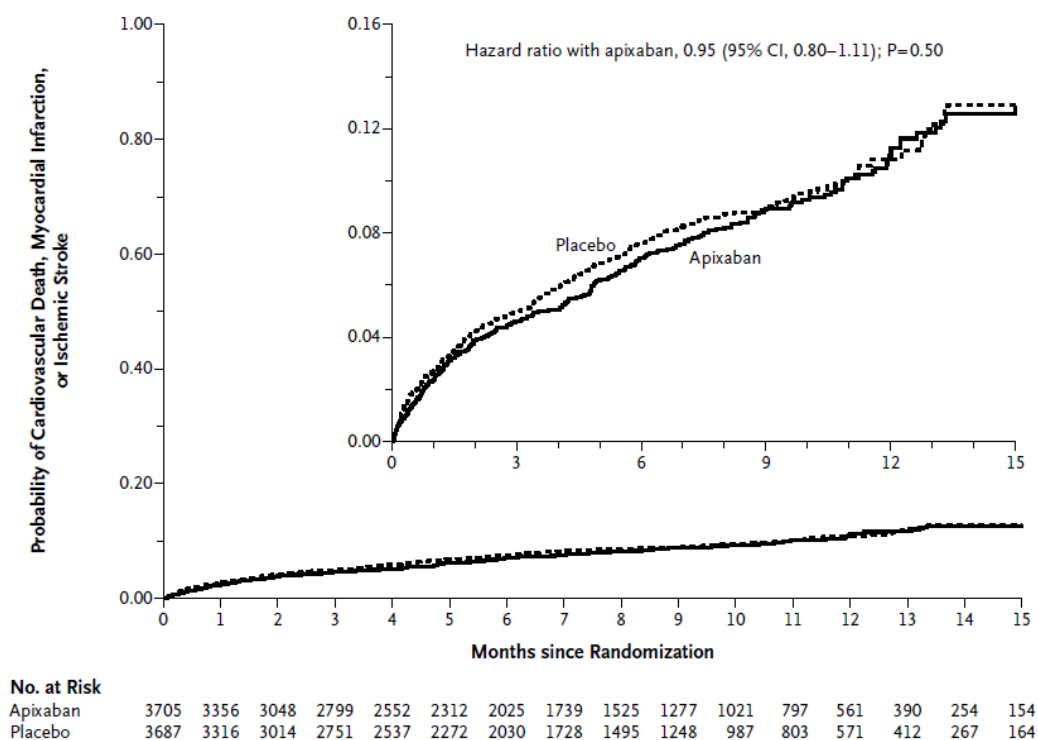


Figura 2 - Desfecho primário de eficácia (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico isquêmico) do estudo APPRAISE-2. Figura retirada de Alexander, JH et al; NEJM 2011.

Na análise de segurança, feita com a população que efetivamente recebeu o tratamento do estudo, sangramentos maiores pelos critérios de TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) ocorreram em 1,3% dos pacientes do grupo apixabana e em 0,5% do grupo placebo (HR com apixabana 2,59, IC 95% 1,50-4,46; $p=0,001$) (**Figura 2**). Além disso, os pacientes do grupo apixabana apresentaram uma taxa mais elevada de sangramentos maiores ou menores pelos critérios de TIMI (2,2% versus 0,8%; $p<0,001$) e maiores ou não-maiores porém clinicamente significativos pelos critérios de ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) (3,2% versus 1,2%; $p<0,001$). A ocorrência de EAs foi semelhante entre os grupos (59,0% no grupo apixabana e 57,7% no grupo placebo), assim como as taxas de EAs sérios (24,3% no grupo apixabana e 24,3% no grupo placebo).

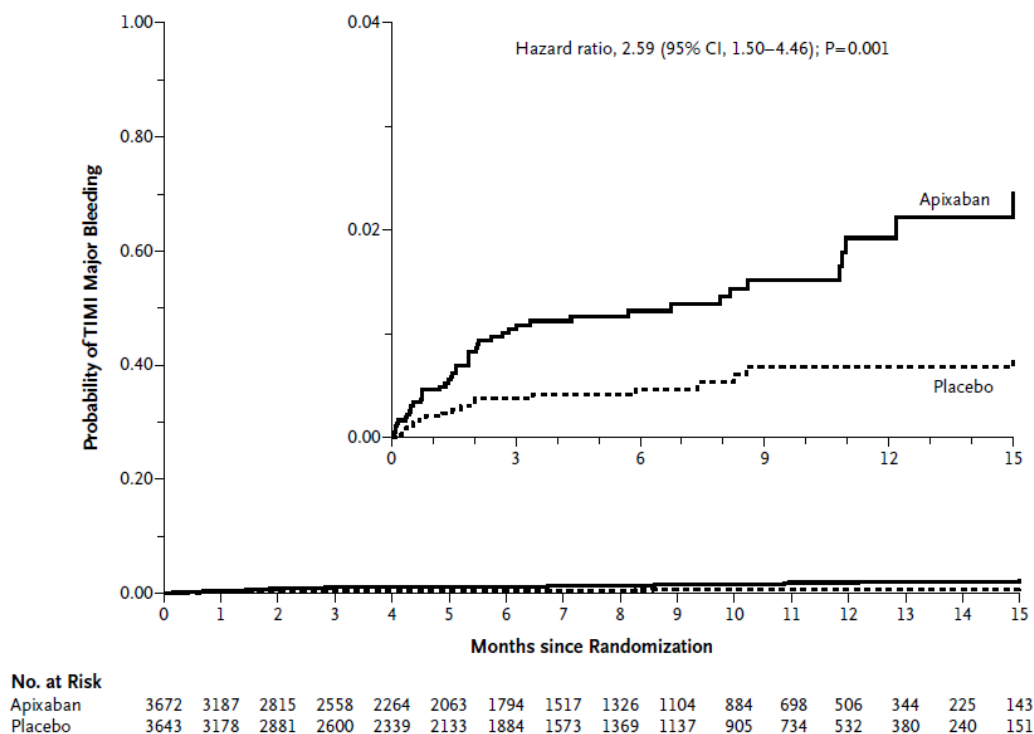


Figura 3 - Desfecho primário de segurança (sangramento maior pelos critérios de *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) do estudo APPRAISE-2. Figura retirada de Alexander, JH et al; NEJM 2011.

Este ensaio clínico foi liderado, planejado e executado por investigadores da Universidade de Duke na Carolina do Norte, Estados Unidos. Os eventos reportados pelos investigadores clínicos foram coletados de uma forma bem organizada, sendo possível a descrição de todos os eventos, tanto os desfechos clínicos quanto os EAs. Os investigadores clínicos reportaram cada evento clínico em um formulário específico: de desfecho clínico (IAM ou angina instável [A], AVE ou sangramento) ou de EA.

Um aspecto peculiar deste estudo refere-se ao fato de que tanto os EAs quanto os desfechos clínicos foram classificados pelos investigadores como “sérios” ou “não-sérios” em seus respectivos formulários. Conforme já relatado, os critérios para a determinação de um evento como sério foram: causar morte, ameaçar a vida, promover ou prolongar uma hospitalização existente, causar câncer ou provocar uma deficiência física ou mental significativa. Todos os eventos clínicos foram enviados ao Instituto de Pesquisa Clínica da Universidade de Duke para contabilização e análise. Esta dinâmica de concentração global de eventos de um ensaio clínico multicêntrico fornece uma oportunidade única para a caracterização de todos os eventos quanto a sua seriedade, incluindo os desfechos negados pelo CEC. Além disso, uma investigação sobre os fatores que influenciam a variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar diferentes tipos de eventos pode ser realizada.

2. Objetivos

Utilizando dados de pacientes pós-SCA incluídos no ensaio clínico internacional multicêntrico randomizado de fase III APPRAISE-2, tivemos por objetivos:

1. Quantificar todos os eventos clínicos reportados pelos investigadores: desfechos clínicos (IAM, AI, AVE e sangramento; confirmados ou negados pelo CEC) e EAs.
2. Caracterizar todos os eventos clínicos reportados pelos investigadores quanto a sua seriedade: desfechos clínicos (IAM, AI, AVE e sangramento; confirmados ou negados pelo CEC) e EAs.
3. Analisar a variabilidade entre centros de pesquisa em reportar desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios.
4. Avaliar a associação entre região geográfica e características clínicas dos participantes e o ato de reportar desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios.

3. Métodos

3.1 Métodos do estudo APPRAISE-2

3.1.1 Objetivo

O estudo APPRAISE-2 teve como objetivo principal avaliar a eficácia e segurança da apixabana numa dose de 5 mg duas vezes ao dia em comparação a placebo em pacientes com SCA recente de alto risco. Uma dose reduzida da apixabana (2,5 mg duas vezes ao dia) foi administrada em pacientes com depuração de creatinina menor que 40 mL/min.

3.1.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão do estudo APPRAISE-2 estão descritos a seguir:

- Idade \geq 18 anos
- História de SCA nos últimos 7 dias (IAM com elevação do segmento ST, IAM sem elevação do segmento ST ou AI) caracterizada por: sintomas de isquemia miocárdica em repouso com duração de no mínimo 10 minutos, associado a um dos seguintes:
 - a) Elevação de marcadores de necrose miocárdica (troponina I, troponina T ou creatina quinase MB) acima do limite superior da normalidade do laboratório local
 - b) Alteração dinâmica do segmento ST no ECG: depressão ou elevação \geq 0.1 mV.
- Estabilidade hemodinâmica

- Estar em uso de tratamento padrão para SCA com aspirina e/ou inibidor de P2Y12 de acordo com escolha do médico no local

- Dois ou mais dos seguintes fatores de risco:

a) Idade maior ou igual a 65 anos

b) Diabetes mellitus

c) História prévia de IAM nos últimos 5 anos (além do evento atual)

d) Doença cerebrovascular isquêmica (AVE isquêmico ou endarterectomia carotídea)

e) Doença arterial periférica (sintomas de claudicação e/ou revascularização prévia e/ou índice braquio-cefálico < 0,9)

f) Insuficiência cardíaca ou fração de ejeção < 40% associada ao evento atual

g) Depuração de creatinina < 60 mL/min

h) Ausência de procedimento de revascularização miocárdica relacionada ao evento atual.

Para a inclusão no estudo APPRAISE-2, todos os participantes forneceram consentimento livre e esclarecido (**Anexo 1**). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade de Duke, assim como pelos comitês de ética e pesquisa de cada centro participante

3.1.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão no estudo APPRAISE-2 estão descritos a seguir:

- Hipertensão grave (pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg)
- Depuração de creatinina < 20 mL/min ou insuficiência renal em hemodiálise
- Sangramento ativo ou alto risco para sangramento (úlceras pépticas ativas, outra doença gastrointestinal com risco elevado de sangramento, cirrose hepática ou câncer com risco elevado de sangramento)
- Coagulopatia conhecida
- História prévia de sangramento intracraniano
- AVE nos últimos 7 dias
- Pericardite aguda
- Insuficiência cardíaca classe *New York Heart Association* IV no momento da randomização
- Doença hepatobiliar conhecida
- Hemoglobina $< 9,0$ g/dL
- Contagem de plaquetas $< 100,000$ mm³
- Necessidade de uso de anticoagulação oral ou parenteral (protese valvar mecânica, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar recente)
- Necessidade de tratamento com aspirina em dose > 325 mg ao dia ou tratamento com inibidor potente de CYP3A4 (itraconazol, cetoconazol, macrolídeos ou inibidores de protease)

3.1.4 Desfechos clínicos

3.1.4.1 Desfechos clínicos de eficácia

O desfecho primário de eficácia do estudo foi o composto de morte por causas cardiovasculares, IAM ou AVE isquêmico.

Os desfechos secundários de eficácia foram os compostos de:

- Morte por causas cardiovasculares, IAM, AI ou AVE isquêmico
- Mortes por causas cardiovasculares, IAM, AVE (isquêmico ou hemorrágico) ou sangramento fatal
- Mortes por todas as causas, IAM ou AVE (isquêmico ou hemorrágico)

O CEC foi responsável pela confirmação da ocorrência dos desfechos clínicos, de acordo com as definições a seguir:

Infarto agudo do miocárdio

A definição de IAM incluiu a elevação de ≥ 1 marcador de necrose miocárdica (troponina I, troponina T ou creatina quinase MB) ao menos 1 valor acima do limite superior da normalidade, associada a um dos seguintes:

- Sintomas isquêmicos
- Alterações no ECG (elevação no segmento ST ≥ 1 mm ou depressão no segmento ST $\geq 0,5$ mm ou inversão dinâmica de onda T $> 0,1$ mm) em 2 derivações

- Alterações em exame de imagem (evidência de perda aguda de viabilidade miocárdica ou nova alteração de mobilidade regional no ecocardiograma, ressonância nuclear magnética ou ventriculografia).

Angina instável

O diagnóstico de AI compreendeu sintomas de angina em repouso de caráter progressivo ou recorrente e duração ≥ 10 minutos, associados a ao menos dois dos seguintes fatores:

- Alterações no ECG (elevação no segmento ST $\geq 1,0$ mm ou depressão no segmento ST $\geq 0,5$ mm ou inversão dinâmica de onda T $> 0,1$ mm) em 2 derivações
- Necessidade de hospitalização
- Necessidade de angiografia coronária em caráter de urgência, com evidência de estenose coronariana significativa, independente da realização ou não de revascularização

Acidente vascular encefálico

A ocorrência de AVE foi definida como uma disfunção neurológica aguda focal de origem não traumática e início súbito, duração ≥ 24 horas e ausência de identificação de uma causa não-vascular (exemplo: tumor cerebral). AVEs foram subclassificados em isquêmicos, hemorrágicos, isquêmicos com conversão hemorrágica ou de tipo indefinido.

3.1.4.2 Desfechos clínicos de segurança

O desfecho primário de segurança do estudo foi a ocorrência de sangramento maior pelos critérios de TIMI (31).

Como desfechos secundários de segurança, destacaram-se:

- Sangramento maior pelos critérios de ISTH (32)
- Sangramento maior ou não-maior porém clinicamente significativo pelos critérios de ISTH

Sangramento pelos critérios de TIMI:

- Sangramento maior: sangramento fatal, hemorragia intracraniana ou sangramento significativo com queda de hemoglobina $\geq 5,0$ g/dL
- Sangramento menor: sangramento evidente com queda de hemoglobina de no mínimo 3 g/dL ou de hematócrito de 10%. Se o sangramento não fosse evidente: queda de hemoglobina de no mínimo 4,0 g/dL ou de hematócrito de 12%
- Sangramento mínimo: qualquer sangramento evidente ou observado em exames de imagem associados a uma queda de hemoglobina $< 3,0$ g/dL ou de hematócrito $< 9\%$

Sangramento pelos critérios de ISTH:

- Sangramento maior: sangramento fatal ou sangramento evidente com queda de hemoglobina $\geq 2,0$ g/dL em 24 horas, associado a transfusão de ≥ 2 concentrados de hemácias ou de ocorrência em região crítica (intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitonal, intraarticular ou pericárdico)

- Sangramento não-maior, porém clinicamente significativo: sangramento que requer intervenção clínica ou cirúrgica e não preenche critérios para sangramento maior

3.2 Amostra do presente estudo: eventos clínicos

A amostra do presente estudo é composta por todos os eventos clínicos (desfechos clínicos e EAs) apresentados pelos participantes do APPRAISE-2 e reportados pelos investigadores ao Instituto de Pesquisa Clínica da Universidade de Duke na Carolina do Norte, Estados Unidos. O investigador clínico em cada centro de pesquisa definia se o evento apresentado pelo participante se classificava como desfecho clínico ou como EA e o reportava em seu respectivo formulário (**Figura 4**).

Os desfechos clínicos foram reportados em formulários específicos para cada desfecho: IAM ou AI (**Anexo 2**), AVE (**Anexo 3**) e sangramento (**Anexo 4**). As características do evento também foram relatadas no respectivo formulário.

Alguns EAs foram antecipados e estavam pré-especificados no formulário: pneumonia, infecção do trato urinário, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade, hipertensão, dispnéia, cefaléia, tontura, dor torácica e síncope. Ao identificar um desses EAs, o investigador deveria fazer uma seleção no campo que indicava o evento específico e, em seguida, responder questões acerca das características do evento. Os EAs também podiam ser relatados em texto livre no formulário caso não se encaixassem nas categorias mencionadas. Os formulários de coleta de EAs está apresentado no **Anexo 5**. Essa análise do estudo APPRAISE-2 não foi pré-especificada no protocolo original.

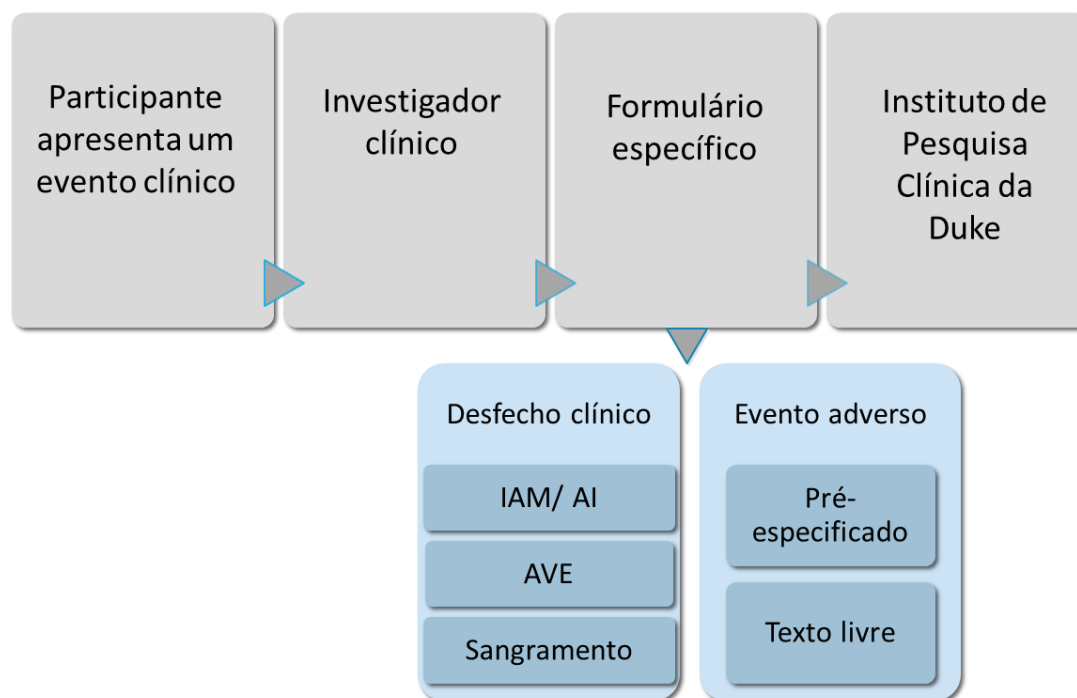


Figura 4 - Coleta e encaminhamento dos desfechos clínicos e EAs reportados pelos investigadores clínicos no estudo APPRAISE-2. AI: angina instável. AVE: acidente vascular encefálico. IAM: infarto agudo do miocárdio.

3.2.1 Processamento dos eventos clínicos

3.2.1.1 Validação das suspeitas de desfechos clínicos

No estudo APPRAISE-2, todas as suspeitas de desfechos clínicos foram encaminhados para análise pelo CEC composto por médicos especialistas

treinados nas definições do protocolo ou foram enviadas a um coordenador do estudo.

Quando um evento de sangramento era reportado pelo investigador clínico, uma série de questões deveriam ser respondidas no formulário acerca das características daquele evento, como por exemplo o local da hemorragia, a queda de hemoglobina associada, se o sangramento levou a morte e se transfusão sanguínea foi necessária. Algoritmos no banco de dados baseados nessas respostas classificavam automaticamente o evento de sangramento pelos critérios de TIMI. As hemorragias classificadas como sangramento mínimo pelos critérios de TIMI não foram encaminhadas ao CEC, e sim foram revisados por um coordenador do estudo para a confirmação de que aquele evento era realmente um sangramento mínimo (**Figura 5**). Estes eventos de sangramento mínimo foram agrupados aos EAs na nossa análise. O termo “desfechos clínicos” se refere aos desfechos que foram encaminhados ao CEC.

O CEC verificou se os desfechos clínicos preenchiam critérios para serem confirmados. Esses critérios foram estabelecidos na fase de desenho do estudo e já foram descritos previamente. Na presente análise, desfechos clínicos foram denominados “confirmados pelo CEC” caso fossem definidos pelo CEC como um desfecho clínico do estudo, não importando o tipo de evento. Por exemplo, as suspeitas de AI, se confirmadas pelo CEC como IAM foram categorizadas no grupo “confirmado pelo CEC” e vice-e-versa. O comitê de validação avaliou os eventos de forma independente e o mesmo desconhecia se o participante pertencia ao grupo intervenção ou controle.

Variáveis no banco de dados (“gatilhos”) poderiam indicar a potencial ocorrência de um desfecho clínico, como por exemplo um valor elevado de troponina ou um valor baixo de hemoglobina. Esses eventos não estão incluídos no presente estudo, já que não foram reportados pelos investigadores clínicos e sim identificados através de uma busca ativa (N=147): 85 (57,8%) eventos de IAM ou AIs encontrados através de dados de marcadores de necrose miocárdica, ECG

ou procedimentos de revascularização e 62 (42,2%) eventos de sangramento encontrados através de exames laboratoriais ou procedimentos de transfusão sanguínea.

3.2.1.2 Processamento dos eventos adversos

Ao receber os EAs reportados em formulários, a equipe de monitorização de segurança do Instituto de Pesquisa Clínica da Duke foi responsável por analisar as informações fornecidas, gerar documentos contendo os dados coletados e enviá-los aos patrocinadores do estudo (**Figura 5**). Estes exerceram o papel de agregar informações sobre todos os EAs apresentados pelos participantes do APPRAISE-2 e definir quais seriam enviados às agências regulatórias: aqueles classificados como inesperados, possivelmente relacionados à medicação do estudo e sérios, denominados “SUSAR” (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*).

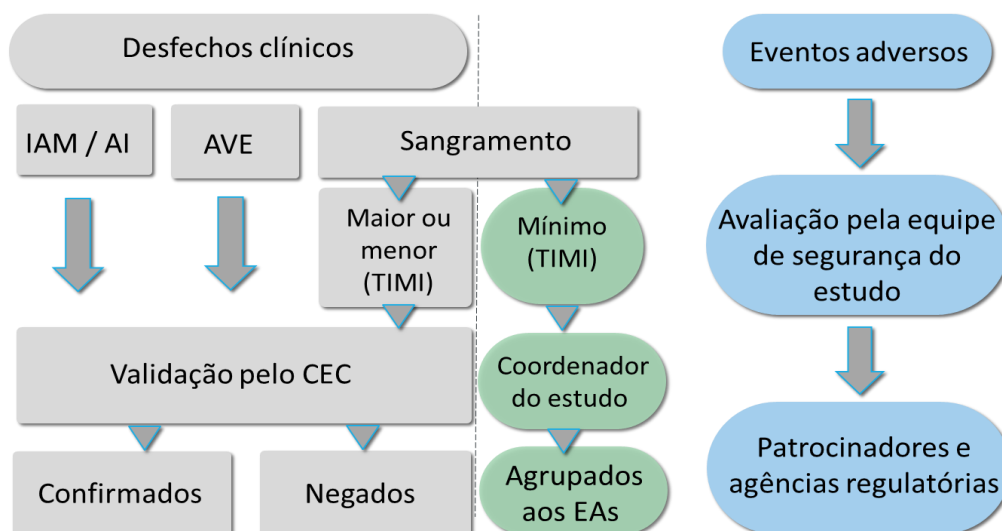


Figura 5 - Processamento dos desfechos clínicos e EAs no estudo APPRAISE-2. AI: angina instável. AVE: acidente vascular encefálico. CEC: comitê de classificação de eventos clínicos. IAM: infarto agudo do miocárdio. EAs: eventos adversos. TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

3.2.2 Seriedade dos eventos clínicos

Os investigadores clínicos determinaram se cada evento (desfecho clínico ou EA) preenchia critérios para ser classificado como sério:

- Resultar em morte ou promover uma ameaça a vida
- Levar a uma hospitalização ou prolongar uma hospitalização
- Causar incapacidade física permanente ou significativa
- Causar uma anomalia congênita
- Ser associado a ocorrência de câncer
- Ser considerado um evento de importância médica baseado em julgamento clínico

3.3 Análise estatística

A primeira parte da presente análise é predominantemente descritiva. Os eventos clínicos estão apresentados como um todo e por tipo de evento (desfecho clínico ou EA). Eventos clínicos reportados no mesmo dia em dois tipos diferentes de formulários (N=185) foram revisados e quando representassem um evento único para qual dois formulários foram gerados (desfecho clínico e EA), estes foram classificados como apenas um único desfecho clínico; caso os dois formulários contivessem dados de dois eventos distintos que ocorreram no mesmo dia, os dois eventos eram mantidos como dois eventos separados. Quando mais de um critério de seriedade foi marcado para um evento, uma priorização foi determinada na seguinte ordem: causar morte, deficiência, ameaça a vida, hospitalização e ser um evento médico importante. As combinações mais

frequentes foram entre hospitalização e morte, hospitalização e ameaça a vida ou hospitalização e evento de importância médica.

As análises de variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos foram limitadas a centros que incluíram 10 ou mais pacientes. As taxas de eventos reportados por centro estão apresentadas em uma figura; o eixo Y corresponde a taxa de eventos por 100 pacientes-dia de seguimento em cada centro e o eixo X corresponde aos centros do maior reportador ao menor reportador de eventos em geral. As taxas de cada tipo de evento estão demonstradas através de linhas coloridas: azul para desfechos clínicos, verde para EAs sérios e vermelho para EAs não-sérios. Os centros de pesquisa foram então divididos em tercís para a obtenção das medianas das taxas de eventos clínicos reportados por 100 pacientes-dia de seguimento pelos tercís maior reportador, médio reportador e menor reportador para cada tipo de evento (desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios).

Para avaliar o quanto a variabilidade nas taxas de eventos clínicos reportados foi influenciada pela região geográfica do centro e o quanto pode ser atribuído às características individuais dos participantes, taxas de eventos a nível dos pacientes por 100 pacientes-dia de seguimento foram inseridas num modelo estatístico usando uma regressão de Poisson com o centro como termo de interceptação. O método estatístico utilizado se baseou na publicação de Xian e colaboradores³³. De forma hierárquica, o primeiro modelo foi o não-ajustado, o modelo subsequente incluiu um ajuste para a região geográfica do centro e o terceiro modelo incluiu a adição de um ajuste para as características basais dos participantes de cada centro. Modelos estatísticos foram desenvolvidos separadamente para cada tipo de evento (desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios). Para cada modelo, um efeito de variância foi estimado, interpretado como a variância do logaritmo da taxa de eventos atribuída às diferenças entre os centros. A mudança proporcional na variância (MPV) foi calculada pelos modelos como: $MPV = (V0 - V1) / V0$; sendo o $V0$ a variância no modelo anterior e $V1$ a variância no modelo seguinte. Para a representação visual da influência de região

geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros em reportar eventos clínicos, gráficos foram elaborados separadamente para cada tipo de evento (desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios) e com uma sobreposição entre o modelo não-ajustado, o modelo ajustado para a região geográfica e o modelo com a adição do ajuste para características basais. Os mesmos modelos estatísticos foram utilizados para explorar a associação entre região geográfica e características basais dos participantes e o ato de reportar eventos clínicos (desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios). Essas associações estão reportadas como risco relativo (RR), respectivo IC 95% e valores de F. Os modelos estatísticos geraram valores de F, através dos quais os valores de p foram determinados. Quanto maior o valor de F, menor o valor de p e mais forte é a associação.

Todos os testes foram bicaudais e o valor de p foi considerado estatisticamente significativo quando $< 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando o *software* SAS no Instituto de Pesquisa Clínica da Universidade de Duke.

4. Resultados

4.1 Eventos clínicos reportados

4.1.1 Desfechos clínicos

O estudo APPRAISE-2 incluiu 7392 participantes em 858 centros de pesquisa em 39 países. Um total de 13.909 eventos clínicos foram reportados, dos quais 8,4% (N=1166) foram desfechos clínicos (**Figura 6**).

Dentre os eventos de sangramento reportados (N=1486), 13,1% (N=194) foram encaminhados para o CEC composto por médicos especialistas. Os outros eventos de sangramento (N=1292) foram classificados como mínimos pelos critérios de TIMI, encaminhados para um coordenador do estudo para revisão e analisados juntamente com os EAs no presente estudo.

Dentre as suspeitas de desfechos clínicos encaminhados para o CEC, 66,0% (N=769) foram confirmadas como desfechos clínicos de acordo com os critérios do protocolo: 70,5% (N=600) dos IAM ou AI, 68,6% (N=83) dos AVEs e 44,3% (N=86) dos sangramentos. Dentre os sangramentos negados pelo CEC (N=108), 81 (75,0%) foram classificados como mínimos pelos critérios de TIMI após validação, 16 (14,8%) não eram sangramentos e 11 (10,2%) foram casos indeterminados.

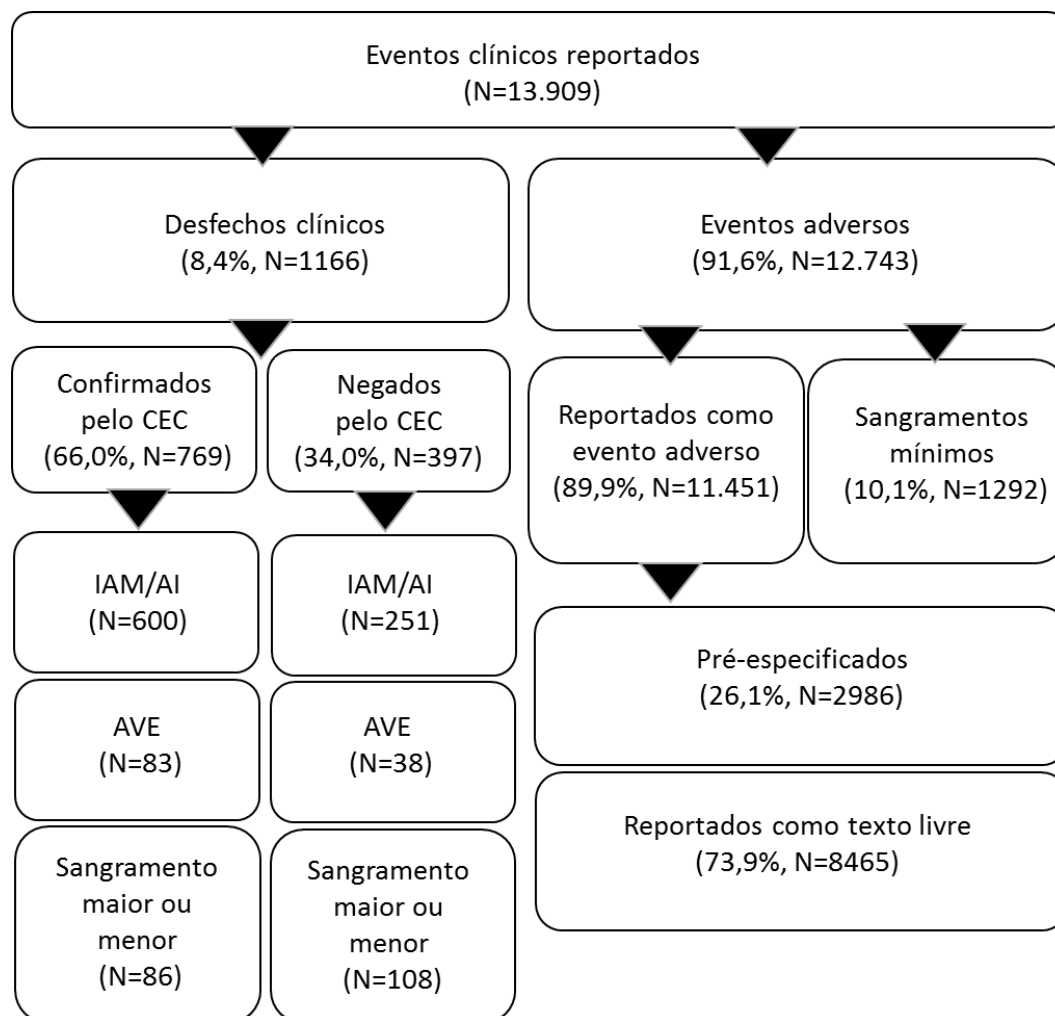


Figura 6 - Eventos clínicos reportados pelos investigadores clínicos no estudo APPRAISE-2. AI: angina instável; AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio.

4.1.2 Eventos adversos

Um total de 12.743 EAs foram reportados. Dentre os eventos reportados no formulário de EA (N=11.451), 26,1% foram pré-especificados e o restante foi reportado na forma de texto livre. Os EAs pré-especificados mais comuns foram: dor torácica, insuficiência cardíaca e hipertensão.

4.2 Seriedade dos eventos clínicos

Um total de 3250 (23,4%) eventos foram classificados como sérios pelos investigadores clínicos (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Seriedade dos desfechos clínicos e eventos adversos

	Eventos Clínicos	Eventos Sérios
	N	N (%)
TOTAL	13909	3250 (23,4%)
Desfechos clínicos	1166	974 (83,6%)
<i>Confirmados pelo CEC</i>	769	723 (94,0%)
IAM	416	407 (97,8%)
AI	184	175 (95,1%)
AVE	83	78 (94,0%)
Sangramento*	86	63 (73,3%)
<i>Negados pelo CEC</i>	397	251 (63,2%)
IAM ou AI	251	181 (72,4%)
AVE	38	31 (81,6%)
Sangramento*	108	39 (36,1%)
Eventos adversos	12743	2276 (17,9%)

Legenda: AI: angina instável; AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio. * Sangramentos maiores ou menores pelos critérios de TIMI.

4.2.1 Desfechos clínicos

A maioria dos desfechos clínicos encaminhados ao CEC foram considerados sérios (83,6%, N=974). Dentre os desfechos confirmados pelo CEC, 94,0% foram considerados sérios: 97,8% dos IAMs, 95,1% das AIs, 94,0% dos AVEs e 73,3% dos sangramentos. Dentre aqueles que foram negados pelo CEC, 63,2% foram considerados sérios: 72,4% dos IAMs ou AIs, 81,6% dos AVEs e 36,1% dos sangramentos.

4.2.2 Eventos adversos

Dentre todos EAs reportados, 17,9% (N=2276) preencheram critérios de seriedade.

4.2.3 Critérios de seriedade

O critério mais atingido para a determinação de um evento como sério foi nova hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização existente (79,9%), seguido de morte (9,9%) e condição ameaçadora a vida (5,3%) (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Critérios atingidos para determinar a seriedade dos eventos clínicos

Evento clínico	Sérios, n	Hospitalização, n (%)	Morte, n (%)	Ameaça à vida, n (%)	Evento médico importante, n (%)	Deficiência, n (%)
TOTAL	3250	2594 (79,9)	321 (9,9)	173 (5,3)	93 (2,9)	38 (1,2)
Desfechos clínicos	974	755 (77,6)	100 (10,3)	84 (8,6)	15 (1,5)	19 (2,0)
<i>Confirmados pelo CEC</i>	723	563 (78,0)	69 (9,6)	70 (9,7)	5 (0,7)	15 (2,1)
IAM	407	309 (76,1)	46 (11,3)	42 (10,3)	1 (0,2)	8 (2,0)
AI	175	160 (91,4)	2 (1,1)	9 (5,1)	1 (0,6)	3 (1,7)
AVE	78	49 (62,8)	16 (20,5)	8 (10,3)	1 (1,3)	4 (5,1)
Sangramentos	63	45 (71,4)	5 (7,9)	11 (17,5)	2 (3,2)	0 (0)
<i>Negados pelo CEC</i>	251	192 (76,5)	31 (12,4)	14 (5,6)	10 (4,0)	4 (1,6)
IAM ou AI	181	143 (79,0)	25 (13,8)	7 (3,9)	4 (2,2)	2 (1,1)
AVE	31	18 (58,1)	4 (12,9)	4 (12,9)	3 (9,7)	2 (6,5)
Sangramentos	39	31 (79,5)	2 (5,1)	3 (7,7)	3 (7,7)	0 (0)
Eventos adversos	2276	1839 (80,9)	221 (9,7)	89 (3,9)	78 (3,4)	19 (0,8)

Legenda: O critério não foi encontrado para 1 desfecho clínico e 8 eventos adversos. 22 eventos adversos foram determinados sérios por terem sido associados a ocorrência de câncer. AI: angina instável; AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio.

4.3 Variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos clínicos

4.3.1 Taxas de desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios reportados pelos centros de pesquisa

Dentre os centros participantes do estudo APPRAISE-2, 43,2% (N=371) incluíram menos de 5 pacientes e 28,7% (N=246) incluíram entre 5 e 9 pacientes; estes foram excluídos da análise de variabilidade. Um total de 241 centros de pesquisa incluíram 10 ou mais pacientes e foram incluídos. As taxas de desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios reportados pelos centros incluídos estão demonstradas na **Figura 7**.

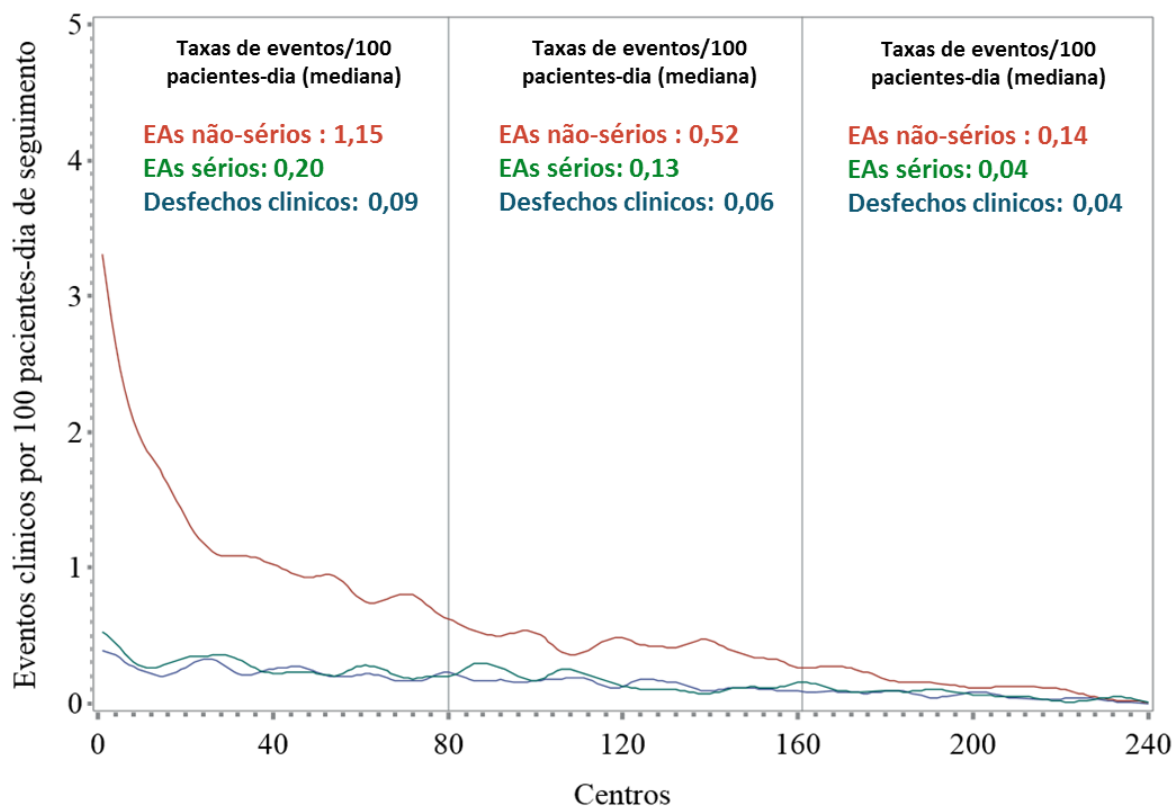


Figura 7 - Taxas de desfechos clínicos, EAs sérios e EAs não-sérios reportados do centro que mais reportou eventos ao que menos reportou eventos. Vermelho: eventos adversos não-sérios; verde: eventos adversos sérios; azul: desfechos clínicos.

4.3.2 Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar desfechos clínicos

Um ajuste para a região geográfica do centro explicou 28,7% da variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar desfechos clínicos (**Figura 8**) e a adição de características basais dos participantes ao modelo explicou 46,8% dessa variabilidade.

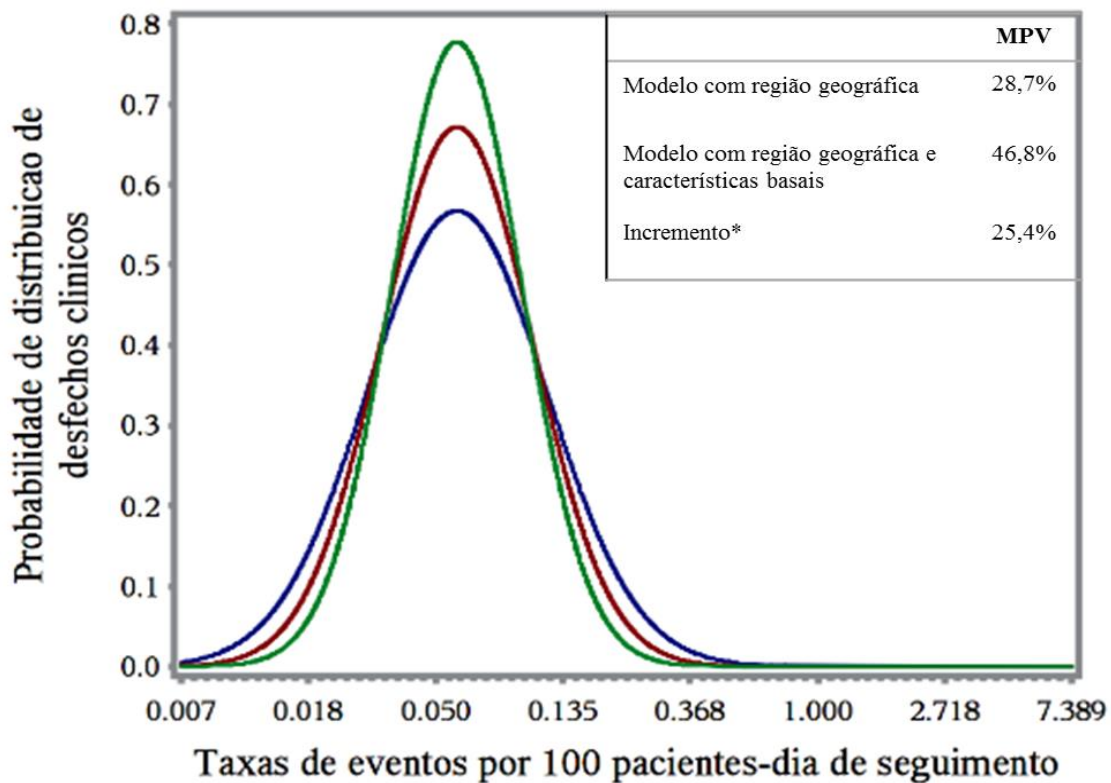


Figura 8 - Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar desfechos clínicos. A linha azul representa o modelo não-ajustado, a linha vermelha representa um ajuste para região geográfica e a linha verde representa a adição de características basais dos participantes ao modelo. MPV: mudança proporcional na variância. *Incremento em relação ao modelo anterior.

4.3.3 Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs sérios

Um ajuste para a região geográfica do centro explicou 26,4% da variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs sérios (**Figura 9**) e a adição de características basais dos participantes ao modelo explicou 36,2% dessa variabilidade.

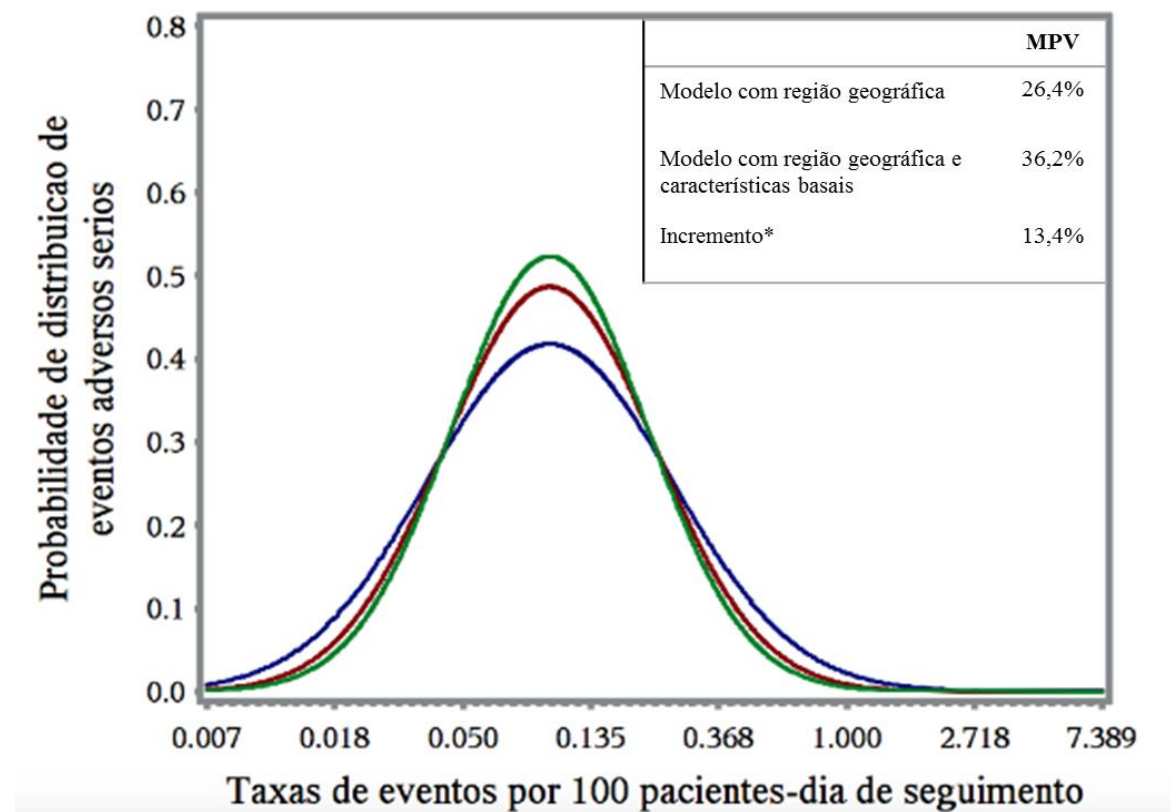


Figura 9 - Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs sérios. A linha azul representa o modelo não-ajustado, a linha vermelha representa um ajuste para região geográfica e a linha verde representa a adição de características basais dos participantes ao modelo. MPV: mudança proporcional na variância. *Incremento em relação ao modelo anterior.

4.3.4. Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs não-sérios

Um ajuste para a região geográfica do centro teve pouca influência na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs não-sérios (6,7%) (**Figura 10**). A adição de características basais dos participantes ao modelo também promoveu pouco impacto na variabilidade entre os centros em reportar EAs não-sérios (8,7%).

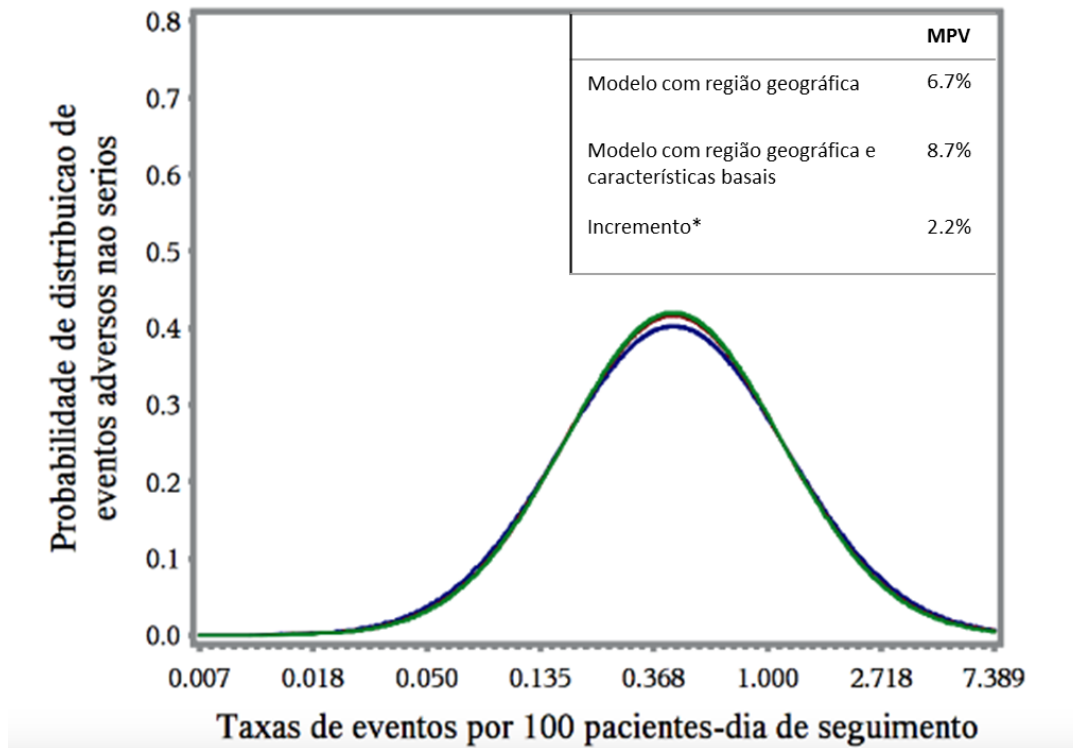


Figura 10 - Impacto de região geográfica e características basais dos participantes na variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar EAs não-sérios. A linha azul representa o modelo não-ajustado, a linha vermelha representa um ajuste para região geográfica e a linha verde representa a adição de características basais dos participantes ao modelo. MPV: mudança proporcional na variância. *Incremento em relação ao modelo anterior.

4.4 Características associadas ao ato de reportar eventos clínicos

4.4.1 Características associadas ao ato de reportar desfechos clínicos

Idade avançada foi a variável mais fortemente associada ao ato de reportar desfechos clínicos (**Tabela 3**). A presença de diabetes e de insuficiência cardíaca também foram associadas ao ato de reportar desfechos clínicos. Em comparação a Europa Oriental, a América do Sul, Europa Ocidental e América do Norte foram associadas a reportar mais desfechos clínicos.

Tabela 3 - Associações entre região geográfica e características basais dos participantes e o ato de reportar desfechos clínicos

	RR (IC 95%)	F*	p
Região (referência: Europa Oriental)		5,82	0,0001
América do Sul	1,74 (1,20, 2,51)		
Europa Ocidental	1,39 (1,03, 1,88)		
América do Norte	1,26 (0,93, 1,71)		
Ásia	0,62 (0,42, 0,92)		
Características basais			
Idade (por aumento de 10 anos)	1,21 (1,10, 1,33)	16,16	<0,0001
Diabetes	1,30 (1,10, 1,53)	9,33	0,0023
Insuficiência cardíaca	1,19 (1,01, 1,40)	4,22	0,0401
Hipertensão	1,25 (0,99, 1,59)	3,52	0,0605
Sexo feminino	1,17 (0,99, 1,39)	3,52	0,0607
Fibrilação atrial	1,30 (0,98, 1,72)	3,28	0,0703
Doença arterial periférica	1,17 (0,96, 1,44)	2,39	0,1218
Depressão	1,28 (0,92, 1,77)	2,19	0,1391
Disfunção renal	1,13 (0,94, 1,37)	1,63	0,2022
Doença cardiovascular	1,08 (0,84, 1,39)	0,35	0,5534

Legenda: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. *Os modelos estatísticos geraram valores de F, através dos quais os valores de p foram determinados.

4.4.2. Características associadas ao ato de reportar EAs sérios

Insuficiência cardíaca, diabetes, depressão e doença arterial periférica foram variáveis independentemente associadas ao ato de reportar EAs sérios (**Tabela 4**). Além disso, fibrilação atrial e disfunção renal também foram associadas ao ato de reportar EAs sérios. O mesmo padrão de reportar desfechos clínicos entre regiões geográficas foi observado com EAs sérios.

Tabela 4 - Associações entre região geográfica e características basais dos participantes e o ato de reportar eventos adversos sérios

	RR (IC 95%)	F*	p
Região (referência: Europa Oriental)		10,33	<0,0001
Europa Ocidental	2,65 (1,91, 3,68)		
América do Norte	1,85 (1,32, 2,59)		
América do Sul	1,58 (1,03, 2,43)		
Ásia	0,97 (0,64, 1,47)		
Características basais			
Insuficiência cardíaca	1,93 (1,70, 2,18)	106,50	<0,0001
Depressão	1,77 (1,45, 2,17)	30,39	<0,0001
Doença arterial periférica	1,45 (1,26, 1,68)	25,42	<0,0001
Diabetes	1,35 (1,19, 1,53)	21,28	<0,0001
Disfunção renal	1,30 (1,12, 1,50)	12,12	0,0005
Fibrilação atrial	1,25 (1,01, 1,55)	4,22	0,0400
Idade (por aumento de 10 anos)	1,07 (1,00, 1,15)	3,75	0,0528
Sexo feminino	1,13 (0,99, 1,28)	3,44	0,0639
Hipertensão	1,16 (0,99, 1,37)	3,28	0,0701
Doença cardiovascular	0,92 (0,76, 1,12)	0,66	0,4177

Legenda: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. *Os modelos estatísticos geraram valores de F, através dos quais os valores de p foram determinados.

4.4.3 Características associadas ao ato de reportar EAs não-sérios

Sexo feminino e depressão foram variáveis fortemente associadas ao ato de reportar EAs não-sérios (**Tabela 5**), assim como diversas outras características clínicas dos participantes. Em comparação a Europa Oriental, todas as outras regiões geográficas foram associadas a reportar mais EAs não-sérios.

Tabela 5 - Associações entre região geográfica e características basais dos participantes e o ato de reportar eventos adversos não-sérios

	RR (IC 95%)	F*	p
Região (referência: Europa Oriental)		3,15	0,0135
América do norte	1,80 (1,26, 2,57)		
Europa Ocidental	1,55 (1,09, 2,20)		
Ásia	1,38 (0,90, 2,12)		
América do sul	1,17 (0,75, 1,83)		
Características basais			
Sexo feminino	1,26 (1,19, 1,34)	63,40	<0,0001
Depressão	1,27 (1,13, 1,42)	17,35	<0,0001
Fibrilação atrial	1,22 (1,10, 1,35)	14,71	0,0001
Disfunção renal	1,11 (1,04, 1,19)	9,86	0,0017
Insuficiência cardíaca	1,10 (1,03, 1,16)	9,13	0,0025
Doença arterial periférica	1,09 (1,01, 1,17)	4,95	0,0261
Diabetes	1,07 (1,01, 1,13)	4,73	0,0297
Idade (por aumento de 10 anos)	1,03 (1,00, 1,07)	4,39	0,0363
Hipertensão	1,05 (0,98, 1,13)	1,71	0,1910
Doença cardiovascular	1,02 (0,93, 1,11)	0,14	0,7066

Legenda: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. *Os modelos estatísticos geraram valores de F, através dos quais os valores de p foram determinados.

5. Discussão

Na era da medicina baseada em evidências, as decisões acerca do tratamento de pacientes com diversas condições cardiológicas são, quando possível, guiadas pelos resultados de estudos multicêntricos, randomizados, internacionais e de grande porte. Desta forma, as taxas de desfechos clínicos apresentados pelos grupos intervenção e controle em ensaios randomizados determinam a interpretação final de um estudo. Além disso, questões reais sobre a segurança de um novo tratamento podem ser investigadas caso EAs estejam ocorrendo mais frequentemente em participantes de um dos braços da investigação comparado ao outro. A coleta de eventos clínicos é um processo de alta complexidade e custo, envolvendo três componentes de equivalente importância: os participantes, os investigadores clínicos e o instituto de análise dos dados. Um conhecimento mais aprofundado sobre esse processo tem o potencial de gerar evidências para que ensaios randomizados sejam conduzidos de forma mais eficiente. No momento, essas evidências ainda são escassas na literatura e cada centro de pesquisa tem sua própria experiência referente a coleta de eventos. Entretanto, um interesse especial por novos estudos na área de metodologia de pesquisa tem surgido tanto pelos institutos científicos internacionais quanto pelas agências regulatórias, com o intuito de entender a maneira atual de coletar eventos, para que orientações sobre esse processo possam ser geradas e difundidas globalmente.

5.1 Eventos clínicos reportados

Os eventos reportados por investigadores clínicos podem ser classificados em EAs ou desfechos clínicos. As definições devem estar descritas de forma objetiva no protocolo do estudo, visando uma análise uniforme desses eventos. O mesmo tipo de evento pode ser categorizado como desfecho clínico ou como EA, a depender do desenho do estudo. Um evento de internação por AI, por exemplo,

no ensaio clínico TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) foi definido como desfecho clínico³⁴. Este estudo teve como principal objetivo avaliar a segurança da sitagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 e aterosclerose, numa era em que se suspeitava do risco cardiovascular relacionado ao uso de diversos antidiabéticos orais. Desta forma, o desfecho composto de morte por causa cardiovascular, IAM, AVE ou hospitalização por AI foi escolhido como meta principal. Por outro lado, o estudo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) comparou apixabana a warfarina na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial e risco elevado³⁵. Neste ensaio clínico, o desfecho escolhido para melhor adequação com o objetivo do estudo foi o composto de AVE ou embolia sistêmica. Os eventos de AI apresentados no seguimento do estudo ARISTOTLE foram classificados como EAs, e não como desfechos clínicos.

No estudo APPRAISE-2, que incluiu 7392 participantes, observamos que um total de 13.909 eventos clínicos foram reportados pelos investigadores. O número de eventos encontrados na presente análise é diferente do relatado na publicação original por dois motivos: primeiro, no estudo atual incluímos todos os eventos reportados, ao invés de considerar apenas os eventos da análise intenção-de-tratar ou com a população “em tratamento”; segundo, os eventos encontrados através de algoritmos do banco de dados não estão aqui incluídos(36). Na presente análise, a maior parte dos eventos foram EAs reportados como texto livre, sendo apenas um quarto destes pré-especificados. Este achado nos faz questionar o papel de se especificar eventos de alta prevalência no formulário, como dor torácica e dispnéia, já que a maioria dos EAs não se encaixou nas categorias pré-determinadas. Apesar da importância da coleta adequada de EAs ser bem estabelecida, orientações específicas sobre a maneira através da qual essa averiguação de eventos deve ser realizada não estão disponíveis. Conseqüentemente, investigadores utilizam diversos métodos para identificar esses eventos, o que pode levar a diferentes estimativas na sua

frequência. Um estudo de avaliação de EAs reportados por pacientes com hiperplasia prostática benigna em uso de placebo observou que participantes que recebiam formulários com uma lista de sintomas reportou um número significativamente maior de EAs do que o grupo que recebeu formulários com campo livre para a descrição dos novos sintomas apresentados²⁹. Uma variabilidade em reportar EAs por parte dos participantes de um estudo pode ser influenciada pela estruturação das visitas, pela maneira através da qual o questionamento a respeito de eventos é feito e por padrões de prática clínica regionais.

Dentre todos os eventos reportados, 8,4% foram desfechos clínicos de IAM, AI, AVE ou sangramento maior ou menor pelos critérios de TIMI. Verificamos que dois terços dos desfechos clínicos foram confirmados pelo CEC e esta taxa foi semelhante entre os desfechos de IAM ou AI (70,5%) e AVE (68,6%), enquanto que a confirmação pelo CEC de sangramentos maiores ou menores pelos critérios de TIMI foi algo menor (44,3%). A taxa de confirmação de sangramentos teria sido ainda menor caso o CEC tivesse validado todos os eventos de sangramentos reportados. Devido a experiência dos investigadores principais do APPRAISE-2 com estudos prévios de medicações anti-trombóticas e desfechos de sangramento, optou-se por encaminhar para o CEC apenas aquelas hemorragias maiores ou menores pelos critérios de TIMI, triadas através de algoritmos computadorizados. Os outros sangramentos foram avaliados por um coordenador do estudo que confirmava se o evento era um sangramento mínimo ou se o mesmo deveria ser encaminhado ao CEC para validação. Esta estratégia resultou numa redução de custo e maior eficiência desse processo.

O uso da validação de desfechos clínicos através de um CEC tem sido rotineiramente implementado em ensaios randomizados para que uma análise objetiva, cega para a intervenção do estudo, independente e sistematizada desses eventos seja realizada^{15, 37}. A validação determina as taxas finais de desfechos confirmados, influenciando significativamente os resultados de um estudo e sua interpretação. Ao longo dos anos, a maneira como a validação de eventos vem

sendo realizada tem evoluído substancialmente. O processo passou a ser centralizado no formulário preenchido pelo investigador clínico ao invés de focar na busca ativa por prontuários e relatórios médicos. Além disso, esses formulários passaram de preenchimento manual para eletrônico e os centros de pesquisa têm sido mais intensamente treinados no seu preenchimento para a coleta completa de dados. Recentemente, em estudos mais modernos, o processo de validação também passou a ser realizado de forma eletrônica, assim como a comunicação entre o instituto de análise dos dados e os centros participantes para a coleta de documentos médicos complementares³⁸⁻⁴⁰.

Eventos não-fatais frequentemente fazem parte de desfechos compostos de ensaios randomizados em cardiologia e a sua validação é um desafio. A utilização de CECs tem extrema importância nesses casos, para que se estabeleça a acurácia na certificação da ocorrência desses eventos, de acordo com o protocolo de estudo. Na prática clínica diária, comumente médicos que trabalham no mesmo centro de saúde discordam a respeito do diagnóstico do paciente, mesmo que tenham prestado assistência ao doente e tenham tido acesso a todos os detalhes da sua apresentação clínica. Essa situação não é incomum entre pesquisadores de ensaios clínicos. Discordâncias acerca da ocorrência de desfechos clínicos entre investigadores e CEC foram relatadas^{9,37}. Uma análise do estudo PURSUIT (*Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*), que comparou eptifibatide a placebo em pacientes com SCA sem elevação do segmento ST, demonstrou que houve uma discordância entre os investigadores clínicos e o CEC no diagnóstico de cerca de 20% dos desfechos de IAM¹⁴. Em alguns casos, os investigadores identificaram erroneamente IAMs que ocorreram no momento da randomização para o estudo e os classificaram como desfechos clínicos. Em outros, episódios sugestivos de isquemia miocárdica, porém sem elevação de marcadores de necrose miocárdica ou alterações de ECG, foram reportados incorretamente como IAMs⁸. Um outro estudo, desta vez em pacientes com IAM com elevação do segmento ST, observou que eventos de insuficiência cardíaca e choque

cardiogênico que ocorreram antes da randomização foram reportados por investigadores clínicos como desfechos, mesmo com a orientação de que apenas eventos que ocorressem após a randomização deveriam ser reportados⁴¹. No estudo PARAGON-B (*Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network Trial*), que avaliou o uso de lamifiban em pacientes com SCA sem elevação do segmento ST, 347 suspeitas de IAM foram reportadas por investigadores clínicos⁴². Dentre elas, 134 (38,6%) não foram confirmadas pelo CEC. Além disso, 270 suspeitas de IAM não reportadas pelos investigadores foram identificadas através de algoritmos no banco de dados e estas foram validadas pelo CEC. Foi observado que a maioria desses casos foi composta por eventos que ocorreram após procedimentos de revascularização miocárdica, o que sugere que investigadores clínicos têm uma tendência a evitar classificar eventos peri-procedimento como IAMs, e portanto, não reportá-los.

No estudo PLATO, a taxa de confirmação dos desfechos de IAM pelo CEC foi semelhante a que encontramos no APPRAISE-2. Uma análise secundária deste estudo demonstrou que, das 5447 suspeitas de IAM pós-randomização, 49,7% foram reportadas pelos investigadores clínicos⁴³. A outra metade das suspeitas foi identificada através da busca ativa no banco de dados através de algoritmos computadorizados. No nosso estudo, a maior parte dos desfechos clínicos de IAM ou AI foram reportados pelos investigadores clínicos e apenas 85 eventos deste tipo foram encontrados pela busca no banco de dados através de dados de marcadores de necrose miocárdica, ECG e/ou procedimentos de revascularização. No PLATO, um total de 1097 IAMs foram confirmados pelo CEC: 725 (66,1%) reportados pelos investigadores clínicos e 372 (33,9%) identificados pelos algoritmos. Os algoritmos computadorizados identificaram eventos de IAM periprocedimento mais frequentemente do que os investigadores clínicos, assim como observado no estudo PARAGON-B⁴².

Por outro lado, discordâncias entre investigadores clínicos e CEC podem ocorrer até mesmo para desfechos de mortalidade. Um estudo com 2010

pacientes portadores de doença do nó sinusal, que comparou o uso de marcapasso unicameral com o atrioventricular, demonstrou que os investigadores clínicos e o CEC discordaram em cerca de 10% na classificação das causas de morte em categorias cardíaca e não-cardíaca e em mais de 30% nas suas subclassificações ⁴⁴.

O impacto do processo de validação de desfechos clínicos na determinação da efetividade de um novo tratamento tem sido tópicos de discussão. Uma análise com 10 ensaios clínicos, que utilizaram desfechos cardiovasculares compostos e incluíram um total de 95.038 participantes, demonstrou que o processo de validação de eventos resultou em uma alteração nas taxas finais de eventos clínicos⁴⁵. Entretanto, esse processo não promoveu mudanças na estimativa de efeito dos tratamentos testados. Resultados semelhantes foram observados em uma análise do estudo PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*), que avaliou o papel do uso de anti-hipertensivos na prevenção de AVE em pacientes com história prévia de doença cerebrovascular(46). Dos 992 AVEs reportados por investigadores clínicos, 90,1% foram confirmados pelo comitê de validação. Nesse estudo, o processo de validação de eventos não alterou a estimativa de efeito do tratamento. Os autores concluíram que os investigadores clínicos fizeram um excelente trabalho ao identificar corretamente os eventos de acordo com as orientações fornecidas. Além disso, não houve diferenças entre os grupos intervenção e controle nas taxas de discordância entre os investigadores clínicos e o CEC a respeito da ocorrência de eventos. Por outro lado, múltiplos relatos na literatura observaram que o processo de validação de eventos alterou a interpretação de diferentes estudos. Em alguns casos, o efeito do tratamento investigado no desfecho primário foi mais significativo ao se usar taxas de desfechos validados pelo CEC ao invés de apenas eventos reportados por investigadores clínicos⁴⁷. Em outros, o efeito observado foi menos significativo⁴⁸⁻⁵⁰. Importaneamente, em alguns desses trabalhos, o processo de validação de eventos teve um impacto na interpretação dos resultados do estudo⁴⁷⁻⁵⁰. Ensaios clínicos menores, com um número modesto

de eventos clínicos, estão particularmente vulneráveis a uma mudança na estimativa de efeito do novo tratamento com o processo de validação⁵¹.

Um exemplo da importância do processo de validação de eventos foi o estudo RECORD (*The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*). Em 2007, uma meta-análise com 42 estudos que incluíram um total de 14.237 pacientes sugeriu um risco elevado de IAM com o uso de rosiglitazona, o que gerou um alerta mundial em relação a segurança dos pacientes em uso da medicação⁵². Por este motivo, o estudo RECORD comparou a adição de rosiglitazona a sulfoniluréia ou metformina com a terapia dupla com sulfoniluréia e metformina para pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado, num regime aberto⁵³. O estudo concluiu que a rosiglitazona foi não-inferior ao tratamento controle no desfecho primário composto de morte ou hospitalização por causas cardiovasculares. No entanto, as taxas de eventos foram mais baixas do que o esperado, reduzindo o poder estatístico do estudo para avaliação de desfechos isquêmicos. Em 2010, os principais resultados do RECORD foram revisados e discutidos pelo FDA e preocupações acerca do processo de identificação e validação de eventos levaram a agência regulatória a exigir que patrocinador do estudo realizasse uma reavaliação dos desfechos de morte, IAM e AVE. O FDA estava considerando a possibilidade de retirar a medicação do mercado, a depender dos resultados dessa nova análise do banco de dados do RECORD. O Instituto de Pesquisa Clínica da Universidade de Duke foi a instituição escolhida para conduzir esta análise. Um processo intensivo de identificação de todos os potenciais desfechos clínicos foi iniciado através da avaliação cuidadosa do banco de dados e da busca ativa por informações adicionais nos centros de pesquisa, levando a validação desses eventos de maneira cega, sistemática e objetiva por um CEC(54). Cada suspeita de desfecho clínico foi validada usando as definições originais do estudo RECORD, assim como definições de eventos atualizadas pelo FDA. Essa nova análise observou que as taxas de desfechos clínicos foram semelhantes às reportadas pelo estudo original, independentemente de se utilizar as definições do estudo RECORD ou as

definições atualizadas pelo FDA⁵⁵. Além disso, o efeito do tratamento com rosiglitazona em comparação ao grupo controle foi consistente com a publicação original. Um número adicional modesto de eventos foi identificado com esse processo de revisão dos dados, já que houve uma dificuldade em coletar informações sobre os eventos clínicos de maneira retrospectiva. Este exemplo ilustra que o processo de validação de eventos influenciou de forma decisiva a opção do FDA em manter a rosiglitazona no mercado, já que o aumento do risco cardiovascular com a medicação não foi comprovado.

O estudo TRITON TIMI-38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*) randomizou pacientes com SCA e anatomia coronária conhecida para o tratamento com prasugrel ou clopidogrel⁵⁶. O desfecho primário do estudo foi o composto por morte cardiovascular, IAM e AVE, que ocorreu em 12,1% dos pacientes do grupo clopidogrel e 9,9% dos pacientes do grupo prasugrel (HR 0,81, IC 95% 0,73-0,90; $p < 0.001$). Desta forma, um benefício clínico com o uso do prasugrel foi demonstrado. Neste estudo, o CEC identificou um número significativamente maior de eventos de IAM do que o reportado pelos investigadores clínicos. A comparação entre os dois tratamentos utilizando as taxas de desfechos reportados pelos investigadores clínicos não atingiu significância estatística⁵⁷. No entanto, as agências regulatórias prosseguiram com a aprovação do prasugrel para uso clínico, devido ao benefício demonstrado em reduzir eventos isquêmicos, ao se utilizar as taxas de eventos validados pelo CEC.

Alguns desafios do processo de validação devem ser ressaltados. Desfechos clínicos podem ser negados pelo CEC simplesmente pelo fato de não haver documentação suficiente que comprove que o evento realmente ocorreu, mesmo que o médico que prestou assistência ao participante reporte o mesmo. Além disso, o processo de validação faz com que o diagnóstico feito pelo comitê através da revisão de dados coletados seja considerado mais acurado que o diagnóstico feito pelo médico envolvido no cuidado ao paciente⁵¹. Na presente análise, verificou-se que um terço dos desfechos clínicos reportados pelos

investigadores clínicos foi negado pelo CEC. Este achado é consistente com estudos prévios já mencionados que demonstraram discordâncias acerca da ocorrência de um evento^{8, 42, 44}. As definições escritas no protocolo auxiliam os membros do CEC a manterem uma decisão uniforme para todos os eventos, independente da região geográfica do participante e da prática clínica local.

O processo de validação também acarreta custos ao estudo e pode causar um atraso no trancamento do banco de dados⁴⁵. Em 2013, uma colaboração entre o Consórcio de Segurança em Pesquisas Cardiovasculares e a agência regulatória americana FDA teve como objetivo elaborar uma série de recomendações para a utilização de CECs em ensaios clínicos de forma otimizada¹⁶. O documento gerado nessa reunião sugere que CECs não são necessários em ensaios clínicos com cegamento conduzidos por cardiologistas, com a exceção de estudos em que se pretende avaliar a ocorrência dos componentes individuais de desfechos compostos. Além disso, recomenda-se o uso de CECs em estudos conduzidos por médicos não-cardiologistas. No estudo APPRAISE-2, o desfecho primário foi o composto de morte cardiovascular, IAM ou AVE isquêmico e havia um interesse na avaliação dos componentes individuais desse desfecho, portanto o CEC foi utilizado³⁰. Uma vez decidido pela utilização de CECs, a recomendação é que o processo de validação de eventos seja feito de maneira planejada, prospectiva, sistematizada e seja iniciado assim que o evento for identificado. Muitas vezes é necessária uma busca ativa por mais informações nos centros de pesquisa, e caso o processo de validação se inicie após o término do estudo, pode haver uma dificuldade em coletar esses dados. Os votos do CEC devem ser feitos de modo independente e reuniões com membros do comitê são necessárias para discussão de casos de discordâncias entre os membros que avaliaram o evento inicialmente.

5.2 Seriedade dos eventos clínicos

Como dito anteriormente, EAs e desfechos clínicos são coletados através de processos distintos em ensaios randomizados. Algumas agências regulatórias orientam que desfechos clínicos não precisam ser classificados quanto a sua seriedade e duplamente reportados como EAs, já que são monitorados por um comitê independente². A única exceção são os desfechos de morte, que devem ser reportados como desfecho clínico, caso o desenho do estudo os determinem como tal, e também como EA sério. Uma peculiaridade do estudo APPRAISE-2 foi que os investigadores clínicos determinaram a seriedade de todos os EAs e desfechos clínicos. Caso o evento fosse classificado como sério, o critério que determinou a sua seriedade deveria ser sinalizado. Dentre todos os EAs reportados, 17,9% foram considerados sérios. O requisito mais atingido para que um evento fosse considerado sério foi causar uma hospitalização ou prolongar uma hospitalização existente. Um total de 10.467 EAs não-sérios foram coletados e processados, correspondendo a 75,3% de todos os eventos reportados. A relevância da coleta sistematizada de EAs não-sérios em estudos de fases mais avançadas ainda não está estabelecida e nossos achados incitam uma discussão para que este processo seja reavaliado, de maneira que a coleta de dados possa ser realizada com eficiência e menor custo. A medicação apixabana estudada no APPRAISE-2, por exemplo, já havia sido amplamente investigada em estudos de fases mais iniciais, assim como em outras populações^{35, 58, 59}.

Em 2010, a agência regulatória americana *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu novas regras para orientar a transmissão de dados sobre EAs^{2, 3}. Nas orientações antigas, era comum que informações sobre todos os EAs sérios fossem enviadas ao FDA, não acompanhadas de um contexto adequado para avaliação da causalidade entre o novo tratamento e o evento ocorrido. Esta prática dificultava a identificação de questões reais de segurança com a nova terapia, devido ao alto volume de eventos recebidos com informações incompletas. As novas normas determinam as responsabilidades dos

investigadores e dos patrocinadores do estudo perante os EAs apresentados pelos participantes. Para ser encaminhado ao FDA, o EA deve ser sério, inesperado e deve haver uma possibilidade razoável de que o evento indesejado tenha sido causado pelo tratamento em estudo. Este tipo de evento deve ser reportado pelos patrocinadores do estudo ao FDA em até 15 dias se sério, e em até 7 dias se fatal. A atribuição de causalidade é melhor determinada pelos patrocinadores, que têm acesso a um agregado de EAs apresentados pela população total do estudo. Além disso, os patrocinadores do estudo devem avaliar se há um desequilíbrio entre as taxas de EAs apresentados pelo grupo intervenção e controle, de forma a sugerir que aquele EA foi causado pelo novo tratamento. O objetivo dessa nova recomendação é melhorar a coleta e transmissão de dados para permitir que o FDA possa focar sua análise em informações clinicamente relevantes. Recentemente, as agências regulatórias têm reiterado uma preocupação a respeito da correta identificação de eventos sérios, para que informações sobre estes não sejam perdidas.

No estudo APPRAISE-2, os critérios de seriedade foram coletados tanto para EAs quanto para desfechos clínicos. Esta abordagem integrada de coletar eventos gerou uma oportunidade única para a descrição da frequência de eventos sérios dentre os desfechos confirmados e aqueles negados pelo CEC. Como já se esperava, quase todos os desfechos confirmados pelo CEC foram considerados sérios pelos investigadores clínicos quando o evento foi inicialmente reportado. Interessantemente, observou-se que mais de 60% dos desfechos negados pelo CEC também preencheram critérios de seriedade. Dentre todos os desfechos clínicos, o critério mais comumente preenchido foi hospitalização (77,6%), morte (10,3%) e ameaça a vida (8,6%). Como os eventos que resultam em morte são reportados duplamente como EAs sérios e desfechos clínicos, informações sobre a seriedade de um evento que causou morte são raramente perdidas. Atualmente, as agências regulatórias e os institutos de pesquisa internacionais têm demonstrado preocupação com as definições, classificações e coleta de desfechos clínicos em ensaios randomizados. Enquanto que, em geral, os

desfechos confirmados não precisam ser reportados como EAs, o papel dos desfechos negados pelo CEC nesse processo tem sido tópico de intensa discussão. É comum que os desfechos negados tenham causalidade e fisiopatologia semelhante aos confirmados, no entanto com elementos insuficientes que os confirmem como desfechos naquele estudo específico. Por exemplo, uma internação por AI que não promoveu uma investigação clínica mais intensiva com angiografia coronária ou exames de imagem pode ser negada como desfecho pelo CEC se a definição de AI do estudo exigir comprovação de doença isquêmica naquele momento. Esses eventos podem gerar hospitalização, o que os classificariam como EA sérios, caso tivessem sido reportados como EA, e não como desfechos clínicos. No entanto, esses eventos são tradicionalmente apenas considerados “desfechos negados” e nenhuma outra ação quanto a eles é realizada. A maneira ideal de coletar eventos clínicos em um ensaio randomizado ainda não está bem estabelecida, porém nossos achados sugerem que o processo de coleta de eventos de forma integrada tem o potencial de otimizar a classificação de eventos para que os objetivos do estudo sejam contemplados.

Uma estratégia nova para a validação de desfechos clínicos foi adotada pelo estudo em andamento HARMONY Outcomes (*Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus – NCT02465515*) que tem o objetivo de avaliar a segurança da albiglutida para tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. Quando o membro do CEC define que um desfecho clínico não preencheu critérios para ser classificado como desfecho neste estudo e será, portanto, um “desfecho negado”, o profissional determina se este evento tem etiologia semelhante ou diferente em relação ao evento inicialmente reportado. Tomemos como exemplo um evento de dor torácica reportado como IAM pelo investigador clínico que não preencheu os requisitos do estudo para desfecho. Este é classificado como “desfecho negado com etiologia semelhante” no formulário. Caso um evento de dor torácica reportado no formulário de IAM for definido pelo CEC como úlcera gástrica, o campo “etiologia diferente” deve ser

preenchido. Os eventos classificados como “etiologia diferente” serão reavaliados pelo comitê de segurança e pelo patrocinador do estudo, para que informações sobre eventos relevantes não se percam. Já aqueles eventos de mesma etiologia não serão revisados novamente. Esta abordagem garante que eventos negados porém potencialmente sérios sejam adequadamente analisados e não perdidos.

5.3 Variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos clínicos

Em um ensaio clínico internacional, é esperado que haja uma certa variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos, já que este processo depende de diversos aspectos relacionados ao participante, assim como ao investigador clínico. Entretanto, os fatores que influenciam esta variabilidade podem ser melhor compreendidos. Para a presente análise, questionamo-nos se centros que incluíram participantes portadores de mais comorbidades poderiam ser responsáveis por uma taxa maior de eventos reportados já que estes doentes seriam mais graves. Uma outra hipótese seria relacionada aos padrões sócio-culturais de cada região geográfica, havendo países que estão habituados a reportar mais eventos e outros a reportar menos. Observamos que a variabilidade entre os centros em reportar desfechos clínicos e EAs sérios foi influenciada pela região geográfica e pelas características basais dos participantes. A utilização de ambos os ajustes explicou metade da variabilidade entre os centros em reportar desfechos clínicos e um terço em reportar EAs sérios. No entanto, os ajustes tiveram pouca influência em explicar a variabilidade entre os centros em reportar EAs não-sérios. Este achado sugere que reportar EAs não-sérios é um ato realizado de forma randômica em diferentes partes do mundo. A identificação de fatores associados a essa variabilidade tem potencial implicância na análise e interpretação de ensaios randomizados, já que as condições clínicas dos

participantes e os tratamentos oferecidos a eles em diferentes centros de pesquisa podem ter influência direta nas taxas de eventos clínicos.

A internacionalização dos ensaios randomizados permite examinar o efeito de uma intervenção em populações extensas. Entretanto, com a inclusão de participantes de diversos continentes, um interesse tem surgido acerca da influência dessas diferenças regionais nas taxas de desfechos clínicos⁽⁵⁾. Fatores como a interpretação dos critérios de inclusão e exclusão, perfis de doença e prática clínica locais, assim como políticas de saúde diversas, podem justificar, ao menos em parte, as variações no perfil de pacientes estudados em diferentes locais. As características basais dos participantes de uma determinada região geográfica refletem a etnicidade, cultura, comorbidades, status nutricional, nível educacional e fatores sócio-econômicos particulares daquela população. Além disso, importantes diferenças na vontade do paciente em participar do ensaio clínico, na aderência medicamentosa e nas taxas de abandono do estudo podem ser encontradas entre continentes. Em relação aos fatores hospitalares, a disponibilidade de serviços e procedimentos, o volume de pacientes em um centro de pesquisa e os sistemas de cobrança financeira também variam intensamente a depender do país. No estudo APPRAISE-2, as características dos centros de pesquisa não foram coletadas, não sendo possível avaliar a influência de certos fatores, como por exemplo o número de leitos ou o fato de o hospital ser ou não acadêmico, na variabilidade em reportar eventos.

Uma análise secundária do ensaio clínico GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) foi um dos primeiros estudos a investigar o impacto de região geográfica na ocorrência de desfechos clínicos⁶⁰. Dos 41.021 participantes com SCAs com supradesnívelamento do segmento ST, 56,0% foram incluídos nos Estados Unidos e os demais em outros 14 países. Observou-se que os participantes dos Estados Unidos apresentavam mais comorbidades na inclusão e foram submetidos a mais procedimentos invasivos durante o estudo que os de outros países. Além disso, o tempo de internação foi menor nos participantes dos Estados Unidos, assim como

houve uma melhora modesta na sobrevivência a curto prazo desses participantes, em comparação aos de outros países. Taxas variadas de desfechos clínicos em pacientes com IAM também foram notadas em um outro estudo que testou duas estratégias de fibrinólise em mais de 15.000 participantes de diferentes regiões geográficas⁶¹. Demonstrou-se que a mortalidade em 30 dias foi mais elevada na América Latina, intermediária na Europa e mais baixa na América do Norte. Além disso, essa variação se manteve mesmo após um ajuste para as características basais dos participantes e medicações em uso. Um estudo recente, que incluiu 9306 pacientes com intolerância a glicose e alto risco cardiovascular, observou uma variação significativa nas características basais dos participantes de acordo com a sua região geográfica⁶². O risco de morte por causas cardiovasculares no seguimento de 5 anos foi maior na América Latina e menor na Ásia em comparação a América do Norte.

Um estudo avaliou as taxas de desfechos clínicos apresentadas pelos participantes dos estudos I-Preserved (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved systolic function*) e CHARM-Preserved (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), que incluíram participantes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada de diversas regiões do mundo⁶³. Nessa análise foi observado que as taxas de mortalidade foram maiores na América do Norte e Europa Ocidental em comparação a Europa Oriental e Rússia. Em relação ao desfecho de hospitalização por insuficiência cardíaca, o mesmo padrão geográfico se repetiu e esta diferença persistiu após um ajuste para variáveis potencialmente confundidoras. Uma possível explicação para estes achados diz respeito a maneira como o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada são realizados ao redor do mundo. A disponibilidade de exames de imagem para a realização desse diagnóstico varia geograficamente, assim como a interpretação dos seus resultados. Uma análise do estudo PURSUIT demonstrou que participantes da Europa Oriental apresentaram desfechos clínicos mais frequentemente do que os de outras regiões, no entanto, essa diferença se atenuou após um ajuste para as

características basais dos participantes⁶⁴. No presente estudo, observamos que participantes da América do Sul, América do Norte e Europa Ocidental reportaram mais desfechos clínicos e EAs sérios que os da Europa Oriental. Já os participantes asiáticos reportaram menores taxas desses dois tipos de eventos.

Diversos fatores regionais podem influenciar a frequência e duração de uma hospitalização em diferentes países, já que os gatilhos para a internação de um paciente variam conforme a prática clínica local. Um estudo com 5745 pacientes com IAM com elevação do segmento ST de 17 países observou que o tempo de internação hospitalar para o evento índice foi significativamente menor nos Estados Unidos, em comparação aos demais países⁶⁵. A duração da hospitalização variou de 3 dias nos Estados Unidos a 8 dias na Alemanha. Além disso, demonstrou-se que os participantes dos Estados Unidos apresentaram uma taxa de re-hospitalização em 30 dias maior que os de outros países (OR 1,68, IC 95% 1,37-2,07). Um outro estudo demonstrou que o tempo de hospitalização para insuficiência cardíaca também foi mais curto na América do Norte, em comparação a outras regiões⁶⁶. Nos últimos anos, o tempo de hospitalização nos Estados Unidos vem declinando significativamente, o que pode estar relacionado ao sistema americano de saúde oferecer estímulo financeiro aos hospitais quando a alta dos pacientes é realizada de forma mais rápida. A ocorrência e duração de uma hospitalização influenciam de forma significativa as taxas de EAs sérios, na medida em observamos que este é o critério de seriedade mais comumente preenchido.

Os dados do estudo GUSTO IV ACS (*Global Utilization of Strategies to Open Occluded Arteries IV Acute Coronary Syndromes*) foram utilizados para investigar a relação entre região geográfica, características dos participantes, tratamentos e desfechos clínicos⁶⁷. Um total de 7800 participantes com SCA sem elevação do segmento ST foram incluídos em 24 países. Uma série de modelos estatísticos multivariados foram desenvolvidos e observou-se que ajustes para idade e características basais dos participantes explicaram 96,1% e 99,7% da variabilidade na ocorrência de morte ou IAM em 30 dias e em 1 ano,

respectivamente. A contribuição dos fatores relacionados ao país de origem para a explicação da variabilidade foi mínima e não significativa. Este estudo também demonstrou diferenças entre países no uso de medicações recomendadas por diretrizes internacionais, o que reitera que mesmo num contexto de ensaio clínico randomizado, com monitorização rigorosa, essas variações na terapêutica podem ocorrer. Estes achados estão de acordos com um outro estudo com pacientes portadores de SCA, no qual região geográfica se manteve associada significativamente ao uso de diferentes classes de medicações⁶⁸, mesmo após um ajuste para características basais dos participantes. Por exemplo, América Latina e Europa Oriental foram as regiões mais prescritoras de inibidores da enzima convertora de angiotensina e menos usuárias de terapias hipolipemiantes. Uma análise secundária do estudo VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion), com participantes de 20 países, observou notável variação geográfica no manejo de IAM, incluindo estratégias de reperfusão e uso de beta-bloqueadores⁶⁹. Diferenças sócio-econômicas e de custos de medicações podem justificar, ao menos parcialmente, o uso variado de terapias recomendadas por diretrizes ao redor do mundo.

Diversos métodos têm sido propostos para que a população de um ensaio clínico internacional seja mais homogeneizada e o objetivo do estudo seja contemplado. Na condução de ensaios randomizados, deve-se estimular que os investigadores clínicos sigam estritamente os critérios de inclusão e exclusão de participantes, para que o risco de eventos clínicos seja semelhante, independente da sua região geográfica. Além disso, preconiza-se a inclusão de taxas equivalentes de pacientes de diferentes continentes, com representação adequada de cada um deles. O treinamento adequado de investigadores clínicos quanto a condução do estudo e as definições de desfechos clínicos e EAs são estratégias para garantir que os eventos sejam reportados de forma acurada.

5.4 Características associadas ao ato de reportar eventos clínicos

No presente estudo, observamos que diversas características dos participantes foram associadas ao ato de reportar diferentes tipos de eventos. Idade avançada, diabetes e insuficiência cardíaca foram associadas a reportar mais desfechos clínicos. Em relação aos EAs sérios, insuficiência cardíaca, diabetes, doença arterial periférica, depressão, fibrilação atrial e disfunção renal foram associados a um maior volume de eventos reportados. Interessantemente, sexo feminino e depressão foram as variáveis mais fortemente associadas ao ato de reportar EAs não-sérios.

Em uma análise que incluiu 4 ensaios clínicos com 48.118 pacientes com SCA, observou-se que quase 85.000 EAs foram reportados, sendo a maioria deles não-sérios⁷. Mais da metade dos participantes reportaram ao menos um EA. Dentre aqueles que reportaram EAs sérios, 68,5% apresentaram apenas um evento, 18,9% dois eventos, 6,9% três eventos e 5,7% \geq quatro eventos. Dentre os que reportaram EAs não-sérios, a maioria reportou de um a três eventos (80,0%). EAs foram encontrados frequentemente nos 3 primeiros meses pós-alta. Diversas características clínicas foram associadas independentemente com o ato de reportar EAs sérios, dentre elas: doença pulmonar obstrutiva crônica (OR 1,58, IC 95% 1,44-1,74), insuficiência cardíaca (OR 1,55, IC 95% 1,40-1,70) e diabetes (OR 1,31, IC 95% 1,23-1,40). Os achados desse análise demonstram que uma taxa elevada de EAs vem sendo reportada em ensaios randomizados, o que motiva o desenvolvimento de métodos para sistematizar esse processo e melhorar a coleta de eventos de real interesse para a população específica de cada estudo.

Um estudo com 5775 pacientes com AVE incluídos em diversos ensaios clínicos e tratados com placebo observou que cerca de 4 EAs foram reportados para cada paciente ao longo do seguimento, sendo mais de 80% apresentados na primeira semana após o AVE⁷⁰. Febre, cefaléia, infecção do trato urinário, ansiedade e constipação destacaram-se como eventos mais frequentes. Diversas

características basais dos participantes foram associadas ao ato de reportar EAs: idade, pressão arterial diastólica, tabagismo e localização anatômica do AVE. Interessantemente, como este estudo incluiu apenas participantes que receberam placebo, a ocorrência desses EAs foi claramente não relacionada à droga em investigação. Esses resultados sugerem que um número elevado de eventos reportados pode limitar o reconhecimento de reais questões de segurança com um novo tratamento. Na presente análise do APPRAISE-2 também notamos uma frequência alta de EAs não-sérios de utilidade incerta.

Uma análise do estudo TRANSLATE ACS (*The Treatment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndromes*), que incluiu mais de 12.000 pacientes com IAM nos Estados Unidos, propôs-se a identificar características dos participantes que reportaram diferentes taxas de eventos de re-hospitalização durante o seguimento de 1 ano⁷¹. Usando os eventos validados pelo CEC como parâmetro, os participantes foram divididos em 3 grupos: os que reportaram eventos de maneira acurada (N=7720) e os que reportaram mais (N=1911) ou menos (N=1012) eventos do que o ocorrido. Observou-se que participantes do grupo que reportou mais eventos eram mais frequentemente do sexo feminino e desempregados, em comparação aos que reportaram acuradamente. Já os participantes que reportaram menos eventos eram mais idosos e apresentaram a maior prevalência de comorbidades dentre os 3 grupos. Este estudo demonstrou que depender apenas do relato dos participantes para determinar as taxas de re-hospitalização em um estudo resultaria em uma taxa inacurada de eventos.

O presente estudo oferece novas informações sobre a coleta, classificação e processamento de eventos clínicos em um ensaio randomizado internacional, de forma a confirmar a viabilidade de tal processo e ressaltar potencial vantagens em se realizar uma coleta integrada de desfechos clínicos e EAs, classificando todos os eventos quanto a sua seriedade. Esta coleta integrada permite identificar as características que esses diferentes tipos de eventos compartilham, assim como padrões através dos quais os centros de pesquisa

reportam eventos. Em uma era moderna, onde a importância de não se perder eventos clínicos (desfechos clínicos e EAs) é uma prioridade para garantir a qualidade da condução de estudos randomizados, nosso estudo, de maneira pioneira, traz contribuições ímpares e relevantes nesse contexto. Além disso, nossos achados abrem portas para novas investigações visando um entendimento maior da variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar eventos, para garantir que a coleta de dados corresponda de maneira efetiva à fase e aos objetivos do estudo, aprimorando a qualidade da condução de pesquisa clínica e a segurança dos seus participantes.

5.5 Limitações

Nossos resultados devem ser interpretados tendo em vista algumas limitações. Para a análise de variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar diferentes tipos de eventos, apenas centros com 10 ou mais participantes foram incluídos, o que correspondeu a um terço do total de centros. Entretanto, a inclusão de centros com um número pequeno de participantes provavelmente adicionaria incertezas às nossas observações. Além disso, na estratificação dos centros em tercios de acordo com os eventos reportados, as taxas de EAs não-sérios têm um peso maior, já que estes foram mais prevalentes. Nossos resultados foram derivados de um ensaio clínico único, que apesar de multicêntrico e internacional envolvendo inúmeros países, limita a generalização dos nossos achados para outros cenários. No entanto, a maneira como os eventos clínicos foram coletados nesse estudo permitiu que a importância do processo integrado de coleta de eventos fosse demonstrada.

6. Conclusões

Utilizando dados de pacientes pós-SCA incluídos no ensaio clínico internacional multicêntrico randomizado de fase III APPRAISE-2, torna-se lícito concluir que:

1. Um total de 13.909 eventos clínicos foram reportados pelos investigadores clínicos. A maior parte dos eventos foram EAs reportados como texto livre. Dois terços das suspeitas de desfechos clínicos foram confirmadas pelo CEC.
2. Dentre todos os eventos reportados, 23,4% foram classificados como sérios pelos investigadores clínicos. A maioria dos desfechos confirmados pelo CEC foram sérios (94,0%), e dos desfechos negados pelo CEC, 63,2% preencheram critérios de seriedade. Dentre todos os EAs reportados, 17,9% foram considerados sérios. O critério mais atingido para que um evento fosse considerado sério foi causar uma hospitalização ou prolongar uma hospitalização existente.
3. Ajustes para região geográfica e características basais dos participantes explicaram uma parte da variabilidade entre os centros de pesquisa em reportar desfechos clínicos e EAs sérios, com pouca influência em EAs não-sérios.
4. Idade avançada, presença de diabetes e insuficiência cardíaca foram variáveis associadas ao ato de reportar desfechos clínicos. Insuficiência cardíaca, diabetes, depressão, doença arterial periférica, fibrilação atrial e disfunção renal foram variáveis associadas ao ato de reportar EAs sérios. Sexo feminino, depressão, fibrilação atrial, disfunção renal, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, diabetes e idade avançada foram variáveis associadas ao ato de reportar EAs não-sérios.

6. Anexos

Anexo 1- Termo de consentimento livre e esclarecido do estudo APPRAISE-2

Protocol Number:	CV185-068
Site Number (if applicable):	
Study Title:	APPRAISE-2 : Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events -2 A Phase 3, Randomized, Evaluation of the Safety and Efficacy of Apixaban In Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome
ICF Version # / Date (DD-MMM-YYYY):	V1-17Dec08
Language:	English

Study Doctor Identification

Study Doctor full name in BLOCK LETTERS:

Address:

Telephone or other contact details:

1) Participation

You are being considered for participation in a research study. Your eligibility to participate in the study is subject to the screening procedures described below and other eligibility criteria. Before you can take part in this study, it is important that you understand what the study involves. Please read this information carefully and ask any questions that you might have. *An Independent Ethics Committee has reviewed the objectives and the proposed conduct of the study and has given a favorable opinion of it.*

2) Purpose of the Study

The purpose of this study is to determine if the research medication, apixaban, when given in addition to standard treatment, to subjects who recently experienced unstable angina or a heart attack, is safe and can prevent further cardiovascular events, such as another heart attack, unstable angina or stroke.

You have been asked to take part in this study because, within the last 7 days, you have had unstable angina or a heart attack. This is known as acute coronary syndrome or ACS. Your ACS has been treated by your physician. Following ACS, there is a possibility of having a subsequent cardiovascular event caused by a blood clot, such as another heart attack, unstable angina or a stroke. To prevent these events, people are often treated with medications such as aspirin and clopidogrel to decrease the ability of the blood to clot. However, despite this treatment, many people continue to have these events. In this study, subjects will receive apixaban tablets or placebo (the placebo is a dummy tablet which

looks like the real one but contains no active study medication) in addition to standard treatment therapy, to determine if it helps to prevent additional cardiovascular events.

3) Approximate Number of Participants and the Expected Duration of Your Participation in the Study

A total of approximately 10800 patients at 1000 hospitals or physician's offices in about 40 different countries will participate in this study. The duration of your participation is expected to be from a minimum of 4 Months to approximately 32 months, depending on when you are enrolled in the study.

4) Study Treatments

If, based on the results of the Screening tests and procedures, you qualify to participate in this study, you will be randomly assigned by chance (similar to the toss of a coin) to receive either apixaban or placebo. You will have an equal 50/50 chance of being assigned to apixaban or placebo. This study is double-blind which means neither you nor your study doctor will know to which study drug you are assigned. However, this information can be obtained in the event of an emergency.

5) Study Procedures

You will be asked to read and sign this consent form before any study-related tests and procedures are performed.

There are 3 study periods: (1) the enrollment/randomization visit, (2) a treatment period when you are on drug lasting approximately between 3 and 31 months depending on when you are enrolled in the study; and (3) a follow-up period for an additional 30 days after the last dose of study drug.

Note: If you are discontinued from the study treatment, you will not be discontinued from the study and you will continue to see your doctor at the intervals already indicated.

At each in person visit you will see the study doctor and/or designee. The following procedures will be performed at some or all of the visits:

- Review your past and current health and/or medications you have taken including over-the-counter medications, vitamins and herbal supplements.
- Conduct a physical exam and measure your blood pressure, heart rate, height and weight,
- Conduct an ECG (electrocardiogram – which measures the electrical activity of your heart)
- Collect a blood sample (approximately 2 teaspoons at 5 visits) for routine laboratory testing.
- Collect a urine sample for a pregnancy test in women of childbearing potential.

- Results of the pregnancy test must be negative at all visits for you to continue in this study.
- Receive study medication with instructions on how to take it.

Enrollment/Randomization Visit

- Your study doctor will evaluate laboratory work done following your hospitalization for your heart attack or unstable angina to assess whether you are a candidate for study participation
- You will sign the Informed Consent form
- Your study doctor will perform some of the procedures described above such as blood work, physical exam, etc.
- You will receive study medication and instructions on how to take your study medication.
- You will make an appointment for your next in-person visit, in one month.

Treatment Period

In person visit at Months 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, etc until Sponsor-declared End of Treatment

- You will have some of the procedures performed described above such as blood work, examinations, etc.
- Your used study medication will be collected, and you will be asked about how you took the study medication.
- You will be asked if you have experienced any changes in your health or medications.
 - You will receive new study medication (except for Month 1) and will make an appointment for your next phone and in-person visit.

Phone visit at Months 9, 15, 21, 27, 33, etc until Sponsor-declared End of Treatment

- During these phone calls, you will be asked if you have experienced any changes in your health or medications.
- You will be reminded about the importance of taking your study drug according to the instructions from your study doctor.
- Your next in person visit will be confirmed.

Follow up Period

About 30 days after your last dose of study medication, you will be contacted by telephone and asked if you have experienced any changes in your health or medications.

If the study is continuing but you and your doctor decide that you will stop taking the study medications, you will be asked to continue the in-person and phone study visits every 3 months until the study is over so that we will know if you have experienced any changes in your health.

6) Your Responsibilities

Immediately call your study doctor if:

- You have chest pain, difficulty breathing, or shortness of breath
- You cough, spit up blood or find blood in your mouth
- You feel like fainting, feel light-headed or dizzy
- You have rapid breathing or a fast heart rate
- You have a stroke
- You are hospitalized
- You change or add any other medications
- You stop taking any of the study medications
- You have bleeding that is excessive or out of the ordinary

It is very important that you take your study medications as directed during the entire treatment period.

If you decide to stop the study medication, you will be asked to return for a study visit, return the unused study medication, and complete the procedures required which will include blood work, urine test for women of child bearing potential, examinations, assessments, and ECG.

You will be asked to provide additional contact information in the case we cannot get in touch with you. Please provide us with two names, addresses and phone numbers of people who will be able to tell us about your health, if we are not able to contact you.

7) Risks / Possible Adverse Drug Reactions

Based on what we have learned up to this point about apixaban, the following adverse drug reactions are known:

Research medication, apixaban (BMS-562247)

Apixaban is in the class of medicines known as blood thinners (anticoagulants). These drugs are associated with a risk of bleeding. Clinically important bleeding may occur in critical organs of the body or may be related to surgery or procedures. It may also occur as minor bleeding, such as a nosebleed, bleeding gums, or bruising. In a small number of patients, small amounts of blood have been seen in the urine, stool or as small spots under the skin. Other possible side effects observed in subjects in previous studies of apixaban include nausea, constipation, fever, vomiting, swelling, joint pain, poor sleep, dizziness, rash, itchiness, headache, fatigue, and stomach pain. Rare but serious conditions that have been observed in patients who received apixaban in clinical studies include death, clots in the legs, clots in the lung, heart attack, stroke, liver function abnormalities, and neuromuscular disorders. These reports occurred while subjects were either taking apixaban alone or with other medications. This does not mean that apixaban caused these events, but it could have contributed to them.

Adverse events will be closely monitored by the sponsor and an independent Data Safety Monitoring Board. If any unexpected concerns over drug safety are detected, all researchers participating in this study will be notified and are obliged to inform study participants so that appropriate action can be taken. You should discuss this with your doctor.

Additional Risks

Possible side effects from blood drawing include faintness, inflammation of the vein, pain, bruising, or bleeding at the site of puncture. There is also a slight possibility of infection.

Skin irritation is rare, but could occur during an ECG from the electrodes or gel that is used.

There are also possible risks of drug interactions between the study medication and the following types of medications: strong inhibitors of CYP3A4 system (e.g., azole antifungals [itraconazole and ketoconazole], macrolide antibiotics [clarithromycin and telithromycin], protease inhibitors [ritonavir, indinavir, nelfinavir, atazanavir, and saquinavir], and pefazadone; potent inducers of CYP3A4 (e.g., rifampin), and naproxen. You must inform the study doctor of all medications you are taking or planning to take during the study. Your study doctor may ask you to stop certain medicines.

The following medications also thin the blood. You must inform the study doctor if you are taking or plan to take the following medications during the study:

Heparin, warfarin (Coumadin[®]), other Vitamin K antagonists, dextran, abciximab (ReoPro[®]), eptifibatide (Integrilin[™]), tirofiban (Aggrastat[®]), salicylates (Aspirin[®]-containing products), and other anticoagulants including low molecular weight heparins: tinzaparin (Innohep[®]), enoxaparin (Lovenox[®]), ardeparin (Normiflo[®]) and dalteparin (Fragmin[®]), melagatran/ximelagatran (Exanta[®]), fondaparinux (Arixtra[®]), and dipyridamole (Persantine[®]).

Chronic (≥ 2 weeks daily treatment with NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen [Toradol[®], Advil[®], and Motrin[®]] or naproxen [Naproxyn[®]])

All of the above medications may increase the risk of bleeding if taken during the study.

8) Risks to Reproduction, Unborn Babies and Nursing infants

You cannot participate in this study if you are or plan to become pregnant, or if you are breastfeeding, because of possible unforeseeable risks to the unborn child. In pregnant rats and rabbits given apixaban, there were no effects on fetuses. In a preliminary study in pregnant mice given apixaban, loss of fetuses was slightly increased. The relationship of this finding to apixaban treatment, however, is uncertain and will be determined in another study. Therefore, you must use adequate contraception for the duration of the study. Your

study doctor will advise if the contraceptive method you are currently using is suitable for this study. There is no evidence to suggest that apixaban affects male fertility.

You will have a pregnancy test before you are given study treatment and you will have pregnancy tests throughout the study. Pregnancy will be determined on the basis of a urine sample.

You will be informed, and asked to sign a new informed consent form, if any significant new information about potential pregnancy risks becomes available.

If you become pregnant, suspect pregnancy, experience a change in your menstrual cycle, or change your contraception method you should immediately contact your study doctor. Should you become pregnant during the study, you will be withdrawn from the study immediately and should seek obstetric care. The sponsor will not be responsible for providing routine medical care relating to your pregnancy.

In the case of a pregnancy your study doctor will ask you to agree to allow access to your medical records and to the medical records of your infant for a minimum of eight weeks after delivery.

Women using a hormonal method of contraception should notify the study doctor if they are taking any prescription drugs, including over the counter drugs and herbal supplements not prescribed by the investigator.

9) UNFORESEEN RISKS

Since the study drug is investigational, when taken alone or in combination with other medications, there may be other risks that are unknown. All drugs have a potential risk of an allergic reaction, which if not treated promptly, could become life-threatening.

10) NEW FINDINGS

Any new important information which is discovered during the study and which may influence your willingness to continue participation in the study will be made available to you.

11) BENEFITS

The study medication may reduce the risk that a blood clot will block the flow of blood to your heart (a heart attack). There is no guarantee that you will benefit from taking part in this study. The knowledge gained from this study may, however, be of help to other people in the future.

12) ALTERNATIVE TREATMENT

You do not have to take part in this study to receive treatment to prevent cardiovascular events following ACS. Other medicines available for treatment of your condition include aspirin alone, aspirin with clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, warfarin (Coumadin[®]), other Vitamin K antagonists, enoxaparin (Lovenox[®]), and fondaparinux (Arixtra[®]). Your study doctor will explain these in more detail.

13) COMPENSATION FOR INJURY

In the event that you experience a side effect during the study, you should promptly contact the study doctor at the telephone number listed on page one of this consent form.

If you suffer a physical injury as a result of administration of the research medication or any medical procedures required by the written study plan (protocol), you will be reimbursed for reasonable and customary medical expenses actually incurred to treat such injury (to the extent not paid by your insurance or governmental coverage) provided that medical expenses will not be reimbursed if the injury is caused by your failure to follow instructions contained in this informed consent or otherwise communicated to you by study staff or to your underlying disease or medical condition. Such medical care may be obtained by you in the manner as you would ordinarily obtain other medical treatment. No other provision has been made for financial payments or other forms of compensation (such as lost wages, lost time from work or discomfort), with respect to such injuries. You do not give up any legal rights as a research subject by you signing this consent form.

14) The Anticipated Expenses (if applicable, according to protocol and country regulation)

There will be no charge to you or your insurance company for your participation in this study. The study visits, study drug, and all procedures performed for the purpose of this study will be provided at no charge to you or your insurance company.

You will be reimbursed for additional costs incurred (e.g., travel), related to your participation in the study.

15) Voluntary Participation / Withdrawal from the Study

Your participation in this study is entirely voluntary. It is up to you to decide whether to take part or not. Even if you do decide to take part, you are free to leave the study at any time without giving a reason. This will not affect your future medical care in any way.

Furthermore, your study doctor may withdraw you from the study if he/she feels this is in your best interest, or the study may be stopped early.

Use of Study Data Should You Leave the Study

Should you drop out or withdraw from the study or should the investigator withdraw you from the study, the following study activities will continue, unless you withdraw your consent (as described below):

1. Continued Use/Processing of Study Data. Study data collected during your participation in the study will continue to be used and/or processed as described

above;

2. Collection of Follow-up Data. Study personnel may contact you if it is necessary to gather additional information about your health status, or to request that you come in for follow up visits or take additional tests, in order to preserve the validity or integrity of the study. This information can be referred to as “necessary follow-up data.” Collecting necessary follow-up data is important for this study because without it, it may be difficult to assess the safety or effectiveness of the study drug being studied or to draw meaningful conclusions on other study objectives; and

To withdraw your consent to any of the activities listed above, you will need to do so in writing to the study doctor, specifically identifying which of these activities you are withdrawing from. If you expressly withdraw consent to the continued use/processing of the data, the minimum necessary data will be kept to preserve the integrity of the study to the extent permitted by applicable laws.

16) Sponsoring Company

The pharmaceutical companies sponsoring this study are Bristol-Myers Squibb and Pfizer. Your study doctor or hospital will be paid for including you in this study.

17) Permission for Review of Records, Confidentiality and Access to Records

Your study doctor will collect information about you & *your health*. This information, called data, will be entered without your name, on a report form. In all of these report forms a code will replace your name. All the data collected will be kept confidential. Authorized personnel will enter the data into the sponsor’s computer database. The data might be transferred to other sponsor locations within the European Union, the United States or other countries for review or analysis by authorized personnel.

The data collected will be used in connection with this study (and, possibly, in future related or unrelated studies) by the research sponsor, its research partners, licensees and collaborators, including Pfizer, and its and their respective affiliates and agents and laboratories and other third party individuals and organizations that analyze the data in connection with these studies. Some of the individuals or companies that may receive the data may be located outside of the country where you reside, which may include countries around the globe outside of the U.S. and outside of the European Union. However, all access to the data, including your personal information, will be controlled by written agreements that will require that the data be kept confidential, secure and used only for purposes permitted by this consent form. The data may be submitted to health authorities for registration purposes. Members of health authorities, the Food and Drug Administration (FDA) and Independent Ethics Committees (IEC) / Institutional Review Boards (IRBs) or other persons required by law may review the data provided. This data may also be used in publications about the study drug.

Your identity, including your name will not be revealed in any compilation, study report or publication at any time.

You have the right to obtain any initial and updated information about what data are recorded as well as the right to require corrections of errors according to local law and

procedures. This information can also be forwarded to your primary physician if you so wish. You can discuss this further with your study doctor.

In order to make sure that the data collected from you is correct, it is necessary for the research sponsor, its research partners, licensees and collaborators, including Pfizer, and its and their respective affiliates and agents or national/international authorities to directly compare them with your medical records. Such checks will only be done by qualified and authorized personnel. While all reasonable efforts will be made to keep the data confidential, absolute confidentiality cannot be guaranteed.

If you agree, your personal doctor will be informed of your participation in the study.

18) Questions/Information

If you or your representative(s) have any questions regarding the study or in case of study related injuries, you should contact your study doctor at this telephone number: <insert #>.

If you or your representative(s) have any questions regarding your patient rights as they relate to the study, you should contact <as allowed by local regulation and IRB/IEC policy, please insert name of a knowledgeable person other than the study doctor, e.g., IRB/IEC contact name>.

If you seek emergency care, or if hospitalization is required, please inform the treating doctor that you are participating in a clinical trial.

If any new information becomes available during the course of the study that may affect your willingness to participate, you will be informed.

19) Consent Signatures

Please read this section carefully and if in agreement please sign and date at the bottom of the page.

I have been provided the details of the known or foreseeable side effects and risks of the research medication and study procedures that I may receive.

I understand that I am free to accept or refuse my participation at any time without giving a reason. My decision to accept or refuse my participation will have no effect on my continuing treatment. I understand that I am free to discontinue my participation at any time without giving a reason. My decision to discontinue my participation will have no effect on my continuing treatment. I will keep all my rights to treatment and alternative therapy.

I agree that the data collected for the study may be used for the purpose described above and may be transferred to the United States office of BMS for processing and archiving by BMS in a coded form with respect to confidentiality of my data.

I agree that direct access to my medical records may be given to authorized persons representing Bristol-Myers Squibb, its research partners, licensees and collaborators, including Pfizer, and its and their respective affiliates and agents as well as national and international authorities. These authorities may include the US Food and Drug Administration or Independent Ethics Committees (IEC) / Institutional Review Boards (IRBs).

I understand that my study records can be forwarded to my Primary Physician if I request my study doctor to do so.

I shall not lose any rights that I have under local law by signing and dating this form.
I have read the information presented in this Informed Consent Form. I have been given the opportunity to ask questions and all my questions have been answered to my satisfaction.

<I confirm that I have received a patient card providing the contact details of the study doctor.

I agree to carry this card with me at all times.>

I shall receive a signed and dated copy of this Informed Consent Form.

20) SIGNATURE**I FREELY ACCEPT TO PARTICIPATE IN THIS STUDY**

To be signed simultaneously, (i.e. same date), by all parties:

_____	_____	_____
Print Name of < Subject / Patient >	Date (to be entered by Subject)	Signature

_____	_____	_____
Print Name of person <u>obtaining the consent</u>	Date	Signature

Distribution: original for study doctor, copy to < Subject /Patient >

For studies that may recruit special populations (e.g., mentally incapacitated, illiterate, pediatrics) the following additional signatures are required.

At any given time a pediatric subject or incapacitated adult may explicitly refuse to participate in or request to be withdrawn from the clinical trial. The Investigator must respect the request.

(If the subject/patient cannot read, the following signature line should be added:)

_____	_____	_____
Name of Impartial Witness	Date (to be entered by witness)	Signature

(For emergency situations where consent of the subject/patient cannot be obtained the following signature line should be added:)

_____	_____	_____
Name of <subject's/patient's> legally acceptable representative	Date (to be entered by legally acceptable representative)	Signature

State relationship to the subject/Patient

(* If protocol provides for interim signatory when legally acceptable representative is not immediately available, refer to ICH 4.8.15 and provide additional signatory text box.)

Where possible, the patient will be informed as soon as possible and his/her consent will be requested for the continuation of the study.

Anexo 2 - Formulários para reportar desfechos clínicos do estudo APPRAISE: infarto agudo do miocárdio ou angina instável

Informações sobre desfecho clínicos – Infarto do miocárdio ou angina instável
1. Tipo de evento: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Infarto do miocárdio <input type="radio"/> Angina instável
2. Dia e horário que o evento foi iniciado: __/__/__ __:__
3. Duração dos sintomas em repouso: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Menor que 10 minutos <input type="radio"/> Maior ou igual a 10 minutos
4. Elevação de marcadores de necrose miocárdica? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
5. Eletrocardiograma (Checar todos que se aplicam) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Elevação do segmento ST <input type="radio"/> Depressão do segmento ST <input type="radio"/> Nova onda Q em 2 ou mais derivações <input type="radio"/> Novo bloqueio de ramo esquerdo <input type="radio"/> Sem alterações <input type="radio"/> Eletrocardiograma indisponível
6. Exames de imagem <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nova perda de viabilidade miocárdica ou nova anormalidade de mobilidade de parede <input type="radio"/> Ausência de perda ou anormalidade <input type="radio"/> Exames de imagem indisponíveis
7. Este evento levou à hospitalização? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor fornecer detalhes Dia e horário da admissão __/__/__ __:__ Número de dias de internação _____ Alta: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor fornecer detalhes Dia e horário da alta __/__/__ __:__ Alta para: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Domicílio <input type="radio"/> Centro de reabilitação <input type="radio"/> Outro centro de cuidado à saúde
8. Este evento levou a angiografia coronária, com ou sem revascularização? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor fornecer detalhes no formulário de angiografia coronária

9. Este evento levou a morte? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor completar o formulário de morte
10. Algum achado patológico que confirmou o infarto? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
11. Narrativa (favor fornecer a descrição dos sintomas, exame físico, resultados de eletrocardiograma e marcadores de necrose miocárdica, resultados de outros exames e procedimentos. Favor enviar todos os eletrocardiogramas disponíveis: basais e relacionados ao evento):
Informações de segurança
3. Dia e horário que o evento foi resolvido (escrever a data ou selecionar: ainda em andamento) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> __/__/__ __:__ <input type="radio"/> em andamento
4. Intensidade: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Leve (grau 1) <input type="radio"/> Moderada (grau 2) <input type="radio"/> Grave (grau 3) <input type="radio"/> Muito grave (grau 4)
5. Relacionamento com a molécula em estudo: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Relacionado <input type="radio"/> Não relacionado
6. Ação tomada com o tratamento em estudo: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nenhuma <input type="radio"/> Dose foi reduzida <input type="radio"/> Dose foi aumentada <input type="radio"/> Tratamento interrompido <input type="radio"/> Tratamento descontinuado
7. Necessidade de tratamento: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
8. Seriedade: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não: se não, formulário de EA está completo <input type="radio"/> Sim: se sim, escolher o critério abaixo e indicar o desfecho Morte: indicar data e causa __/__/__ __:__ _____

- Ameaça a vida
 - Câncer
 - Anomalia congênita
 - Hospitalização/prolongação
 - Evento de importância médica
 - Outros (especificar):
 -
-

Se este evento é considerado sério, favor indicar o desfecho

9. Desfecho:

- Não resolvido

- Resolvido
- Resolvido com sequela
- Morte
- Desconhecido

Anexo 3 - Formulários para reportar desfechos clínicos do estudo APPRAISE: acidente vascular encefálico

Informações sobre desfecho clínicos – acidente vascular encefálico	
1. Dia e horário que o evento foi iniciado: __/__/__ __:__	
2. Duração dos sinais e sintomas	
<input type="radio"/> Menor que 12 horas <input type="radio"/> Entre 12 e 24 horas <input type="radio"/> Maior ou igual a 24 horas	
3. Sinais e sintomas (Checar todos que se aplicam)	
<input type="radio"/> Alteração na cognição <input type="radio"/> Afasia/ disfasia <input type="radio"/> Alteração sensorial <input type="radio"/> Alteração visual <input type="radio"/> Alteração no nível de consciência <input type="radio"/> Sinais cerebelares/ ataxia <input type="radio"/> Alterações nos pares cranianos <input type="radio"/> Cefaléia <input type="radio"/> Nenhum	
4. Paralisia/ paresia estava presente?	
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim, se sim: especificar localizações <input type="radio"/> Face <input type="radio"/> Extremidades superiores <input type="radio"/> Extremidades inferiores	
5. Tipo de evento	
<input type="radio"/> AVE isquêmico: se sim, completar abaixo <input type="radio"/> Cardioembólico <input type="radio"/> Não-cardioembólico <input type="radio"/> Incerto <input type="radio"/> Conversão para hemorrágico? <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Hemorragia intracraniana: <input type="radio"/> Intraparenquimatosa <input type="radio"/> Subaracnóide <input type="radio"/> Intraventricular <input type="radio"/> Hematoma subdural <input type="radio"/> Hematoma epidural <input type="radio"/> Ataque isquêmico transitório <input type="radio"/> AVE de tipo desconhecido <input type="radio"/> Desconhecido se AVE ou AIT	
6. Método de avaliação (Checar todos que se aplicam)	
<input type="radio"/> Avaliação neurológica <input type="radio"/> Tomografia <input type="radio"/> Ressonância magnética	

<input type="radio"/> Angiografia invasiva <input type="radio"/> Autópsia <input type="radio"/> Outro: _____ <input type="radio"/>
7. O exame de neuroimagem demonstrou isquemia compatível com os sintomas?
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não realizado
8. Esse evento ocorreu devido a trauma?
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
9. Este evento levou à hospitalização?
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor fornecer detalhes <input type="radio"/> Dia e horário da admissão __/__/__ __: __ <input type="radio"/> Número de dias de internação _____ Alta: <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor fornecer detalhes <input type="radio"/> Dia e horário da alta __/__/__ __: __ Alta para: <input type="radio"/> Domicílio <input type="radio"/> Centro de reabilitação <input type="radio"/> Outro centro de cuidado à saúde
10. Este evento levou a morte?
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor completar o formulário de morte
11. Narrativa (favor fornecer a descrição dos sintomas, exame físico, resultados de exames de imagem, resultados de outros exames e procedimentos.):
Informações de segurança
1. Dia e horário que o evento foi resolvido (escrever a data ou selecionar: ainda em andamento)
<input type="radio"/> __/__/__ __: __ <input type="radio"/> em andamento
2. Intensidade:

<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Leve (grau 1)<input type="radio"/> Moderada (grau 2)<input type="radio"/> Grave (grau 3)<input type="radio"/> Muito grave (grau 4)
3. Relacionamento com a molécula em estudo: <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Relacionado<input type="radio"/> Não relacionado
4. Ação tomada com o tratamento em estudo: <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Nenhuma<input type="radio"/> Dose foi reduzida<input type="radio"/> Dose foi aumentada<input type="radio"/> Tratamento interrompido<input type="radio"/> Tratamento descontinuado
5. Necessidade de tratamento: <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Não<input type="radio"/> Sim
6. Seriedade: <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Não: se não, formulário de EA está completo

<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Sim: se sim, escolher o critério abaixo e indicar o desfecho<input type="radio"/> Morte: indicar data e causa _ / _ / _ : _ _____ <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Ameaça a vida<input type="radio"/> Câncer<input type="radio"/> Anomalia congênita<input type="radio"/> Hospitalização/prolongação<input type="radio"/> Evento de importância médica<input type="radio"/> Outros (especificar): _____ <p>Se este evento é considerado sério, favor indicar o desfecho</p>
7. Desfecho: <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Não resolvido<input type="radio"/> Resolvido<input type="radio"/> Resolvido com sequela<input type="radio"/> Morte<input type="radio"/> Desconhecido

Anexo 4 - Formulários para reportar desfechos clínicos do estudo APPRAISE: sangramento

Informações sobre desfecho clínicos – sangramento
1. Dia e horário que o evento foi iniciado: _/_/___ _:___
2. O nível de hemoglobina foi checado? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: especificar a queda com o sangramento <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> < 1g/dl <input type="radio"/> 1-2 g/dl <input type="radio"/> 2-3 g/dl <input type="radio"/> 3-4 g/dl <input type="radio"/> 4-5 g/dl <input type="radio"/> ≥ 5 g/dl
3. O sangramento foi visualizado ou evidenciado em algum exame de imagem? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
4. Apresentação clínica do sangramento (intracraniano deve ser reportado no formulário de AVE) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Retroperitoneal <input type="radio"/> Gastrointestinal <input type="radio"/> Intra-articular <input type="radio"/> Hemoptise <input type="radio"/> Intra-ocular <input type="radio"/> Hematêmese <input type="radio"/> Hemotórax <input type="radio"/> Pericárdico <input type="radio"/> Oral <input type="radio"/> Espinhal <input type="radio"/> Intramuscular <input type="radio"/> Pele <input type="radio"/> Hematoma <input type="radio"/> Epitaxis <input type="radio"/> Hematúria <input type="radio"/> Vaginal: se sim, especificar relação com ciclo menstrual <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
5. Foi necessária avaliação médica devido ao sangramento? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
6. Foi necessário tratamento para resolver o sangramento?

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim responder abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Clínico <input type="radio"/> Cirúrgico
7. O sangramento foi associado a comprometimento hemodinâmico? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
8. Foi necessário transfusão? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor completar o formulário de transfusão
9. Este evento levou à hospitalização? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor fornecer detalhes <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Dia e horário da admissão _/_/___ _:___ <input type="radio"/> Número de dias de internação _____ Alta: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor fornecer detalhes <input type="radio"/> Dia e horário da alta _/_/___ _:___ Alta para: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Domicílio <input type="radio"/> Centro de reabilitação <input type="radio"/> Outro centro de cuidado à saúde
10. Este evento levou a morte? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, favor completar o formulário de morte
11. O sangramento foi relacionado a um procedimento? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim: se sim, especificar: _____

12. Narrativa (favor fornecer a descrição dos sintomas, exame físico, resultados de exames de imagem, resultados de outros exames e procedimentos.):
Informações de segurança
1. Dia e horário que o evento foi resolvido (escrever a data ou selecionar: ainda em andamento) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ___/___/___:___ <input type="radio"/> em andamento
2. Intensidade: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Leve (grau 1) <input type="radio"/> Moderada (grau 2) <input type="radio"/> Grave (grau 3) <input type="radio"/> Muito grave (grau 4)
3. Relacionamento com a molécula em estudo: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Relacionado <input type="radio"/> Não relacionado
4. Ação tomada com o tratamento em estudo: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nenhuma <input type="radio"/> Dose foi reduzida <input type="radio"/> Dose foi aumentada <input type="radio"/> Tratamento interrompido <input type="radio"/> Tratamento descontinuado
5. Necessidade de tratamento: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
6. Seriedade: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não: se não, formulário de EA está completo

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Sim: se sim, escolher o critério abaixo e indicar o desfecho <input type="radio"/> Morte: indicar data e causa ___/___/___:___ <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ameaça a vida <input type="radio"/> Câncer <input type="radio"/> Anomalia congênita <input type="radio"/> Hospitalização/prolongação <input type="radio"/> Evento de importância médica <input type="radio"/> Outros (especificar): <hr/> <p>Se este evento é considerado sério, favor indicar o desfecho</p>
7. Desfecho: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não resolvido <input type="radio"/> Resolvido <input type="radio"/> Resolvido com seqüela <input type="radio"/> Morte <input type="radio"/> Desconhecido

Anexo 5 - Formulário para reportar evento adverso no estudo APPRAISE-2

<p>Eventos adversos devem ser reportados aqui, com exceção de infarto agudo do miocárdio, angina instável, acidente vascular encefálico e sangramento</p>	
<p>1. Evento adverso (diagnóstico):</p> <p>Relatar apenas 1 evento por formulário:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Insuficiência cardíaca <input type="radio"/> Fibrilação atrial <input type="radio"/> Pneumonia <input type="radio"/> Hepatotoxicidade <input type="radio"/> Infecção do trato urinário <input type="radio"/> Hipertensão arterial <input type="radio"/> Cefaléia <input type="radio"/> Tontura <input type="radio"/> Dispnéia <input type="radio"/> Dor torácica <input type="radio"/> Síncope <input type="radio"/> Outros (especificar): _____ 	
<p>2. Dia e horário que o evento foi iniciado: _/_/___ :__:</p>	
<p>3. Dia e horário que o evento foi resolvido (escrever a data ou selecionar: ainda em andamento)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> _/_/___ :__: <input type="radio"/> em andamento 	
<p>4. Intensidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Leve (grau 1) <input type="radio"/> Moderada (grau 2) <input type="radio"/> Grave (grau 3) <input type="radio"/> Muito grave (grau 4) 	
<p>5. Relacionamento com a molécula de estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Relacionado <input type="radio"/> Não relacionado 	
<p>6. Ação tomada com o tratamento em estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nenhuma <input type="radio"/> Dose foi reduzida <input type="radio"/> Dose foi aumentada <input type="radio"/> Tratamento interrompido 	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tratamento descontinuado 	
<p>7. Necessidade de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim 	
<p>8. Seriedade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não: se não, formulário de EA está completo <input type="radio"/> Sim: se sim, escolher o critério abaixo e indicar o desfecho <input type="radio"/> Morte: indicar data e causa _/_/___:___ <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ameaça a vida <input type="radio"/> Câncer <input type="radio"/> Anomalia congênita <input type="radio"/> Hospitalização/prolongação <input type="radio"/> Evento de importância médica <input type="radio"/> Outros (especificar) _____ <p>Se este evento é considerado sério, favor indicar o desfecho</p>	
<p>9. Desfecho:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não resolvido <input type="radio"/> Resolvido <input type="radio"/> Resolvido com sequela <input type="radio"/> Morte <input type="radio"/> Desconhecido 	

7. Referências Bibliográficas

1. Pocock SJ, McMurray JJ, Collier TJ. Making Sense of Statistics in Clinical Trial Reports: Part 1 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(22):2536-49.
2. Sherman RB, Woodcock J, Norden J, Grandinetti C, Temple RJ. New FDA regulation to improve safety reporting in clinical trials. *The New England journal of medicine*. 2011;365(1):3-5.
3. Investigational new drug safety reporting requirements for human drug and biological products and safety reporting requirements for bioavailability and bioequivalence studies in humans. Final rule. *Federal register*. 2010;75(188):59935-63.
4. Massie BM. Globalization of clinical trials how should we interpret differences in outcomes? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(9):923-4.
5. Mentz RJ, Kaski JC, Dan GA, Goldstein S, Stockbridge N, Alonso-Garcia A, et al. Implications of geographical variation on clinical outcomes of cardiovascular trials. *American heart journal*. 2012;164(3):303-12.
6. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspectives in clinical research*. 2014;5(4):159-66.
7. Zimmerman A, Lopes RD, Stebbins AL, Guimarães PO, Haque G, Melloni C, et al. Pooled analysis of adverse event collection from 4 acute coronary syndrome trials. *American heart journal*. 174:60-7.
8. Mahaffey KW, Harrington RA, Akkerhuis M, Kleiman NS, Berdan LG, Crenshaw BS, et al. Disagreements between central clinical events committee and site investigator assessments of myocardial infarction endpoints in an international clinical trial: review of the PURSUIT study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(4):187-94.
9. Sepehrvand N, Zheng Y, Armstrong PW, Welsh R, Goodman SG, Tymchak W, et al. Alignment of site versus adjudication committee-based diagnosis with patient outcomes: Insights from the Providing Rapid Out of Hospital Acute Cardiovascular Treatment 3 trial. *Clinical trials (London, England)*. 2015.

10. Leonardi S, Armstrong PW, Schulte PJ, Ohman EM, Newby LK. Implementation of standardized assessment and reporting of myocardial infarction in contemporary randomized controlled trials: a systematic review. *European heart journal*. 2013;34(12):894-902d.
11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
12. Ferreira-Gonzalez I, Alonso-Coello P, Sola I, Pacheco-Huergo V, Domingo-Salvany A, Alonso J, et al. [Composite endpoints in clinical trials]. *Revista española de cardiología*. 2008;61(3):283-90.
13. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Design of Major Randomized Trials: Part 3 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(24):2757-66.
14. Mahaffey KW, Harrington RA, Akkerhuis M, Kleiman NS, Berdan LG, Crenshaw BS, et al. Systematic adjudication of myocardial infarction end-points in an international clinical trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(4):180-6.
15. Dechartres A, Boutron I, Roy C, Ravaud P. Inadequate planning and reporting of adjudication committees in clinical trials: recommendation proposal. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(7):695-702.
16. Seltzer JH, Turner JR, Geiger MJ, Rosano G, Mahaffey KW, White WB, et al. Centralized adjudication of cardiovascular end points in cardiovascular and noncardiovascular pharmacologic trials: a report from the Cardiac Safety Research Consortium. *American heart journal*. 2015;169(2):197-204.
17. Crowe BJ, Xia HA, Berlin JA, Watson DJ, Shi H, Lin SL, et al. Recommendations for safety planning, data collection, evaluation and reporting during drug, biologic and vaccine development: a report of the safety planning, evaluation, and reporting team. *Clinical trials (London, England)*. 2009;6(5):430-40.
18. Singh S, Loke YK. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials*. 2012;13:138.

19. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Archives of internal medicine*. 2007;167(16):1752-9.
20. Pocock SJ. Current controversies in data monitoring for clinical trials. *Clinical trials (London, England)*. 2006;3(6):513-21.
21. A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. *Lancet*. 2005;365(9460):711-22.
22. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *Jama*. 2001;285(4):437-43.
23. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1045-57.
25. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544-54.
26. Nicolau JC, Corbalan R, Diaz R, Bahit C, Armstrong PW, Granger CB, et al. Cardiovascular clinical research in South America. *American heart journal*. 2013;165(6):848-53.
27. Stough WG, Zannad F, Pitt B, Goldstein S. Globalization of cardiovascular clinical research: the balance between meeting medical needs and maintaining scientific standards. *American heart journal*. 2007;154(2):232-8.
28. Ioannidis JP, Lau J. Improving safety reporting from randomised trials. *Drug safety*. 2002;25(2):77-84.
29. Bent S, Padula A, Avins AL. Brief communication: Better ways to question patients about adverse medical events: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(4):257-61.

30. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine*. 2011;365(8):699-708.
31. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142-54.
32. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(4):692-4.
33. Xian Y, Chen AY, Thomas L, Roe MT, Subherwal S, Cannon CP, et al. Sources of hospital-level variation in major bleeding among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2014;7(2):236-43.
34. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):232-42.
35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
36. Khan R, Lopes RD, Neely ML, Stevens SR, Harrington RA, Diaz R, et al. Characterising and predicting bleeding in high-risk patients with an acute coronary syndrome. *Heart*. 2015;101(18):1475-84.
37. Naslund U, Grip L, Fischer-Hansen J, Gundersen T, Lehto S, Wallentin L. The impact of an end-point committee in a large multicentre, randomized, placebo-controlled clinical trial: results with and without the end-point committee's final decision on end-points. *European heart journal*. 1999;20(10):771-7.
38. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM, Steg PG, James S, Plotnikov A, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to

either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: The design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *American heart journal*. 2016;174:120-8.

39. Berger JS, Katona BG, Jones WS, Patel MR, Norgren L, Baumgartner I, et al. Design and rationale for the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease (EUCLID) trial. *American heart journal*. 2016;175:86-93.

40. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *The New England journal of medicine*. 2016;375(6):534-44.

41. Mahaffey KW, Wampole JL, Stebbins A, Berdan LG, McAfee D, Rorick TL, et al. Strategic lessons from the clinical event classification process for the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Contemp Clin Trials*. 2011;32(2):178-87.

42. Mahaffey KW, Roe MT, Dyke CK, Newby LK, Kleiman NS, Connolly P, et al. Misreporting of myocardial infarction end points: results of adjudication by a central clinical events committee in the PARAGON-B trial. *Second Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network Trial*. *American heart journal*. 2002;143(2):242-8.

43. Mahaffey KW, Held C, Wojdyla DM, James SK, Katus HA, Husted S, et al. Ticagrelor effects on myocardial infarction and the impact of event adjudication in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(15):1493-9.

44. Petersen JL, Haque G, Hellkamp AS, Flaker GC, Mark Estes NA, 3rd, Marchlinski FE, et al. Comparing classifications of death in the Mode Selection Trial: agreement and disagreement among site investigators and a clinical events committee. *Contemporary clinical trials*. 2006;27(3):260-8.

45. Pogue J, Walter SD, Yusuf S. Evaluating the benefit of event adjudication of cardiovascular outcomes in large simple RCTs. *Clinical trials (London, England)*. 2009;6(3):239-51.

46. Ninomiya T, Donnan G, Anderson N, Bladin C, Chambers B, Gordon G, et al. Effects of the end point adjudication process on the results of the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(6):2111-5.

47. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *The New England journal of medicine*. 1994;330(14):956-61.
48. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet*. 1997;349(9063):1422-8.
49. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335(11):775-82.
50. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
51. Granger CB, Vogel V, Cummings SR, Held P, Fiedorek F, Lawrence M, et al. Do we need to adjudicate major clinical events? *Clin Trials*. 2008;5(1):56-60.
52. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine*. 2007;356(24):2457-71.
53. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-35.
54. Lopes RD, Dickerson S, Hafley G, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J, et al. Methodology of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial: study design and conduct. *American heart journal*. 2013;166(2):208-16.e28.
55. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *American heart journal*. 2013;166(2):240-9.e1.

-
56. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007;357(20):2001-15.
57. Verheugt FW. Outcomes of positive randomised controlled clinical trials: double-blind or double vision? Editorial on Serebruany, Atar: 'Viewpoint: Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials--common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO?' (*Thromb Haemost* 2012; 108.3). *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108(3):410-1.
58. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(9):806-17.
59. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(12):2368-75.
60. Van de Werf F, Topol EJ, Lee KL, Woodlief LH, Granger CB, Armstrong PW, et al. Variations in patient management and outcomes for acute myocardial infarction in the United States and other countries. Results from the GUSTO trial. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *Jama*. 1995;273(20):1586-91.
61. Giugliano RP, Llevadot J, Wilcox RG, Gurfinkel EP, McCabe CH, Charlesworth A, et al. Geographic variation in patient and hospital characteristics, management, and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis. Results from InTIME-II. *European heart journal*. 2001;22(18):1702-15.
62. Harumi Higuchi Dos Santos M, Sharma A, Sun JL, Pieper K, McMurray JJ, Holman RR, et al. International Variation in Outcomes Among People with Cardiovascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and Impaired Glucose Tolerance: Insights from the NAVIGATOR Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(1).
63. Kristensen SL, Kober L, Jhund PS, Solomon SD, Kjekshus J, McKelvie RS, et al. International geographic variation in event rates in trials of heart

failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(1):43-53.

64. Akkerhuis KM, Deckers JW, Boersma E, Harrington RA, Stepinska J, Mahaffey KW, et al. Geographic variability in outcomes within an international trial of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes. Results from PURSUIT. *European heart journal*. 2000;21(5):371-81.

65. Kociol RD, Lopes RD, Clare R, Thomas L, Mehta RH, Kaul P, et al. International variation in and factors associated with hospital readmission after myocardial infarction. *Jama*. 2012;307(1):66-74.

66. Mentz RJ, Cotter G, Cleland JG, Stevens SR, Chiswell K, Davison BA, et al. International differences in clinical characteristics, management, and outcomes in acute heart failure patients: better short-term outcomes in patients enrolled in Eastern Europe and Russia in the PROTECT trial. *European journal of heart failure*. 2014;16(6):614-24.

67. Chang WC, Midodzi WK, Westerhout CM, Boersma E, Cooper J, Barnathan ES, et al. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. *Journal of epidemiology and community health*. 2005;59(5):427-33.

68. Kramer JM, Newby LK, Chang WC, Simes RJ, Van de Werf F, Granger CB, et al. International variation in the use of evidence-based medicines for acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2003;24(23):2133-41.

69. Reed SD, McMurray JJ, Velazquez EJ, Schulman KA, Califf RM, Kober L, et al. Geographic variation in the treatment of acute myocardial infarction in the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *American heart journal*. 2006;152(3):500-8.

70. Hesse K, Fulton RL, Abdul-Rahim AH, Lees KR. Characteristic adverse events and their incidence among patients participating in acute ischemic stroke trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(9):2677-82.

71. Krishnamoorthy A, Peterson ED, Knight JD, Anstrom KJ, Effron MB, Zettler ME, et al. How Reliable are Patient-Reported Rehospitalizations? Implications for the Design of Future Practical Clinical Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1).

Apêndice

Reporting Clinical End Points and Safety Events in an Acute Coronary Syndrome Trial: Results With Integrated Collection

Patrícia O. Guimarães, MD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Susanna R. Stevens, MS; André Zimerman, MD,* Lisa Wruck, PhD; Stefan K. James, MD, PhD; Ghazala Haque, MBBS, MHS; Roberto Rocha C. V. Giraldez, MD, PhD; John H. Alexander, MD, MHS; Karen P. Alexander, MD

Background—End points and adverse events (AEs) are collected separately in clinical trials, yet regulatory requirements for serious AE reporting vary across regions, so classifying end points according to seriousness criteria can be useful in global trials.

Methods and Results—In the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2 (APPRAISE-2) trial, patients with a recent acute coronary syndrome were randomized to apixaban or placebo for the prevention of recurrent ischemic events. Suspected end points (myocardial infarction, stroke, or bleeding) were adjudicated by an independent clinical events classification committee. Safety criteria were collected for suspected end points and AEs. Patient-level event rates per 100 patient-days of follow-up, modeled using Poisson regression, explored the influence of region and patient characteristics on event reporting. Overall, 13 909 events were reported by 858 sites in 39 countries; 8.4% (n=1166) were suspected end points, and 91.6% (n=12 743) were AEs. Overall, 66.0% of suspected end points were confirmed by the clinical events classification committee. Most clinical events classification committee-confirmed end points met criteria to be classified as serious (94.0%); many clinical events classification committee-negated end points also did (63.2%), but fewer AEs met seriousness criteria (17.9%). The most common seriousness criterion was hospitalization (79.9%, n=2594). Region explained 28.7% of end point- and 26.4% of serious AE-reporting variation, and patient characteristics explained an additional 25.4% of end point and 13.4% of serious AE variation. Nonserious AE-reporting variation was not explained by adjustment.

Conclusions—An integrated collection of end points and serious AEs is feasible in a multinational trial and illustrates the shared characteristics of events. Tailoring event collection to fit the phase and purpose of the trial is achievable and informative.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00831441. (*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005490. DOI: 10.1161/JAHA.117.005490.)

Key Words: acute coronary syndrome • clinical end points • clinical events classification • safety • serious adverse events

Collection of trial end point and adverse event (AE) data in clinical trials is vital to determine both the efficacy and safety of the study treatment. Trial end points are established

early during the trial design with specific definitions and form the basis for event-driven trial completion and regulatory approval.¹ AEs, commonly reported by study participants during trial follow-up, follow a regulatory path if they meet criteria for seriousness and represent a key element of the product label.^{2,3} Traditionally, these events are captured with unique data elements and criteria, but overlap exists. It may be particularly relevant to understand which end point events also meet serious AE criteria to meet regulatory reporting requirements in a global trial. The regulatory environment varies in different countries. For example, some countries do not require end points to be reported as serious AEs, but others require all serious AEs to be reported. In the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2 (APPRAISE-2) trial,⁴ data collection was designed to capture safety criteria for trial end points, which provides a unique opportunity to describe events by seriousness criteria regardless of reporting criteria or adjudication outcome. Limited data are available to reflect on overall event collection, variation across sites, and shared aspects of end points and AEs in multinational trials. The

From the Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC (P.O.G., R.D.L., S.R.S., A.Z., L.W., G.H., J.H.A., K.P.A.); Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil (P.O.G., R.R.C.V.G.); Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Uppsala, Sweden (S.K.J.).

Accompanying Tables S1 through S3 and Figure S1 are available at <http://jaha.ahajournals.org/content/6/4/e005490/DC1/embed/inline-supplementary-material-1.pdf>

*Dr André Zimerman is currently located at Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Correspondence to: Renato D. Lopes, MD, PhD, Duke Clinical Research Institute, Box 3850, 2400 Pratt Street, Room 0311 Terrace Level, Durham, NC 27705. E-mail: renato.lopes@duke.edu

Received January 5, 2017; accepted February 24, 2017.

© 2017 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

generalizability of study results from international clinical trials may be influenced by regional differences in health care and event reporting. A better understanding of site reporting variation may provide insights into optimizing event collection to suit the study phase and objectives. Therefore, we describe both trial end points and AEs by seriousness, explore site variation in reporting by event type, and discuss observations from a trial with integrated collection of end point and safety events.

Methods

Participants and Study Design

APPRAISE-2 was a double-blind randomized controlled trial that enrolled high-risk acute coronary syndrome patients and included 7392 participants at 858 sites in 39 countries. The design and main results of APPRAISE-2 have been previously published.⁴ Study participants were randomized in a 1:1 fashion to receive either apixaban (5 mg twice daily) or placebo on top of standard antiplatelet therapy. A reduced dose of apixaban (2.5 mg twice daily) was given to participants with a creatinine clearance lower than 40 mL/min. Key exclusion criteria were severe renal impairment (creatinine clearance <20 mL/min), advanced heart failure, high risk of bleeding, previous intracranial hemorrhage, ischemic stroke within the last 7 days, and current use of anticoagulants. The trial was stopped early after the enrollment of 7392 participants due to an increased rate of bleeding events with apixaban not accompanied by a reduction in ischemic end points (cardiovascular death, myocardial infarction [MI], or ischemic stroke). The period between the first dose of study drug and 2 days after the last dose was used for safety analyses. Institutional review board approval was obtained at all sites. All participating patients gave written informed consent.

Clinical Events

All events reported by site investigators were collected on case report forms as either suspected trial end points or AEs. Suspected trial end points were collected on the dedicated pages for MI or unstable angina, cerebrovascular event, or bleeding. The definitions of end points in the APPRAISE-2 trial are shown in Table S1. A clinical events classification committee (CEC) blinded to study drug assignment adjudicated the suspected end points according to trial definitions. When the suspected trial end point was negatively adjudicated, no further action was taken. All suspected end points were sent to the CEC with the exception of site-reported bleeding classified as Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) minimal, which was sent to be reviewed by a

coordinator. For this analysis, TIMI minimal bleeds sent to coordinator review are grouped with AEs. Prespecified AEs were listed and included heart failure, pneumonia, urinary tract infection, atrial fibrillation, hepatotoxicity, hypertension, headache, dizziness, dyspnea, chest pain, and syncope. Other AEs were reported as free text.

Suspected trial end points and AEs were assessed by a site investigator for seriousness based on regulatory criteria. This included those that resulted in death or were life threatening, led to hospitalization (or prolonged current hospitalization), caused persistent or significant disability or a congenital anomaly, or were thought to be an important medical event, based on clinical judgment. All clinical data from APPRAISE-2 were collected centrally in a database at the Duke Clinical Research Institute.

Statistical Analysis

Clinical events are presented overall and by event type (suspected trial end points or AEs). Events reported as both suspected trial end points and AEs (n=185) were classified as suspected trial end points if they represented the same event. Continuous variables are presented as median (25th, 75th percentiles), and categorical variables as number (percentage). Continuous variables were compared using Wilcoxon rank-sum tests, and categorical variables were compared using chi-square tests.

Site-level analyses excluded 371 sites that enrolled fewer than 5 patients and 246 sites that enrolled 5 to 9 patients, leaving the 241 sites that enrolled 10 or more patients. Sites were divided into tertiles of event reporting volume per 100 patient-days of follow-up (high, middle, and low). Patient-level event rates per 100 patient-days of follow-up were modeled using Poisson regression with site as a random intercept to explore the influence of region and patient characteristics on reporting variation. Models were separately fit for trial end points, serious AEs, and nonserious AEs. The random effect variance was estimated for each model interpreted as the variation in log event rate attributable to between-site differences. Proportional change in variance was calculated for pairs of nested models: proportional change in variance $= (V_0 - V_1) / V_0$, where V_0 was variance of the initial model and V_1 was variance of the model with additional covariates. The log event rate was assumed to be normally distributed with mean equal to the intercept parameter of the model and variance equal to the random effect variance. Region (Asia Pacific, North America, South America, Western Europe, and Eastern Europe) and patient characteristics (age, sex, and comorbidities [hypertension, diabetes mellitus, depression, heart failure, peripheral vascular disease, cardiovascular disease, atrial fibrillation, renal dysfunction]) were added as independent variables to an intercept-only model.

Parameter estimates from the models were used to estimate the parameters of the normal distribution. The relative reduction in variability of site reporting was plotted as a probability density function of event rates on a log scale, separately for each event type, overlaying the intercept-only model, the model adding region, and the full model. The same models were used to explore the association of geographic region and patient characteristic with event reporting for each type of event (reported as relative risk with 95% confidence intervals and F values).

Event rates for end points, serious AEs, and nonserious AEs were plotted by site with smoothing splines where sites were sorted according to the rate of any type of event. Data were analyzed using SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC). $P < 0.05$ are considered statistically significant.

Results

Clinical Events Distribution

A total of 13 909 events were reported by 858 sites, of which 8.4% (n=1166) were suspected trial end points and 91.6%

(n=12 743) were AEs (Figure 1). Among all AEs, 33.6% were prespecified (n=4278). The most common prespecified AEs were minimal bleeding, chest pain, heart failure, and hypertension.

Among suspected end points forwarded to the CEC, 66.0% (n=769) were confirmed: 70.5% (n=600) MI or unstable angina, 68.6% (n=83) stroke, and 44.3% (n=86) bleeding. Among bleeding events, 13.1% (n=194) were sent for CEC review. The other 86.9% (n=1292) were TIMI minimal bleeding events reviewed by a coordinator and grouped with AEs.

Seriousness of Clinical Events

Seriousness criteria were met for 17.9% (2276/12 743) of reported AEs and 83.6% (974/1166) of all suspected clinical end points. Of CEC-confirmed end points, 94.0% (723/769) met seriousness criteria: 98% of MIs, 95% of unstable anginas, 94% of strokes, and 73% of bleedings. Of CEC-negated events, 63.2% (251/397) met seriousness criteria: 72.4% of negated MIs or unstable anginas, 81.6% of negated strokes, and 36.1% of negated bleeding. Hospitalization or

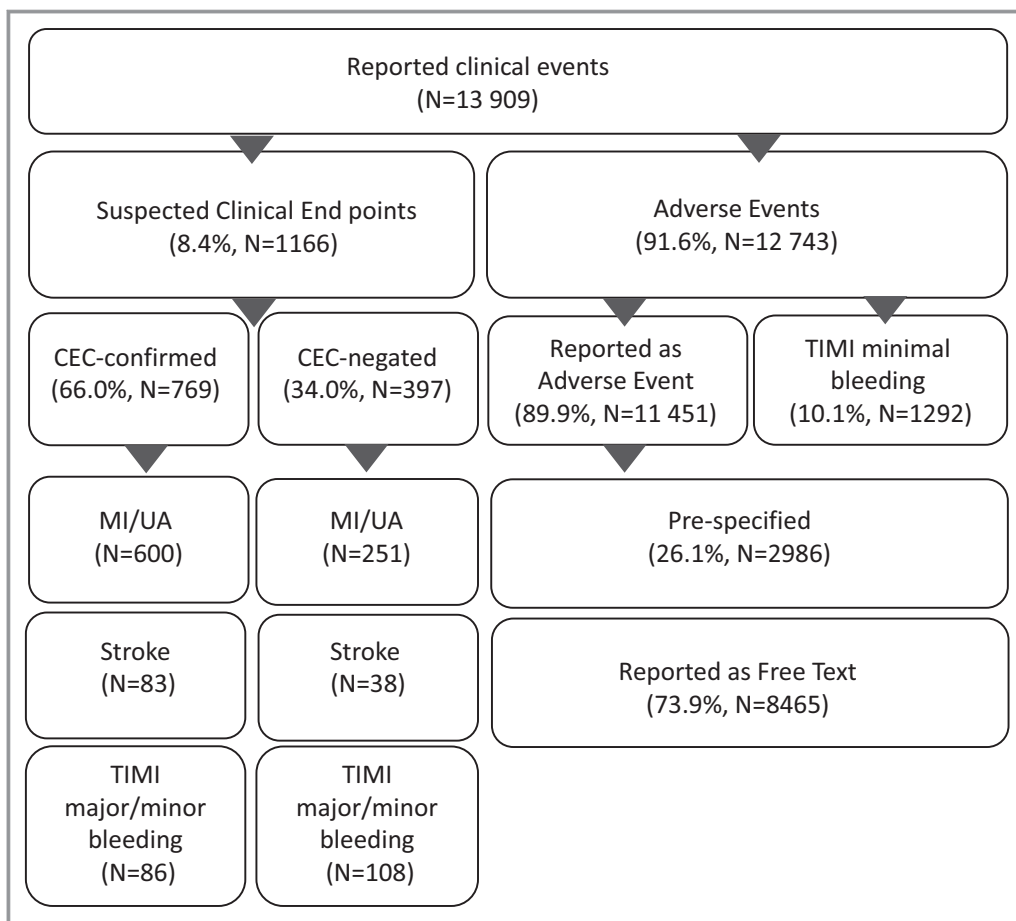


Figure 1. Site-reported clinical events distribution. CEC indicates clinical events classification committee; MI, myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; UA, unstable angina.

Table 1. Seriousness Criteria of Clinical Events

Clinical Event	Overall, n	Serious, n (% of Overall)	Hospitalization/ Prolongation, n (% of Serious Events)	Death, n (% of Serious Events)	Life Threatening, n (% of Serious Events)	Important Medical Event, n (% of Serious Events)	Disability, n (% of Serious Events)
Overall	13 909	3250 (23.4)	2594 (79.9)	321 (9.9)	173 (5.3)	93 (2.9)	38 (1.2)
AEs*	12 743	2276 (17.9)	1839 (80.9)	221 (9.7)	89 (3.9)	78 (3.4)	19 (0.8)
Suspected clinical end points	1166	974 (83.6)	755 (77.6)	100 (10.3)	84 (8.6)	15 (1.5)	19 (2.0)
CEC-confirmed	769	723 (94.0)	563 (78.0)	69 (9.6)	70 (9.7)	5 (0.7)	15 (2.1)
MI	416	407 (97.8)	309 (76.1)	46 (11.3)	42 (10.3)	1 (0.2)	8 (2.0)
UA	184	175 (95.1)	160 (91.4)	2 (1.1)	9 (5.1)	1 (0.6)	3 (1.7)
Stroke	83	78 (94.0)	49 (62.8)	16 (20.5)	8 (10.3)	1 (1.3)	4 (5.1)
TIMI bleeding, major or minor	86	63 (73.3)	45 (71.4)	5 (7.9)	11 (17.5)	2 (3.2)	0 (0)
CEC-negated	397	251 (63.2)	192 (76.5)	31 (12.4)	14 (5.6)	10 (4.0)	4 (1.6)
MI or UA	251	181 (72.4)	143 (79.0)	25 (13.8)	7 (3.9)	4 (2.2)	2 (1.1)
Stroke	38	31 (81.6)	18 (58.1)	4 (12.9)	4 (12.9)	3 (9.7)	2 (6.5)
TIMI bleeding, major or minor	108	39 (36.1)	31 (79.5)	2 (5.1)	3 (7.7)	3 (7.7)	0 (0)

AE indicates adverse event; CEC, clinical events classification committee; MI, myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; UA, unstable angina.

*Includes the bleeds that were sent only for coordinator-level review. Three serious AEs and 1 serious end point did not provide a cause. Twenty-two serious AEs were cancer.

prolongation of hospitalization was the most common seriousness criterion for end points and AEs (79.9%, 2594/3250), followed by death (9.9%, 321/3250) (Table 1). Rates of serious events by prespecified AEs and end points are also shown in Table S2.

Site-Level Patterns of Clinical Event Reporting

Of the 858 sites, the 371 sites (43%) that enrolled fewer than 5 patients as well as the 246 sites (29%) that enrolled between 5 and 9 patients were excluded from site-level analysis. This left 241 sites (28%) that enrolled ≥ 10 patients. The rates of event-reporting per 100 patient-days of follow-up in these 241 sites are presented in Figure S1. Median rates for nonserious AEs were 1.15 events per 100 patient-days in the highest-reporting tertile, 0.52 events per 100 patient-days in the middle tertile, and 0.14 events per 100 patient-days in the lowest-reporting tertile; median rates for serious AEs were 0.20 events per 100 patient-days in the highest-reporting tertile, 0.13 events per 100 patient-days in the middle tertile, and 0.04 events per 100 patient-days in the lowest-reporting tertile. Finally, median rates for suspected trial end points were 0.09 events per 100 patient-days in the highest-reporting tertile, 0.06 events per 100 patient-days in the middle tertile, and 0.04 events per 100 patient-days in the lowest-reporting tertile.

Patient characteristics across tertiles of reporting (patient $n=4831$) are shown in Table 2. Participants were older in the high- and middle-reporting sites than in low-reporting sites. Hypertension, diabetes mellitus, impaired renal function,

depression, and cerebrovascular disease were more prevalent in high-reporting sites. North American sites were more often in the high-reporting tertile, whereas sites in Asia and Eastern Europe were more often in the low-reporting tertile.

The rate of CEC confirmation of site-reported trial end points was similar across the tertiles (Table 3). The exception was less CEC confirmation of stroke in the highest-reporting tertile compared with the middle and low-reporting tertiles (52.2%, 80.0%, and 81.8%, respectively).

Influence of Geographic Region and Patient Characteristics in Between-Site Variation in Event Reporting

Geographic region explained 28.7% of site variation in trial end point reporting and 26.4% of site variation for serious AE reporting but had little impact on nonserious AE reporting (6.7%) (Figure 2). In the model, geographic regions (specifically Eastern Europe and Asia Pacific) were less likely to report clinical end point and serious AE events (Table S3). Patient characteristics further reduced site variation in end point (25.4%) and serious AE (13.4%) reporting but also had virtually no impact on nonserious AE (2.2%) reporting. Older age, diabetes mellitus, and heart failure were associated with more reported end points, and diabetes mellitus, heart failure, depression, atrial fibrillation, renal dysfunction, and peripheral vascular disease were associated with more reported serious AEs. Female sex and depression were more strongly associated with more reported nonserious AEs.

Table 2. Region and Patient Characteristics by Site-Tertile of Reporting Clinical Events for Sites With ≥ 10 Patients

Characteristic	High-Reporting Tertile (80 Sites, 1320 Patients)	Middle-Reporting Tertile (81 Sites, 1608 Patients)	Low-Reporting Tertile (80 Sites, 1903 Patients)	P Value
Age, y, median (25th, 75th percentile)	67.0 (58.4, 73.4)	67.4 (59.6, 73.2)	63.5 (55.0, 71.3)	<0.0001
Sex, women	460 (34.8)	526 (32.7)	605 (31.8)	0.1873
Hypertension	1088 (82.5)	1259 (78.3)	1401 (73.6)	<0.0001
Diabetes mellitus	645 (48.9)	701 (43.6)	779 (40.9)	<0.0001
Depression before index ACS event	127 (9.6)	41 (2.5)	37 (1.9)	<0.0001
Peripheral vascular disease	264 (20.0)	256 (15.9)	367 (19.3)	0.0070
Heart failure or LVEF <40%	559 (42.4)	709 (44.1)	798 (41.9)	0.4120
Impaired renal function	403 (32.0)	506 (33.0)	464 (26.0)	<0.0001
Atrial fibrillation	76 (5.8)	80 (5.0)	96 (5.0)	0.5779
Cerebrovascular disease	146 (11.1)	154 (9.6)	132 (6.9)	0.0002
2 or more chronic conditions other than hypertension	570 (43.2)	562 (35.0)	602 (31.6)	<0.0001
3 or more chronic conditions other than hypertension	159 (12.0)	119 (7.4)	129 (6.8)	<0.0001
Region				<0.0001
Asia Pacific	109 (8.3)	361 (22.5)	441 (23.2)	
Eastern Europe	349 (26.4)	738 (45.9)	811 (42.6)	
North America	418 (31.7)	129 (8.0)	233 (12.2)	
South America	169 (12.8)	69 (4.3)	180 (9.5)	
Western Europe	275 (20.8)	311 (19.3)	238 (12.5)	

ACS indicates acute coronary syndrome; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Categorical variables are expressed as n (%). Data on renal function were missing for 5% of patients.

Discussion

In this multinational acute coronary syndrome trial including 7392 participants, $\approx 14\ 000$ clinical events were reported by site investigators, the majority of which were nonserious AEs. Although most CEC-confirmed trial end points and two thirds of CEC-negated trial end points met seriousness criteria, only 18% of site-reported AEs did. Serious AEs are collected with specific regulatory guidelines, and the exemption of trial end points from regulatory reporting is an important step in simplifying trial burden. However, gathering seriousness criteria for study end points may be warranted in some cases to enable analysis of all serious events, including end points,

for global reporting needs. There is also site variation in the reporting of suspected trial end points and serious AEs, which was partly explained by region and participant characteristics. Importantly, the rate of CEC-confirmed end points did not vary by reporting tertile, suggesting that sites reported similar types of events, just different rates of them. This study demonstrates that collection of trial end points and safety events can be tailored to suit the purpose of the trial and that end points and serious AEs share site variation patterns.

Site reporting variation for end points and serious AEs was influenced by geographic region and patient characteristics but persisted after adjustment. Patient characteristics such as age, comorbidities, and renal function have been shown to be

Table 3. Ratio of CEC-Confirmed End Points to Suspected End Points Across Tertiles by Type of End Points

End Points	High-Reporting Tertile (80 Sites, 1320 Patients)	Middle-Reporting Tertile (81 Sites, 1608 Patients)	Low-Reporting Tertile (80 Sites, 1903 Patients)	P Value
Overall	179/286 (62.6)	183/264 (69.3)	117/164 (71.3)	0.102
MI/UA	148/220 (67.3)	132/179 (73.7)	88/117 (75.2)	0.208
Stroke	12/23 (52.2)	28/35 (80.0)	18/22 (81.8)	0.035
TIMI bleeding	19/43 (44.2)	23/50 (46.0)	11/25 (44.0)	0.979

CEC indicates clinical events classification committee; MI, myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; UA, unstable angina.

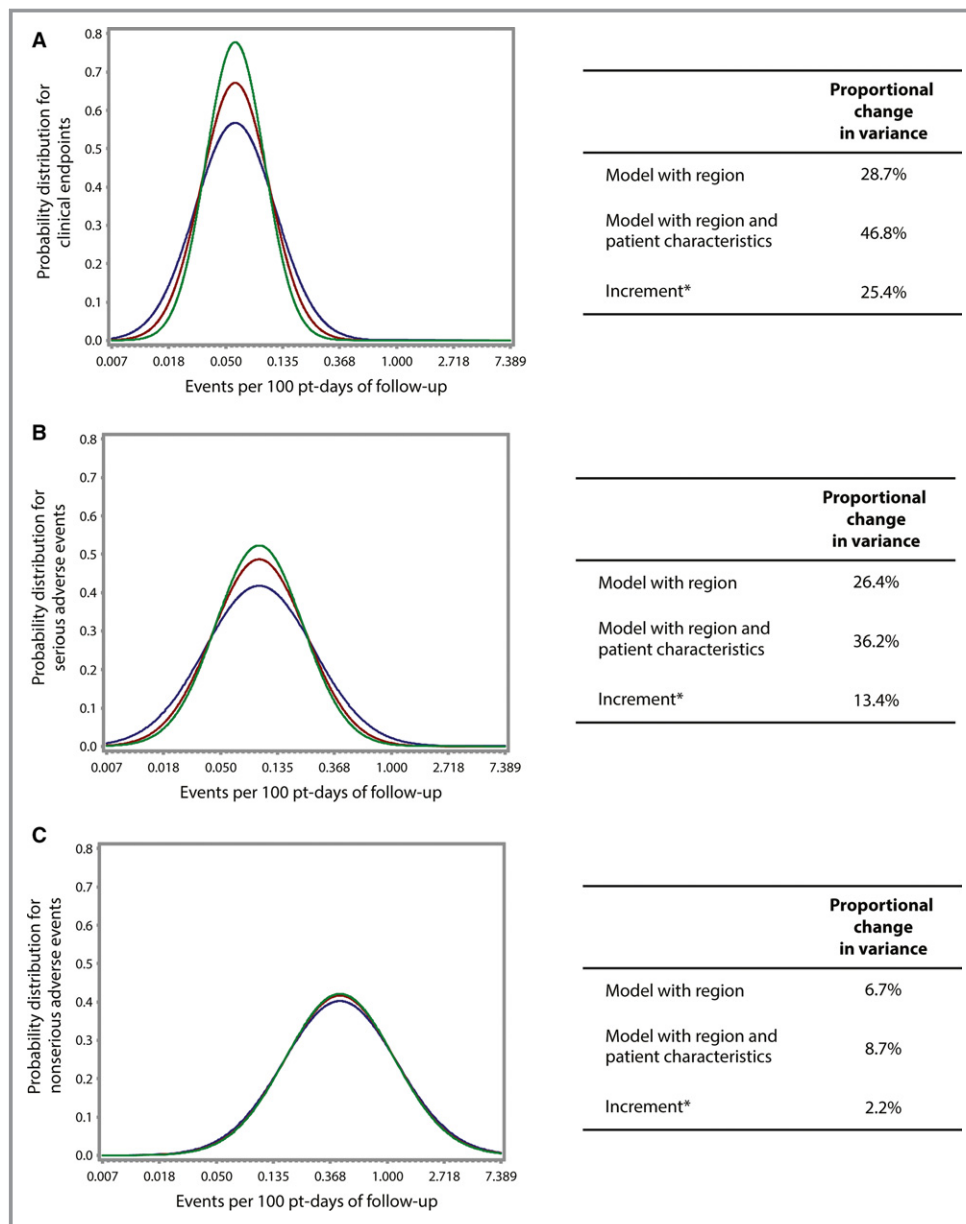


Figure 2. Impact of geographic region and patient characteristics on site variation in event reporting (A, clinical adverse events; B, serious adverse events; C, nonserious adverse events) per 100 patient-days of follow-up. Blue represents the unadjusted model. Red represents the adjustment for geographic region. Green represents the adjustment for geographic region and patient characteristics. *Incremental to the previous model.

independently associated with serious AE reporting in acute coronary syndrome trials.⁵ In this analysis we confirmed that baseline characteristics such as heart failure, diabetes mellitus, peripheral vascular disease, atrial fibrillation, depression, and renal dysfunction were associated with serious AE reporting. Furthermore, female sex and depression were most strongly associated with nonserious AE reporting. Moreover, trial end points and serious AEs were influenced by geographic region, whereas nonserious AEs were not. Non-serious AE reporting, of unclear relevance in later-phase studies and the majority of events reported in this phase 3

trial, was weakly associated with patient characteristics or region. This suggests a more random nature to the reporting of nonserious AEs in clinical trials driven by factors other than patient characteristics or site.

The CEC process provides independent, blinded, and systematic adjudication of events which determines trial results.^{6–8} Approximately two thirds of the suspected trial end points met definitions and were confirmed by CEC. A similar rate of site-reported to confirmed trial end points was seen in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial.⁹ In our study the proportion of CEC-confirmed to site-reported trial end

points was similar across tertiles, with the exception of stroke. This suggests that sites in low-reporting regions are reporting the same types of events, just fewer of them. Differences in population or health care across regions, such as hospital access and use of troponin, may contribute to variability in event reporting.¹⁰ This variability is not unexpected, but notable geographic variation is worth further exploration.

Seriousness criteria were collected for AEs and suspected trial end points by design. As expected, almost all (94.0%) suspected trial end points confirmed by the CEC process met seriousness criteria. Over 60% of CEC-negated end points also met seriousness criteria. The most common seriousness criterion for these events was hospitalization (76.5%) followed by death (12.4%) and life-threatening condition (5.6%). There have been recent concerns expressed by regulatory agencies that CEC-negated trial end points are a potential source for missed serious AEs.^{11,12} AEs are required to be reported to regulatory agencies if serious, unexpected, and potentially caused by the investigational drug. Although end points are exempt from serious AE reporting, negatively adjudicated trial end points have been a topic of concern. Often these events are similar in causality and pathophysiology to the suspected trial end point event, but with insufficient elements to meet trial definitions. In this case, leaving them as negatively adjudicated end points exempt from reporting as serious AEs makes sense. However, among CEC-negated end points that also meet seriousness criteria, review for missed serious AEs is important. Therefore, classification of the seriousness status of end points may also focus attention on those events most likely to contain other serious AEs. There is no single way to collect event data, but integrating the CEC and safety processes provides support for sorting and filtering all clinical events without limitations of standard classification schemes.

Our results should be interpreted in light of some limitations. For the site-level analysis, we included only sites with ≥ 10 patients, thus excluding two thirds of the sites. However, including sites with only a few patients enrolled would add more uncertainty to observations. Additionally, stratification of sites in tertiles of reporting is driven by the rates of nonserious AEs because these events were more prevalent. Our results were derived from a single acute coronary syndrome trial, which may impair generalizability to other scenarios. Nevertheless, the unique way that seriousness of clinical events was collected in this study allowed us to demonstrate the importance of an integrated process when assessing clinical and safety end points.

Conclusion

An integrated collection of trial end points and serious AEs demonstrates how these clinical events share similar

characteristics and reporting trends. Tailoring event collection to fit the phase and purpose of the trial is both feasible and informative.

Author Contributions

Dr Guimarães, Dr Lopes, and Dr K. Alexander had full access to all data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analyses.

Acknowledgments

Dr Guimarães thanks CNPq—Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, of Ministry of Science, Technology and Innovation of Brazil for her fellowship funding.

Sources of Funding

This analysis was funded internally by the Duke Clinical Research Institute, Durham, NC.

Disclosures

Dr Lopes reported receiving research support from Bristol-Myers Squibb and GlaxoSmithKline and personal fees from Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, and Portola. Dr J. Alexander reported receiving research support from Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Pfizer, and Tenax and personal fees from Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Pfizer, and Portola. No other disclosures were reported.

References

1. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Design of major randomized trials: part 3 of a 4-part series on statistics for clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2757–2766.
2. Sherman RB, Woodcock J, Norden J, Grandinetti C, Temple RJ. New FDA regulation to improve safety reporting in clinical trials. *N Engl J Med*. 2011;365:3–5.
3. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Investigational new drug safety reporting requirements for human drug and biological products and safety reporting requirements for bioavailability and bioequivalence studies in humans. Final rule. *Fed Regist*. 2010;75:59935–59963.
4. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
5. Zimerman A, Lopes RD, Stebbins AL, Guimarães PO, Haque G, Melloni C, Trollingier K, James SK, Alexander JH, Tricoci P, Roe MT, Ohman EM, Mahaffey KW, Held C, Tinga B, Pieper KS, Alexander KP. Pooled analysis of adverse event collection from 4 acute coronary syndrome trials. *Am Heart J*. 2016;174:60–67.
6. Mahaffey KW, Harrington RA, Akkerhuis M, Kleiman NS, Berdan LG, Crenshaw BS, Tardiff BE, Granger CB, DeJong I, Bhapkar M, Widimsky P, Corbalan R, Lee KL, Deckers JW, Simoons ML, Topol EJ, Califf RM; for the PURSUIT Investigators. Systematic adjudication of myocardial infarction end-points in an international clinical trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2:180–186.

7. Granger CB, Vogel V, Cummings SR, Held P, Fiedorek F, Lawrence M, Neal B, Reidies H, Santarelli L, Schroyer R, Stockbridge NL, Zhao F. Do we need to adjudicate major clinical events? *Clin Trials*. 2008;5:56–60.
8. Dechartres A, Boutron I, Roy C, Ravaud P. Inadequate planning and reporting of adjudication committees in clinical trials: recommendation proposal. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:695–702.
9. Mahaffey KW, Held C, Wojdyla DM, James SK, Katus HA, Husted S, Steg PG, Cannon CP, Becker RC, Storey RF, Khurmi NS, Nicolau JC, Yu CM, Ardissino D, Budaj A, Morais J, Montgomery D, Himmelmann A, Harrington RA, Wallentin L; PLATO Investigators. Ticagrelor effects on myocardial infarction and the impact of event adjudication in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1493–1499.
10. Akkerhuis KM, Deckers JW, Boersma E, Harrington RA, Stepinska J, Mahaffey KW, Wilcox RG, Lincoff AM, Keltai M, Topol EJ, Califf RM, Simoons ML. Geographic variability in outcomes within an international trial of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes. Results from PURSUIT. *Eur Heart J*. 2000;21:371–381.
11. Lopes RD, Dickerson S, Hafley G, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J, Newby LK, Komajda M, McMurray J, Bigelow R, Home PD, Mahaffey KW. Methodology of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial: study design and conduct. *Am Heart J*. 2013;166:208–216.e228.
12. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J, Newby LK, Komajda M, McMurray J, Bigelow R, Home PD, Lopes RD. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166:240–249.e241.

Supplemental Material

Table S1. APPRAISE-2 clinical endpoint definitions

Clinical Endpoints	Definition
Myocardial infarction	Elevation of cardiac biomarkers (CK-MB, troponin T or troponin I) above the upper reference limit + one of the following: a. ischemic symptoms b. ECG changes: ≥ 1 mm ST elevation in 2 leads, or ≥ 0.5 mm ST depression in 2 leads dynamic horizontal or downsloping, or new and dynamic T wave inversion > 0.1 mm in 2 leads c. Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality on echocardiography, radionuclide ventriculography, or MRI
Unstable angina	Worsening or recurrent severe or repetitive angina symptoms at rest lasting at least 10 minutes + at least 2 of the following: a. ECG changes: ≥ 1 mm ST elevation in 2 leads, or ≥ 0.5 mm ST depression in 2 leads dynamic horizontal or downsloping, or new and dynamic T wave inversion > 0.1 mm in 2 leads b. leading to inpatient hospitalization c. leading to an unplanned or urgent cardiac catheterization that shows evidence of hemodynamically and clinically significant stenosis, with or without revascularization
Stroke	A sudden onset of focal neurological deficit that lasted at least 24 hours, not related to another identifiable cause (i.e. brain tumor).
Bleeding (TIMI criteria)	Major: Fatal bleeding, intracranial hemorrhage, and clinically overt bleeding with a hemoglobin drop of ≥ 5 g/dl, or $\geq 15\%$ absolute decrease in hematocrit. Minor: Observed blood loss with 3 g/dl decrease in hemoglobin concentration or 10% decrease in hematocrit; or no observed blood loss with 4 g/dl decrease in hemoglobin concentration or 12% decrease in hematocrit Minimal: any clinically overt or observed sign of hemorrhage that is associated with a < 3 g/dl decrease in hemoglobin concentration or $< 9\%$ decrease in hematocrit.

Table S2. Rates of serious and non-serious clinical events

Category of event	Serious	Non-serious
Prespecified AEs		
Heart failure	308 (71.8)	121 (28.2)
Pneumonia	87 (52.4)	79 (47.6)
Syncope	25 (48.1)	27 (51.9)
Atrial fibrillation	61 (30.5)	139 (69.5)
Chest pain	195 (22.3)	681 (77.7)
Urinary tract infection	27 (16.0)	142 (84.0)
Hypertension	45 (14.4)	268 (85.6)
Dizziness	18 (6.6)	254 (93.4)
Dyspnea	10 (3.6)	268 (96.4)
Headache	2 (0.9)	229 (99.1)
Bleed sent for coordinator review only	117 (9.1)	1173 (90.9)
Site-Reported Endpoints		
Myocardial infarction	391 (97.5)	10 (2.5)
Unstable angina	372 (82.9)	77 (17.1)
Ischemic stroke	71 (93.4)	5 (6.6)
Intracranial hemorrhage	17 (100.0)	0 (0.0)
Stroke (unknown type)	5 (83.3)	1 (16.7)
TIA	13 (68.4)	6 (31.6)
TIMI major bleeding	43 (81.1)	10 (18.9)
TIMI major or minor bleeding	53 (70.7)	22 (29.3)
ISTH major or clinically relevant non-major bleeding	151 (43.4)	197 (56.6)

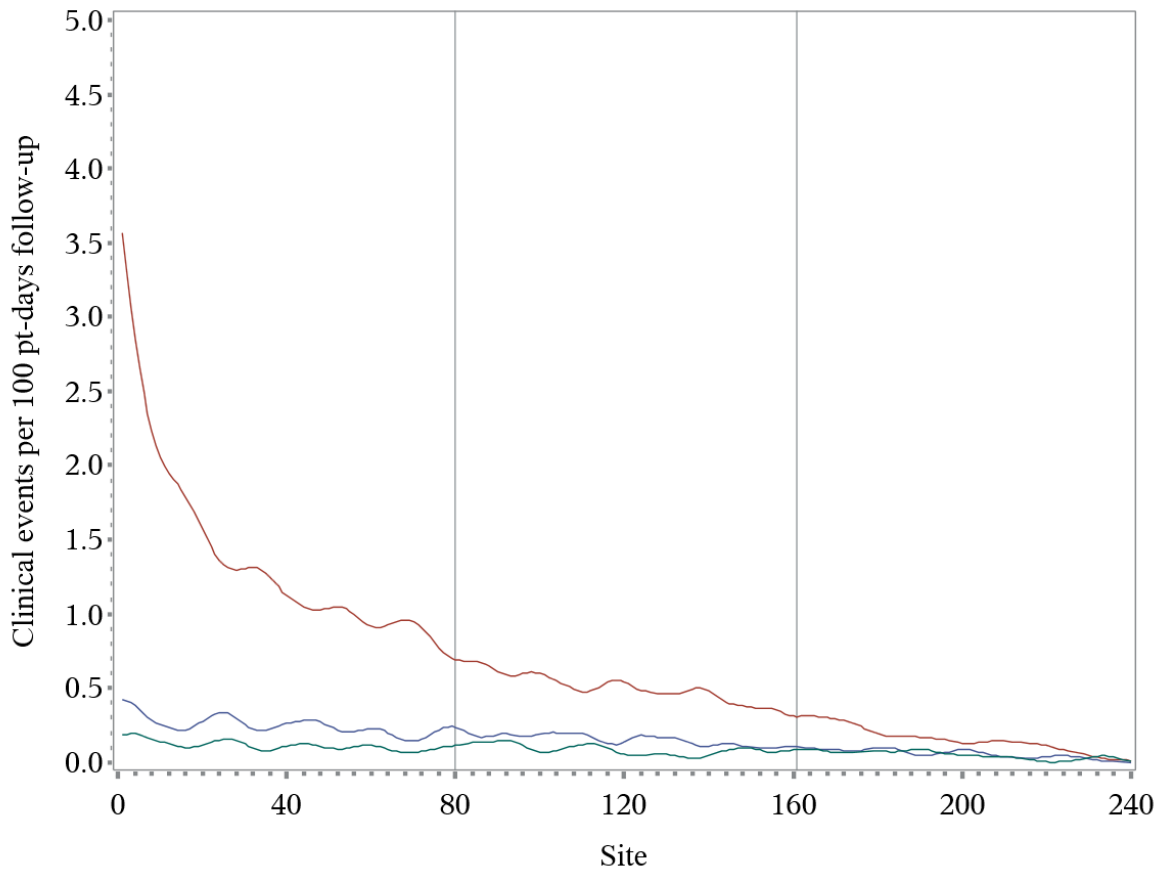
Abbreviations: AEs, adverse events; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; TIA, transient ischemic attack; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Table S3. Associations between region and patient characteristics and event reporting

	Clinical endpoints			Serious AEs			Non-serious AEs		
	RR (95% CI)	F	p	RR (95% CI)	F	p	RR (95% CI)	F	p
Region (ref: East Europe)			0.0001		10.33	<.0001		3.03	0.0167
Asia Pacific	0.62 (0.42, 0.92)			0.97 (0.64, 1.47)			1.36 (0.89, 2.08)		
North America	1.26 (0.93, 1.71)			1.85 (1.32, 2.59)			1.78 (1.25, 2.53)		
South America	1.74 (1.20, 2.51)			1.58 (1.03, 2.43)			1.18 (0.76, 1.83)		
West Europe	1.39 (1.03, 1.88)			2.65 (1.91, 3.68)			1.53 (1.08, 2.17)		
Age (per 10y)	1.21 (1.10, 1.33)	16.15	<.0001	1.07 (1.00, 1.15)	3.75	0.0528	1.03 (1.00, 1.07)	4.62	0.0317
Female sex	1.17 (0.99, 1.39)	3.52	0.0608	1.13 (0.99, 1.28)	3.43	0.0640	1.26 (1.19, 1.34)	62.91	<.0001
Peripheral vascular disease	1.17 (0.96, 1.44)	2.40	0.1217	1.45 (1.26, 1.68)	25.43	<.0001	1.09 (1.01, 1.17)	4.98	0.0257
Depression	1.28 (0.92, 1.77)	2.19	0.1391	1.77 (1.45, 2.17)	30.39	<.0001	1.27 (1.14, 1.42)	17.90	<.0001
Hypertension	1.25 (0.99, 1.59)	3.52	0.0605	1.16 (0.99, 1.37)	3.28	0.0701	1.05 (0.98, 1.13)	1.72	0.1900
Cardiovascular disease	1.08 (0.84, 1.39)	0.35	0.5535	0.92 (0.76, 1.12)	0.66	0.4177	1.02 (0.93, 1.11)	0.13	0.7139
Atrial fibrillation	1.30 (0.98, 1.72)	3.28	0.0703	1.25 (1.01, 1.55)	4.22	0.0400	1.21 (1.10, 1.34)	13.78	0.0002
Diabetes	1.30 (1.10, 1.53)	9.33	0.0023	1.35 (1.19, 1.53)	21.28	<.0001	1.07 (1.01, 1.13)	4.68	0.0306
Heart failure	1.19 (1.01, 1.40)	4.22	0.0401	1.93 (1.70, 2.18)	106.50	<.0001	1.10 (1.03, 1.16)	9.26	0.0024
Renal dysfunction	1.13 (0.94, 1.37)	1.63	0.2020	1.30 (1.12, 1.50)	12.12	0.0005	1.11 (1.04, 1.19)	9.83	0.0017

Abbreviations: AEs, adverse events; CI, confidence interval; RR, relative risk.

Figure S1. Rates of site-reported clinical endpoints, serious adverse events, and non-serious adverse events per 100 patient-days of follow-up at site level (sites with 10 or more patients, n=241)



The median (IQR) rate of clinical events per 100 patient-days of follow-up for high-reporting, middle-reporting and low-reporting sites were: 0.20 (0.10,0.35), 0.13 (0.06,0.23), 0.04 (0.00,0.07) for serious adverse events; 1.15 (0.94,1.56), 0.52 (0.38,0.62), 0.14 (0.06,0.23) for non-serious adverse events; and 0.09 (0.04,0.17), 0.06 (0.03,0.12), 0.04 (0.00,0.08) for site-reported endpoints.

Downloaded from <http://jahia.ahajournals.org/> by guest on May 15, 2017

Reporting Clinical End Points and Safety Events in an Acute Coronary Syndrome Trial: Results With Integrated Collection

Patrícia O. Guimarães, Renato D. Lopes, Susanna R. Stevens, André Zimmerman, Lisa Wruck, Stefan K. James, Ghazala Haque, Roberto Rocha C. V. Giraldez, John H. Alexander and Karen P. Alexander

J Am Heart Assoc. 2017;6:e005490; originally published April 24, 2017;

doi: 10.1161/JAHA.117.005490

The *Journal of the American Heart Association* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Online ISSN: 2047-9980

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://jaha.ahajournals.org/content/6/4/e005490>

Adverse Events as End Points: The Need to Account for Both Sides of the Same Coin

Felipe Aizpuru, MD, MPH

The current issue of *JAHA* features a very welcome article¹ on the need for joint reporting of clinical end points and safety events in clinical trials, especially in large, multisite-multicountry trials. The article refers to a particular trial on acute coronary syndrome,² the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2 (APPRAISAL-2) trial but its conclusions can be considered relevant to the widest range of cardiovascular research and, even further, to most areas of interest in clinical research.

The article explores several types of problems that frequently arise when doing multisite and multicountry trials.

(1) Different regulations in the participant countries and different legal requirements for each site might lead to determination of different safety profiles. In some cases, end points that do not meet the criteria of the clinical events classification committee to be adjudicated as a trial event will not be further studied, though they share the same physiological mechanisms of the adjudicated events. This is a very dangerous scenario, as some products could be approved on the grounds of softer regulations than those in the strictest countries.

(2) In this study, less than 20% of the declared adverse events (AE) met criteria of seriousness. In a large trial like this one, it means that some 10 000 AE have to be registered, examined, and reported to authorities and local committees. This results in a large workload, which makes the process of clinical trials cumbersome and prevents independent researchers from promoting trials that should be among the most relevant for patients and clinicians, precisely because of their independence. It has been found elsewhere that

research promoted by independent, noncommercial researchers is closer to patients' expectations than trials promoted by commercial entities.³

(3) Geographical variations in the reporting of end points and AE could be explained by at least 4 different mechanisms: (a) Different regulations in different countries. The procedure in this trial, the joint reporting of end points and AE, should have minimized variation. However, more than a quarter of the observed variation in the reporting of events and of serious AE is explained by region. Interestingly, there is no variation when reporting nonserious AE. (b) Another source that could explain geographical variation is different risk profiles in the local populations. Differences may exist in the prevalence of factors, known or unknown, to be associated with the end points of the trial. Differences in prevalence of known risk factors are less likely in large, well-designed trials such as APPRAISE-2. However, differences in unknown factors, related to genetics or to the environment, may occur. This could be the key to new hypotheses and, hence, to new trials. (c) Clinicians do not work under exactly the same circumstances. Trial protocols are usually very strict, but compliance with these protocols may not always be as thorough as demanded. Prior work has found that it can be difficult for clinicians to accept research protocols with military discipline and maintain the desirable "equipoise" when informing eligible patients about a trial and specifically about the randomization process and its consequences.⁴ A recent systematic review⁵ identified 7 factors related to clinicians' motivation that can contribute to failure to recruit study participants. The 3 most frequent: "prejudice against effectiveness of trial interventions," "new evidence from other studies about effectiveness of trial interventions," and "administrative burden/time constraints." (d) Environmental and cultural circumstances are not the same worldwide, which might account for another potential source of selection bias. The same systematic review referenced above reported up to 8 reasons for which eligible subjects fail to be recruited to a trial, the 2 most frequent being "prejudice against effectiveness of trial interventions" and the "high burden (eg, many visits, invasive procedure, questionnaires, costs)". This potentially biased selection procedure could explain part of the geographical variations encountered.

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the editors or of the American Heart Association.

From the BioAraba, Basque Health Service, Vitoria-Gasteiz, Spain.

Correspondence to: Felipe Aizpuru, MD, MPH, Basque Health Service, Fernández de Leceta, 11-int 4º, 01009 Vitoria-Gasteiz, Spain. E-mail: felipeesteban.aizpurubarandiaran@osakidetza.eus

J Am Heart Assoc. 2017;6:e006018. DOI: 10.1161/JAHA.117.006018.

© 2017 The Author. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

The article is timely, as it comes at the very same time when the International Council on Harmonization is about to publish their report modernizing their Guidelines on Good Clinical Practice. The European Society of Cardiology has launched the MoreTrials (<http://moretrials.net>) initiative, after the work of a meeting of the European Society of Cardiology in 2015. Recently, the European Society of Cardiology has also made public their proposal to improve clinical trials through the improvement of the guidelines regulating them. The article, published online in February 2017,⁶ recognizes the great progress made by the Council on Harmonization, but also points out the need for a greater involvement of all the stakeholders. It is noteworthy that the European Society of Cardiology, in line with one of the conclusions of the article commented on here, as well as with the most recent US and EU legislation,^{7–10} also proposes and promotes initiatives leading to reduce the burden of an “over-interpretation and excessive application of reasonable regulatory requirements.”

Coming back to the issue of the joint reporting of end points and AE, the role of observational studies deserves a few words here. It is known that older patients and other populations are underrepresented in clinical trials.¹¹ Current improvements in methodology to analyze observational data are also critical to understand the benefits and AEs of the newest, evidence-based advances among populations underrepresented in clinical trials. This is important “real world joint collection and reporting of end points and adverse events.”

In conclusion, the joint reporting of trial end points and of AEs might successfully overcome the secular problem of differing levels of participants’ protection in different countries. It will also reduce the nonsystematic, not justified variability encountered between sites and between countries and even within sites and within countries. Finally, it is necessary to make the process of clinical trials as simple as possible, without excessive application of regulatory requirements.

Disclosures

None.

References

- Guimarães PO, Lopes RD, Stevens SR, Zimmerman A, Wruck L, James SK, Haque G, Giraldez RCV, Alexander JH, Alexander KP. Reporting clinical endpoints and safety events in an acute coronary syndrome trial: results with integrated collection. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005490. DOI: 10.1161/JAHA.117.005490.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gerales M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699–708.
- Chalmers I, Atkinson P, Fenton M, Firkins L, Crowe S, Cowan K. Tackling treatment uncertainties together: the evolution of the James Lind Initiative (JLI), 2003–2013. *J R Soc Med.* 2013;106:482–491.
- Rooshenas L, Elliott D, Wade J, Jepson M, Paramasivan S, Strong S, Wilson C, Beard D, Blazeby JM, Birtle A, Halliday A, Rogers CA, Stein R, Donovan JL; ACST-2 study group; By-Band-Sleeve study group; Chemorad study group; CSAW study group; Optima prelim study group; POUT study group. Conveying equipoise during recruitment for clinical trials: qualitative synthesis of clinicians’ practices across six randomised controlled trials. *PLoS Med.* 2016;13:e1002147.
- Briel M, Kalu Olu K, von Elm E, Kasenda B, Alturki R, Agarwal A, Bhatnagar N, Schandelmaier S. A systematic review of discontinued trials suggested that most reasons for recruitment failure were preventable. *J Clin Epidemiol.* 2016;80:8–15.
- Landray MJ, Bax JJ, Alliot L, Buyse M, Cohen A, Collins R, Hindricks H, James SK, Lane S, Maggioni A, Meeker-O’Connell A, Olsson G, Pocock SJ, Rawlins M, Sellors J, Shinagawa K, Sipido KR, Smeeth L, Stephens R, Stewart MW, Gattis Stough W, Sweeney F, Van de Werf F, Woods K, Casadei B. Improving public health by improving clinical trial guidelines and their application. *Eur Heart J.* 2017. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/3063161/Improving>. Accessed April 18, 2017.
- U.S. Department of Health and Human Services and Food and Drug Administration. Investigational new drug safety reporting requirements for human drug and biological products and safety reporting requirements for bioavailability and bioequivalence studies in humans, 21 CFR Parts 312 and 320. Available at: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-09-29/pdf/2010-24296.pdf>. Accessed March 20, 2017.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for industry and investigators: safety reporting requirements for INDs and BA/BE studies. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM227351.pdf>. Accessed March 20, 2017.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Safety assessment for IND safety reporting: guidance for industry. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM477584.pdf>. Accessed March 20, 2017.
- European Parliament and Council. Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing directive 2001/20/EC. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. Accessed May 25, 2016.
- Sinclair H, Batty JA, Qiu W, Kunadian V. Engaging older patients in cardiovascular research: observational analysis of the ICON-1 study. *Open Heart.* 2016;3:e000436.

Key Words: Editorials • adverse drug event • clinical trial • regulation of research

Adverse Events as End Points: The Need to Account for Both Sides of the Same Coin Felipe Aizpuru

J Am Heart Assoc. 2017;6:e006018; originally published April 24, 2017;
doi: 10.1161/JAHA.117.006018

The *Journal of the American Heart Association* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Online ISSN: 2047-9980

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://jaha.ahajournals.org/content/6/4/e006018>