

MINISTÉRIO DA SAÚDE
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança

Brasília – DF
2008

MINISTÉRIO DA SAÚDE
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília – DF
2008

© 2005 Organização Mundial da Saúde.

© 2008 Ministério da Saúde (Edição traduzida para o português).

A Organização Mundial da Saúde autorizou a tradução da obra para a língua portuguesa para Dirce Guilhem, como presidente e representante do Foro Latinoamericano de Comitês de Ética em Investigación en Salud – FLACEIS. www.flaceis.org

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1.ª edição – 2008 – 3.000 exemplares

Versão original publicada pela Organização Mundial da Saúde sem ISBN.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, bloco G,

Edifício Sede, 8.º andar, sala 845

CEP: 70058-900, Brasília-DF

Tel: (61) 3315 -3197

Fax: (61) 3223 - 0799

E-mail: decit@saude.gov.br

Home page: <http://www.saude.gov.br>

OPAS / OMS

Setor de Embaixadas Norte Lote 19

Brasília-DF

Brasil 70800-400

Tel: +55 (61) 3426 - 9595

Fax: +55 (61) 3426 - 9591

Tradução:

Wladimir Queiroz – Instituto de Infectologia

Emílio Ribas, Foro Latinoamericano de Comitês de Ética em Investigación en Salud – FLACEIS

Revisão e adaptação do texto para língua portuguesa:

Marinella Della Negra – Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Patricia Sorokin – Universidade de Buenos Aires – UBA, Foro Latinoamericano de Comitês de Ética em Investigación en Salud – FLACEIS

Revisão final:

Dirce Guilhem – Universidade de Brasília – UnB, Foro Latinoamericano de Comitês de Ética em Investigación en Salud – FLACEIS

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde.

Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

44 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Tradução de: Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards

ISBN ISBN 978-85-334-1450-1

1. Ética. 2. Avaliação da Tecnologia Biomédica. 3. Segurança. I. Organização Mundial da Saúde. II. Título. III. Série

NLM W 82

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação –
Editora MS – OS 2007/0785

Títulos para indexação:

Em inglês: Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards

Em Espanhol: Directrices Operacionales para el Establecimiento y Funcionamiento de Verificación de Datos y Seguridad

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| INTRODUÇÃO | 5 |
| 1 OBJETIVO | 7 |
| 2 A NECESSIDADE DE UM DSMB | 7 |
| 3 O LUGAR DE UM DSMB | 9 |
| 4 O PAPEL DE UM DSMB | 10 |
| 5 A CONSTITUIÇÃO DE UM DSMB | 11 |
| 6 REGIMENTO E FUNCIONAMENTO DE UM DSMB . | 12 |
| 6.1 Regimento do DSMB Charter | 12 |
| 6.1.1 Descrição | 13 |
| 6.1.2 Objetivos | 13 |
| 6.1.3 Organização das reuniões | 14 |
| 6.1.4 Gerência de dados e de segurança . . . | 14 |
| 6.1.5 Documentação | 14 |
| 6.2 Funcionamento do DSMB | 15 |
| 6.2.1 Membros | 15 |
| 6.2.2 Termos para a indicação | 16 |
| 6.2.3 Condições para a indicação | 16 |
| 6.2.4 Cargos | 17 |
| 6.2.5 Consultores independentes | 17 |
| 6.2.6 Conflito de interesses | 18 |
| 6.2.7 Capacitação dos membros do DSMB . . | 18 |
| 6.2.8 Funcionários | 18 |
| 6.2.9 Quorum | 19 |
| 6.2.10 Requisitos para as reuniões | 19 |
| 6.2.11 Procedimentos para as reuniões | 20 |
| 6.2.12 Formato das reuniões | 22 |
| 6.2.13 Revisão do relatório do patrocinador . . . | 23 |
| 6.2.14 Indicação de recomendações | 24 |

| | | |
|------------------------------|---|-----------|
| 6.2.15 | Atas das reuniões do DSMB | 26 |
| 6.2.16 | Comunicação das recomendações do DSMB. | 26 |
| 6.2.17 | Distribuição das recomendações do DSMB | 27 |
| 6.2.18 | Documentação e Arquivo. | 27 |
| REFERÊNCIAS. | | 29 |
| GLOSSÁRIO. | | 32 |
| COMITÊS | | 36 |
| ANTECEDENTES. | | 40 |

INTRODUÇÃO

Estas Diretrizes Operacionais têm como objetivo proporcionar orientação internacional para patrocinadores de pesquisa em saúde, no que se refere ao estabelecimento e ao funcionamento de comitês de monitoramento de dados e de segurança (DSMB). As diretrizes estão baseadas na revisão de guias e requisitos anteriormente elaborados para DSMB, de organizações nacionais e internacionais, bem como na observação de práticas existentes em instituições e em países por todo mundo.

Padrões éticos e científicos utilizados para a realização de pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos se desenvolveram e foram estabelecidos a partir de diretrizes internacionais, incluindo a Declaração de Helsinque, as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas em Seres Humanos pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS/OMS) e o Manual de Boas Práticas Clínicas da OMS e da ICH. As Diretrizes Operacionais para Comitês de Ética que Avaliam Pesquisas Biomédicas, do TDR/OMS, contribuíram para o desenvolvimento de práticas de revisão ética das pesquisas em saúde estabelecendo um padrão internacional para promoção da qualidade e da consistência da revisão ética. Adesão às diretrizes éticas e científicas internacionais na pesquisa em saúde contribui para assegurar que a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa sejam promovidos e que os resultados da investigação sejam válidos.

Por mais de cinquenta anos os estudos clínicos controlados randomizados foram reconhecidos como um método padrão para a avaliação da segurança e da eficácia de uma intervenção médica. O processo de comparar tratamentos alternativos e chegar a resultados conclusivos é rigoroso e complexo. Uma consideração ética essencial nas pesquisas envolvendo seres humanos é de que os estudos não devem continuar a ser conduzidos quando seu desenho deixa de ser apropriado. Os estudos também podem requerer encerramento precoce se houver forte evidência de que

seus objetivos primários foram alcançados; se ficar comprovado que há evidências consistentes de que o objetivo primário não poderá ser atingido ou se existe balanço negativo na relação entre riscos e benefícios. Além do mais, um estudo pode ter seu desenho modificado se for observado que os dados obtidos diferem daqueles esperados no desenho original. Essas considerações podem ser especialmente apropriadas para estudos com endpoints severos como mortalidade, morbidade severa ou efeitos adversos irreversíveis.

A preservação da integridade do estudo e a proteção dos direitos e do bem-estar dos participantes da pesquisa pode exigir que o DSMB recomende, em certos momentos, que o estudo seja modificado. Geralmente, essas recomendações estão relacionadas com a segurança do participante e podem incluir orientações relacionadas à dosagem, à duração do tratamento e/ou à terapia concomitante. Os DSMBs podem, também, incluir recomendações no que diz respeito aos critérios de elegibilidade, ao tamanho da amostra e/ou à velocidade de recrutamento dos participantes. Sob tais circunstâncias, patrocinadores e investigadores podem necessitar de conselho independente para sua tomada de decisão. No sentido de assegurar a integridade científica do estudo, a proteção dos participantes, a credibilidade dos dados e evitar conflito de interesses, um DSMB independente pode ser essencial, especialmente no caso de estudos complexos. É um fato reconhecido atualmente que o DSMB está freqüentemente em melhor posição para proporcionar avaliação independente sobre a adequação e a segurança de um estudo em andamento, de maneira que o mais alto padrão ético e científico seja mantido no estudo.

1 OBJETIVO

Essas diretrizes objetivam contribuir para a preservação da integridade científica e da proteção de participantes humanos nas pesquisas em saúde. Essas diretrizes descrevem a constituição, o papel, as responsabilidades e o arcabouço operacional dos DSMBs. As diretrizes pretendem complementar regulamentação e práticas existentes, bem como servir de base para a elaboração de regras específicas para o funcionamento de um DSMB pelo patrocinador. Com respeito a isso, as diretrizes providenciam um guia internacional para auxiliar patrocinadores no desenvolvimento, na avaliação e no refinamento progressivo do regimento e da operacionalidade dos DSMBs. Elas pretendem auxiliar, também, os membros dos DSMBs, os patrocinadores, os investigadores, os membros de comitês de ética, as autoridades regulatórias e os participantes da pesquisa e suas organizações na compreensão do papel e das funções do DSMB. Usuários dessas diretrizes devem estar atentos à legislação e às regulamentação local aplicada à pesquisa em saúde, especialmente se já existe o estabelecimento e o funcionamento de DSMBs. Essas diretrizes não pretendem substituir qualquer norma ou lei nacional.

2 A NECESSIDADE DE UM DSMB

Todos os estudos clínicos requerem monitoramento contínuo da segurança por toda duração da pesquisa; porém, nem todos os estudos requerem monitoramento por parte de um DSMB. Estes comitês podem ser imprescindíveis nos casos de estudos direcionados para salvar vidas, prevenir a progressão de doenças graves ou reduzir o risco de um efeito adverso sério. Os DSMB's são particularmente importantes em estudos que exigem análise periódica de dados para garantir a segurança dos participantes da pesquisa. Um DSMB é freqüentemente considerado relevante nos seguintes tipos de estudo:

- 2.1 estudos controlados que incluem mortalidade ou morbidade severa como endpoint primário ou secundário;

- 2.2 estudos controlados randomizados com foco na avaliação clínica da eficácia e da segurança de novas intervenções dirigidas à redução da mortalidade ou morbidade severa;
- 2.3 estudos precoces de intervenções de alto risco (complicações que podem ser prevenidas, que oferecem risco de morte ou de efeitos adversos preveníveis (especialmente reações com drogas tipo A) randomizados ou não;
- 2.4 estudos de fases precoces de uma nova intervenção com poucas informações sobre segurança clínica ou nas quais as informações prévias sugerem o desenvolvimento de eventos adversos potencialmente sérios;
- 2.5 estudo nos quais o desenho ou o processo de obtenção de dados é complexo ou existem questões referentes ao impacto dos dados obtidos sobre o desenho do estudo e da segurança dos participantes, particularmente estudos de longa duração;
- 2.6 estudos com dados que justificam seu encerramento precoce, como é o caso de uma intervenção dirigida a reduzir morbidade severa ou mortalidade que apresenta efeitos adversos sérios ou falta de eficácia, resultando em aumento de morbidade e de mortalidade;
- 2.7 estudos desenvolvidos em situações de emergência;
- 2.8 estudos que envolvem populações vulneráveis.

Nem todos os estudos nas categorias acima requerem DSMBs. Por outro lado, pode haver razões para o estabelecimento de DSMBs para alguns estudos não descritos nas categorias acima. Em geral, os patrocinadores devem considerar a necessidade da constituição de um DSMB antes do início do estudo. Um comitê de ética em pesquisa também pode sugerir ao patrocinador a criação desse comitê.

Ainda que o DSMB não tenha relação direta com o comitê de ética em pesquisa, todas as revisões aprovadas pelo comitê de ética devem ser submetidas ao DSMB. Outras emendas específicas do centro podem requerer tratamento especial.

3 O LUGAR DE UM DSMB

O DSMB ocupa um lugar único e importante em estudos que requerem monitoramento especializado de dados e de segurança. Eles são constituídos e funcionam sob a autoridade do patrocinador, porém constituem um conselho independente responsável pelo manejo de dados durante o desenvolvimento do estudo de modo a contribuir para a sua integridade científica e ética.

As recomendações do DSMB proporcionam ao patrocinador uma apreciação científica, ética e de segurança sobre um estudo e devem auxiliá-lo na manutenção do rigor do desenho do estudo, com atenção apropriada à proteção dos participantes da pesquisa.

Monitoramento de segurança deve ser parte de todos os ensaios clínicos, porém essa responsabilidade não deve nunca recair sobre o DSMB isoladamente. Eventos adversos sérios devem ser regularmente monitorados pelos patrocinadores, e comunicações regulares sobre sua ocorrência devem ser encaminhadas às partes interessadas em acordo com as necessidades regimentais. Além disso, dados de segurança (freqüentemente cegos) devem ser monitorados pelos investigadores e pelos gerentes de dados.

É essencial que todas as partes envolvidas em um estudo (incluindo participantes da pesquisa, investigadores, patrocinadores, comitês de ética em pesquisa, autoridades regulatórias e qualquer outro pessoal relacionado ao estudo) acreditem na função e nas decisões tomadas pelo DSMB. As recomendações do DSMB são comunicadas diretamente ao patrocinador, que deverá notificar as outras partes interessadas e assegurar que tais recomendações sejam seguidas por todas as pessoas envolvidas durante a realização de um estudo.

4 O PAPEL DE UM DSMB

O DSMB revisa e avalia dados de eficácia clínica e de segurança, coletados durante a realização de um estudo em intervalos definidos pelo protocolo. Também avalia relatórios cumulativos sobre eventos adversos sérios. O DSMB pode ser requisitado pelo patrocinador para conduzir revisões de dados em regime de emergência para avaliar questões relativas à segurança. Ainda que não seja responsável pela qualidade dos dados coletados, o DSMB pode ser requisitado para monitorar esse aspecto. Ao concluir a revisão, o DSMB fornece recomendações por escrito ao patrocinador quanto à inclusão de emendas ou à continuação do estudo baseando-se na sua revisão de dados e no relatório de progresso submetido pelo patrocinador.

Um DSMB deve fornecer revisão independente, competente e precisa dos dados sobre o andamento do estudo. A composição, a revisão e os procedimentos da tomada de decisão desse comitê devem ser livres de influências políticas, sociais, institucionais, profissionais e de mercado. Os procedimentos do comitê devem promover a independência na tomada de decisões em relação ao patrocinador e, ao mesmo tempo, o DSMB precisa demonstrar competência e eficiência no seu trabalho.

Para a maioria dos ensaios, a revisão seqüencial de dados de segurança e de eficácia pode ser utilizada para permitir o encerramento precoce da pesquisa na eventualidade de resultados extremamente fortes. Este desenho seqüencial é apropriado, principalmente, para estudos com resultados importantes como morte, ataque cardíaco ou progressão irreversível de doença grave. Um DSMB pode recomendar que o patrocinador suspenda ou encerre um estudo quando acreditar que isso é necessário por razões de segurança.

5 A CONSTITUIÇÃO DE UM DSMB

Quando requerido pela natureza do estudo, o patrocinador deve estabelecer um DSMB para assegurar a cobertura mais ampla possível de participantes potenciais do estudo e, também, a validade e a integridade científica dos dados. O patrocinador é responsável por estabelecer o regimento do DSMB, que deve ser descrito e incluído no protocolo do estudo. Sua composição pode seguir o conselho de pesquisadores ou de outras partes envolvidas no estudo.

O patrocinador é responsável pela constituição do DSMB de maneira que a revisão e a avaliação de dados acumulados durante o andamento de um estudo possam ser executadas de maneira competente e livre de viés ou influência que possa afetar a independência de sua decisão. O montante em pagamentos e/ou compensações aos membros do DSMB deve ser razoável de modo a não se constituir em uma forma de coerção.

O patrocinador é responsável pela seleção dos membros do DSMB, bem como por assegurar que o DSMB tenha meios e condições para funcionar bem. O DSMB deve ter caráter multidisciplinar para poder gerar revisões competentes e recomendações relevantes. Se for considerado apropriado, deve incluir peritos em medicina (médicos com experiência relevante), farmacologistas ou toxicologistas clínicos, epidemiologistas, estatísticos, especialistas em ensaios clínicos e em ética. A composição dos membros deve ser determinada de acordo com a natureza do estudo. É essencial que os membros sejam apropriadamente qualificados para que possam agir de forma independente e assegurar a integridade da pesquisa e a segurança dos pacientes/participantes. O DSMB deve ser completamente constituído e ter reuniões para revisar sua composição e o protocolo antes do seu início.

Em estudos multinacionais deve ser considerada a representação dos países participantes. Para estudos conduzidos em

locais com infra-estrutura de saúde e de pesquisa limitadas pode ser apropriada a participação adicional de outros peritos no DSMB, como antropólogos ou membros da comunidade, que podem ter grande valor no acesso às sensibilidades culturais que influenciam e afetam a interpretação dos dados. Essa participação é especialmente vantajosa em grandes estudos multicêntricos internacionais, que devem ter representação de mais de um país.

6 REGIMENTO E FUNCIONAMENTO DE UM DSMB

6.1 *Regimento do DSMB*

O patrocinador deve estabelecer o regimento do DSMB e definir sua relação com o comitê. Esse regimento deve ser desenvolvido de acordo com as necessidades de monitoramento dos dados (incluindo aspectos éticos e científicos). O regimento deve identificar o estudo para o qual o DSMB foi constituído, suas funções e as responsabilidades a ele relacionadas.

O regimento deve indicar a autoridade sob a qual o DSMB é constituído, bem como sua responsabilidade, procedimentos operacionais, meios de comunicação e procedimentos de tomada de decisão. Quando for aplicável, deve ser descrito como se dará a participação de patrocinador, pesquisador, estatístico do estudo, gerente de dados, comitê de ética em pesquisa e autoridades regulatórias.

A relação entre o DSMB e outras partes com responsabilidades no estudo deve ser claramente definida para evitar conflitos no processo de tomada de decisão durante o andamento dos trabalhos. O papel e as responsabilidades do DSMB devem estar claramente indicados aos pesquisadores e ao comitê de ética em pesquisa. Igualmente importante é a definição do papel e da responsabilidade do DSMB no que se relaciona ao comitê gestor do estudo, e a estatísticos, gerentes de dados, associações de pesquisa clínica, auditores e outros departamentos relevantes do patrocinador.

Por vezes, um único DSMB pode ser estabelecido para um conjunto ou programa de estudos ou, ainda, para múltiplos estudos. Neste caso, o regimento deve refletir a consistência e as especificidades das responsabilidades e atividades do DSMB entre os estudos.

Os seguintes itens devem constar do regimento. Alguns dos itens abaixo devem estar no próprio regimento e outros podem ser listados em um manual de procedimentos operacionais padrão (POP), o que dependerá da especificidade do estudo.

6.1.1 Descrição

6.1.1.1 Nome e descrição do responsável ou do departamento do patrocinador responsável pela seleção dos membros do DSMB.

6.1.1.2 Organograma indicando a relação entre o DSMB e as outras partes do estudo: patrocinador (incluindo o comitê gestor e a organização de pesquisa – CRO), pesquisador e comitê de ética em pesquisa.

6.1.1.3 Descrição dos requisitos necessários para cada membro (incluindo qualificações, pagamentos e/ou compensações).

6.1.1.4 Acordos para auditorias e/ou inspeções do DSMB.

6.1.2 Objetivos

6.1.2.1 Dados que devem ser revisados pelo DSMB.

6.1.2.2 Intervalos definidos nos quais o DSMB deverá revisar e avaliar os dados.

6.1.2.3 Aspectos a serem avaliados e aconselhados pelo DSMB.

6.1.2.4 Procedimentos estatísticos a serem utilizados (incluindo procedimentos para monitorização de segurança e de eficácia, da análise de risco e benefício, se apropriado).

6.1.2.5 Partes para as quais o relatório do DSMB será distribuído pelo patrocinador (isto é, pesquisador, comitê de ética em pesquisa, autoridades regulatórias, comitê gestor, gerente de dados).

6.1.3 Organização das reuniões

6.1.3.1 Materiais que devem ser remetidos aos membros do DSMB e agendamento das reuniões.

6.1.3.2 Processo e formato das reuniões.

6.1.3.3 Requerimentos de quorum.

6.1.3.4 Procedimentos para manutenção da confidencialidade do estudo.

6.1.4 Gerência de dados e de segurança.

6.1.4.1 Onde e como os dados revisados pelo DSMB serão guardados e mantidos.

6.1.4.2 Pessoas que terão acesso a esses dados.

6.1.4.3 Como será mantida a confidencialidade e privacidade dos dados.

6.1.4.4 Como será o manuseio de dados de identificação pessoal.

6.1.5 Documentação

6.1.5.1 Acordo de confidencialidade assinado pelos membros do DSMB.

6.1.5.2 Formato e o conteúdo das atas das reuniões do DSMB.

6.1.5.3 Formato e o conteúdo dos relatórios do DSMB.

6.1.5.4 Procedimentos para emendas e modificações do regimento do DSMB.

6.1.5.5 Procedimentos para guarda e arquivamento dos registros.

Todos os membros do DSMB devem estar de acordo com o regimento e assiná-lo na primeira reunião do comitê. Suas assinaturas indicam as intenções em cumprir as responsabilidades assumidas.

6.2 Funcionamento do DSMB

As responsabilidades do DSMB devem ser exercidas em acordo com o desenho do seu regimento e das necessidades do estudo. O patrocinador deve desenvolver o manual de procedimentos operacionais padrão (POPs) de acordo com as necessidades descritas no regimento. Este manual pode ser desenvolvido para todos os DSMBs criados pelo patrocinador ou adaptado às necessidades de um DSMB particular.

6.2.1 Membros

O DSMB é um grupo multidisciplinar independente, constituído por, pelo menos, três membros. Deve incluir indivíduos com experiência clínica e estatística relevantes. Experiência adicional pode ser requisitada para certos estudos, como, por exemplo, pesquisas sobre doenças específicas ou em ética. O tamanho do DSMB e a experiência requerida dependerão do desenho do estudo. Os membros não devem ser vinculados a patrocinador, pesquisador, comitê de ética em pesquisa, autoridades regulatórias ou participantes dos centros de pesquisa. Os membros devem, também, mostrar-se isentos de qualquer conflito de interesses (financeiro ou outro interesse na intervenção ou em produto similar ao estudado).

A candidatura dos membros deve fazer parte de um processo direcionado aos deveres e responsabilidades que irão assumir.

Os procedimentos de seleção dos membros do DSMB devem incluir os seguintes aspectos:

- 6.2.1.1 detalhamento do processo de seleção dos membros, incluindo método para sua indicação (inscrição, convite pessoal ou de um comitê);
- 6.2.1.2 processo de identificação de possíveis conflitos de interesse e critérios para determinação de conflitos inaceitáveis.

6.2.2 Termos para a indicação

O processo de identificação dos termos de nomeação dos membros do DSMB deve ser estabelecido com base em:

- 6.2.2.1 duração da indicação;
- 6.2.2.2 política de renovação da indicação;
- 6.2.2.3 processo de desqualificação;
- 6.2.2.4 processo de demissão;
- 6.2.2.5 processo de substituição.

6.2.3 Condições para a indicação

As condições para a nomeação dos membros do DSMB devem ser delineadas com base nos seguintes aspectos:

- 6.2.3.1 Descrição por escrito, no momento da candidatura pelo membro potencial, de todos os conflitos de interesse reais ou potenciais com o patrocinador.

- 6.2.3.2 o membro deve demonstrar interesse na divulgação de seu nome completo, profissão e afiliação;
- 6.2.3.3 todo reembolso ou despesas decorrentes do trabalho (se couber) relacionado ao DSMB deve ser registrado e estar disponível ao público se isso for solicitado;
- 6.2.3.4 o candidato em potencial deve assinar um termo de confidencialidade com relação às deliberações das reuniões, indicações, informações sobre os participantes da pesquisa e assuntos relacionados. Esse acordo de confidencialidade deve também cobrir assuntos relacionados à intervenção e às informações relacionadas aos resultados do estudo.

6.2.4 Cargos

Para o bom funcionamento de um DSMB, os cargos dos membros devem estar claramente definidos. Há necessidade de descrição de cargos dentro do DSMB (presidente, secretário etc.), de requisitos necessários para ocupação de cada cargo, de termos e condições dos cargos, e de responsabilidades e deveres de cada cargo (agenda, minutas, notificação de recomendações). Os procedimentos para seleção ou designação para cargos devem estar claramente definidos.

6.2.5 Consultores independentes

O patrocinador pode convocar ou estabelecer uma lista de consultores independentes de acordo com o regimento do DSMB. Estes consultores contribuem com sua experiência junto aos trabalhos do DSMB. Eles podem ser especialistas em assuntos éticos ou legais, doenças específicas, metodologia ou, ainda, podem ser representantes de comunidades ou grupos de especial interesse. Para estudos internacionais, particularmente aqueles envolvendo países com doenças endêmicas, esforços devem ser envidados no sentido de conseguir especialistas dos países ou

regiões envolvidas no estudo e deve haver o reconhecimento de que a presença de outros especialistas (antropólogos ou peritos em política em saúde) pode ser útil.

Nos estudos que apresentam mortalidade ou morbidade grave como endpoints, deve ser requisitado um monitor médico para efetuar a revisão de relatórios de eventos adversos sérios em tempo real para que seja garantido um bom cuidado clínico e a identificação precoce de aspectos de segurança. O monitor médico pode ser convidado para relatar os eventos adversos sérios ou outros assuntos sobre segurança nas reuniões do DSMB.

Termos de referência para consultores independentes e monitores médicos devem ser estabelecidos para identificar seu papel frente ao DSMB e aos dados.

6.2.6 Conflito de interesses

Procedimentos para registro e encaminhamento de conflitos de interesses reais ou potenciais dos membros do DSMB ou de consultores independentes devem ser claramente definidos no regimento, assim como os critérios para decidir quando um membro (potencial) ou consultor apresenta conflito de interesses inaceitável. O processo deve assegurar a independência do DSMB na tomada de decisões (isto é, no fornecimento de recomendações).

6.2.7 Capacitação dos membros do DSMB

As condições para indicação devem estabelecer cláusulas para o treinamento dos membros do DSMB para seu trabalho no comitê. O treinamento e a capacitação devem incluir uma introdução sobre o estudo que será monitorado e o regimento sob o qual o DSMB funcionará.

6.2.8 Funcionários

Funcionários podem ser admitidos para fornecer apoio ao funcionamento dos DSMBs, sempre que isso for considerado apropriado. Medidas para proteção da confidencialidade do estudo e de seus participantes devem ser definidas para todos os funcionários.

6.2.9 Quorum

O regimento do DSMB deve estabelecer quorum mínimo para revisão e indicação de recomendações, que devem incluir:

- 6.2.9.1 número mínimo de membros necessário para compor o quorum (por exemplo, mais da metade dos membros);
- 6.2.9.2 qualificações profissionais necessárias em cada reunião (médicos, bioestatísticos, paramédicos etc.). O quorum deve incluir pelo menos um médico com experiência no campo de concentração do estudo e um bioestatístico.

6.2.10 Requisitos para as reuniões

O regimento deve especificar como as reuniões serão planejadas incluindo a expectativa de frequência e o local para sua realização. Deve indicar se as reuniões serão presenciais ou por teleconferência. Em circunstâncias excepcionais, o DSMB pode ter que se reunir em caráter de urgência ou manter uma teleconferência por curto período de tempo. Tais procedimentos devem ser descritos no regimento como requisitos para as reuniões.

As reuniões devem atender aos seguintes requisitos:

- 6.2.10.1 devem ser planejadas de acordo com o regimento;
- 6.2.10.2 os membros do DSMB devem ter tempo suficiente para análise do material antes das reuniões;

6.2.10.3 as atas devem ser documentadas e finalizadas para o processo de aprovação;

6.2.10.4 os procedimentos para convidar o patrocinador e/ou pesquisador para participar das reuniões devem ser delineados, incluindo medidas para assegurar que a recomendação resultante da reunião seja baseada em um processo de tomada de decisões completamente independente de cada membro (por exemplo: uso de sessão fechada para discussão e tomada de decisões);

6.2.10.5 o procedimento para realizar o convite a um consultor independente para sua participação na reunião ou elaboração de um comentário escrito deve ser definido, incluindo a aplicação do contrato de confidencialidade.

6.2.11 Procedimentos para as reuniões

Os procedimentos para organização das reuniões devem ser estabelecidos de acordo com as necessidades.

6.2.11.1 Reunião de organização

Essa reunião inicial deve contar com a participação dos membros do DSMB e de representantes do patrocinador. Pesquisadores e outros auxiliares podem também ser convidados. Os membros do DSMB devem revisar e discutir o regimento, incluindo seu papel e responsabilidades, plano de monitoramento da segurança do protocolo e da metodologia estatística.

O comitê deve revisar o protocolo, o consentimento livre e esclarecido, a brochura do investigador e outros documentos relacionados à pesquisa, incluindo literatura relevante. O DSMB deve considerar revisões prévias de comitês de ética, bem como aplicabilidade da legislação e de normas locais. A metodologia estatística utilizada no estudo e seu papel no monitoramento de segurança devem ser discutidos nessa primeira reunião.

Os membros devem receber orientação sobre os procedimentos delineados no regimento e treinamento sobre diretrizes pertinentes e no manual de procedimento operacional padrão (POPs). No contexto dessa discussão o colegiado pode propor alterações ao regimento. O patrocinador é responsável pelas decisões finais relacionadas ao regimento. Esta reunião inicial deve anteceder a finalização do protocolo do estudo e a revisão pelo comitê de ética em pesquisa.

6.2.11.2 Reunião preliminar de revisão de segurança

Durante as fases iniciais da implementação de um estudo pode haver uma reunião para revisão precoce de informações de segurança e de fatores relacionados à qualidade na condução do estudo.

6.2.11.3 Reuniões periódicas de revisão

A frequência para a realização dessas reuniões deve ser planejada. O regimento deve indicar se as reuniões serão presenciais ou por teleconferência. As reuniões devem rever a eficácia e/ou segurança dos dados gerados no período e devem incluir relatório progressivo do investigador, relatório de eventos adversos sérios e dados de segurança cumulativos. O DSMB deve levar em conta a qualidade na condução do estudo e a exatidão dos dados.

A agenda de cada reunião deve ser baseada nas discussões e recomendações geradas nas reuniões anteriores e nos eventos que possam ter ocorrido no intervalo das reuniões. Os procedimentos relacionados à responsabilidade pelos rascunhos, revisão e aprovação da agenda, da pauta, dos consultores e de outros participantes e a seqüência da sessão de abertura e de encerramento devem ser decididos previamente.

O regimento deve indicar se haverá acesso aos relatórios de monitores e auditores, bem como outros documentos relacionados às atividades de controle de qualidade.

O regimento deve indicar quando e como poderá haver quebra do código durante o andamento de um estudo. Um terceiro analista de dados (um bioestatístico independente) pode fornecer uma classificação de eventos adversos aos membros do DSMB. Quando tendências significativas nos dados sugerem interpretação adicional, o DSMB pode requisitar a abertura dos códigos de um estudo duplo-cego. A revelação dos códigos, nestes casos, pode ser feita apenas para o estatístico e para o epidemiologista, por exemplo, e não necessariamente para todos os membros do DSMB. Os membros que tiveram acesso aos dados cegos podem relatar aos outros membros se há razão para maiores preocupações. O procedimento de quebra do padrão cego do estudo deve ser definido previamente e apoiado em documentação que indique quem terá acesso aos dados cegos.

Deve haver um mecanismo de registro e acesso periódico aos relatórios de eventos adversos sérios entre as reuniões ordinárias, quando apropriado, para assegurar que os participantes não sejam colocados em situação de risco indevido. Uma medida eficaz nesse aspecto é a designação de um monitor médico de segurança, que preencheria essa responsabilidade.

6.2.11.4 Reunião de encerramento do estudo.

O DSMB pode reunir-se ao término ou conclusão de um estudo para verificar a eficácia e/ou a segurança dos dados por ele gerados e providenciar qualquer recomendação final ao patrocinador.

Um relatório de encerramento pode ser feito.

6.2.12 Formato das Reuniões

O DSMB deve assegurar a confidencialidade e, ao mesmo tempo, fornecer comunicação apropriada de maneira a incrementar a integridade e a credibilidade do estudo. Recomenda-se que cada reunião do DSMB seja dividida em duas sessões, uma aberta e outra fechada. Essa divisão permitirá ao DSMB interagir com grupos ou indivíduos que assumem responsabilidades pelo

estudo enquanto assegura a independência e integridade das recomendações do Comitê.

6.2.12.1 Sessões Abertas

O DSMB pode requisitar a presença de especialistas da equipe que conduz o estudo, do comitê gestor, de pesquisadores e/ou de consultores independentes para providenciar esclarecimentos específicos ou respostas às questões levantadas. Essas sessões devem focalizar a condução e o progresso do estudo, com especial atenção aos dados gerados sobre eficácia e segurança.

6.2.12.2 Sessões Fechadas

Somente os membros do DSMB devem estar presentes a estas reuniões nas quais o DSMB deve revisar os dados de segurança e de eficácia, por vezes no formato não-cego (aberto). Deve-se considerar os dados em relação à condução e ao progresso do estudo e, ainda, o protocolo do estudo. O DSMB deve decidir em sessão fechada sobre a recomendação por escrito que será enviada ao patrocinador.

6.2.13 Revisão do relatório do patrocinador

O patrocinador deve relatar os dados de segurança e de eficácia, bem como outras informações relevantes ao estudo para revisão do DSMB. O relatório do patrocinador é freqüentemente apresentado em duas partes: uma aberta e outra fechada. O relatório completo deve estar disponível aos membros do DSMB pelo menos uma semana antes da reunião.

O conteúdo desse relatório é determinado pelo regimento do DSMB e discutido previamente nas reuniões de organização. O regimento deve especificar quem vai preparar e apresentar as partes fechadas do relatório. Ambas serão apresentadas separadamente.

6.2.13.1 Parte aberta

A parte aberta do relatório do patrocinador deve conter os dados considerados como cegos e não-confidenciais, por exemplo: recrutamento de participantes, características da visita inicial, dados agregados de violações de elegibilidade, término do segmento, concordância com o protocolo, problemas observados na condução e qualquer informação/publicação nova pertinente ao estudo.

6.2.13.2 Parte fechada

A parte fechada do relatório do patrocinador deve incluir os dados não-cegos e as informações confidenciais, se aplicável, isto é, análises não-cegas de endpoints primários e secundários, análises de efeitos adversos sérios por severidade e gravidade, análise de dados laboratoriais, análise de dados de segurança globais e divididos por centros, e qualquer outra informação pertinente proveniente do patrocinador ou dos centros de estudo durante essa reunião ou reuniões confidenciais prévias.

Em estudos cegos o regimento deve delinear se e como o DSMB receberá os dados completos ou os dados parcialmente cegos. O regimento deve delinear quem será responsável pelo processo de abertura dos dados cegos, pelo procedimento de abertura desses dados, e as partes que terão acesso a eles.

6.2.14 Indicação de recomendações

Para decidir sobre a continuação (sem mudanças ou implementações no protocolo), modificações, suspensão ou encerramento do estudo, o DSMB deve levar em consideração as revisões prévias, a adequação às leis aplicáveis e a apropriação ética e científica da continuidade do estudo. A análise estatística pode fornecer evidências que justifiquem recomendações para continuidade, modificações,

suspensão ou encerramento do estudo, porém a análise de todos os dados disponíveis ou informações internas ao estudo podem ser necessárias para um julgamento mais completo. O DSMB deve considerar os seguintes aspectos no processo de tomada de decisões.

6.2.14.1 Os membros devem excluir-se do processo de tomada de decisão em caso de conflitos de interesses. Qualquer potencial conflito de interesses deve ser revelado ao presidente do comitê antes do início da reunião e deve constar de ata.

6.2.14.2 A recomendação só deve ser feita quando houver quorum, conforme estipulado no regimento.

6.2.14.3 Os documentos requisitados para plena revisão do estudo devem estar disponíveis para todos os membros, e elementos relevantes mencionados no plano de monitorização devem ser considerados antes da elaboração da recomendação.

6.2.14.4 Somente os membros que participarem da revisão podem estar envolvidos no processo de elaboração da recomendação.

6.2.14.5 Deve haver um método pré-definido para a elaboração de uma recomendação, como consenso ou votação. O consenso deve ser obtido sempre que possível; quando o consenso parece improvável, é recomendável o processo de votação.

6.2.14.6 Uma recomendação que modifique, suspenda ou encerre um estudo deve ser apoiada por razões claras. Se a recomendação está baseada em voto, membros de opinião divergente devem ter a opção de anexar sua visão da minoria à opinião da maioria.

6.2.15 Atas das reuniões do DSMB

Um resumo apropriadamente detalhado das discussões do DSMB deve ser registrado, com as recomendações claramente documentadas.

6.2.15.1 As atas das sessões abertas devem descrever os procedimentos das reuniões do DSMB, resumindo todos os achados, incluindo as recomendações para continuação, modificação, suspensão ou encerramento do estudo. Estas atas não devem conter informações consideradas como cegas, uma vez que as atas são distribuídas ao patrocinador, ao pesquisador e aos grupos de revisão.

6.2.15.2 Atas das sessões fechadas devem descrever os procedimentos de ambas sessões, abertas e fechadas. Esta parte da ata deverá ser distribuída somente aos membros do DSMB, exceto quando especificado no regimento.

6.2.15.3 Cópias das atas das sessões abertas devem ser encaminhadas ao patrocinador que deverá distribuí-las de acordo com o regimento do DSMB. Cópias das atas das sessões fechadas devem ser enviadas ao patrocinador ao final do estudo ou quando indicado no regimento.

6.2.16 Comunicação da recomendação do DSMB

A recomendação deve ser comunicada por escrito ao patrocinador dentro de prazo pré-definido no regimento. Esta comunicação deve incluir, mas não estar restrita aos seguintes pontos:

6.2.16.1 Título exato do estudo revisado.

6.2.16.2 Identificação clara da data e da versão do estudo.

6.2.16.3 Nome e titulação do pesquisador principal ou pesquisador que coordena o estudo, se aplicável.

6.2.16.4 Nome do centro do estudo.

6.2.16.5 Nome (ou algum identificador) do DSMB que fornece a recomendação.

6.2.16.6 Data e lugar em que a recomendação foi feita.

6.2.16.7 Recomendação descrita de maneira clara e, nos casos em que a recomendação sugere modificações, suspensão ou encerramento do estudo, tais razões devem ser apresentadas.

6.2.16.8 Assinatura e data do presidente do DSMB ou de pessoa autorizada.

6.2.16.9 Protocolo de remessa e recebimento do material pelo patrocinador.

6.2.17 Distribuição das recomendações do DSMB

O patrocinador deve estabelecer procedimentos para recepção e distribuição das recomendações do DSMB. O patrocinador é responsável pela distribuição da recomendação, em época oportuna, ao comitê gestor, ao investigador, ao comitê de ética e às autoridades regulatórias envolvidas no estudo. Procedimentos para implementação das recomendações do DSMB também precisam ser considerados.

6.2.18 Documentação e arquivo

Toda a documentação e as comunicações do DSMB devem ser datadas, arquivadas e mantidas de acordo com procedimentos descritos no regimento. O DSMB deve desenvolver um padrão operacional para definir o processo de arquivamento e acesso a esse material, incluindo nomeação de pessoas responsáveis por sua

manutenção. Os procedimentos operacionais padrão (POPs) devem incluir precauções especiais com respeito ao armazenamento de códigos ou de listas de randomizações. Tais documentos devem ser arquivados durante toda a duração do estudo. Ao término do estudo esse material deve ser remetido ao patrocinador.

Os documentos que devem ser armazenados incluem os seguintes itens, mas não estão restritos a eles:

6.2.18.1 Regimento do DSMB.

6.2.18.2 Currículo dos membros do DSMB.

6.2.18.3 Declaração assinada e datada de cada membro do DSMB indicando que ele entende suas responsabilidades e que não existe qualquer conflito de suas tarefas e responsabilidades com o objetivo de seu desempenho.

6.2.18.4 Registro da movimentação financeira do DSMB, incluindo pagamentos e reembolsos aos membros.

6.2.18.5 Agenda das reuniões do DSMB.

6.2.18.6 Atas das reuniões do DSMB.

6.2.18.7 Cópia de todo material recebido pelo DSMB, incluindo os relatórios do patrocinador.

6.2.18.8 Cópia das recomendações do DSMB fornecidas ao patrocinador.

6.2.18.9 Cópia de toda correspondência oficial do DSMB.

REFERÊNCIAS

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. revised. Geneva: CIOMS, 2002. Available in: <http://www.cioms.ch>

DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE (DHEW). Office of the Secretary. Protection of Human Subjects. *Belmont report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Report of the National Committee for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research*. DHEW publication no. (OS) 78-0013 and no. (OS) 78-0014, 18 April 1979.

EUROPEAN COMMISSION. *Enterprise Directorate-General. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use*. Brussels, ENTR/F2/BL D(2003), April 2004 (final).

FRANK, D. et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *The New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 345, p. 825-7, 2001.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). *E9 statistical principles for clinical trials*. Available in: http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=485&@_MODE=GLB

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). *E10 Choice of control group and related issues in clinical trials*. Available in: http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=486&@_MODE=GLB

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). *Note for guidance on good clinical practice*. 1 May 1996. Available in:
http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=482&@_MODE=GLB

MITSUISHI, T.; NUDESHIMA, J.; KURIHARA, C. *Proposal of a draft human research participants protection bill*. Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation), [S.l.], v. 30, n. 2-3, p. 369-95, 2003.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). National Institutes of Health (NIH), USA. *Policy of the National Cancer Institute for the data and safety monitoring of clinical trials*. Approved by the NCI Executive Committee, 22 June 1999. Available in:
<http://deainfo.nci.nih.gov/grantspolicies/datasafety.htm>. Accessed: 14 October 2004.

NATIONAL CENTER FOR COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE (NCCAM). National Institutes of Health (NIH), USA. *Data and safety monitoring guidelines for NCCAM-supported clinical trials*. Available in:
<http://nccam.nih.gov/research/policies/datasafety/index.htm>, page last modified 23 May 2002. Accessed: 14 October 2004

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). *IH Policy for data and safety monitoring*, 10 June 1998. Manuscript. Available in:
<http://grants1.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-084.html>. Accessed: 14 October 2004

OFFEN, W. W. Data monitoring committees (DMC). In: *Encyclopedia of biopharmaceutical statistics*. 2nd. New York : Marcel-Dekker, 2002.

ELLENBERG, S.E.; FLEMING, T. R.; DEMETS, D. L. *Data monitoring committees in clinical trials: a practical perspective*. New York: John Wiley & Sons Ltd., 2002.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Guidance for clinical trial sponsor on the establishment and operation of clinical trial data monitoring committees*. Rockville MD, FDA, 2001. Available in: [http:// www.fda.gov/cber/gdlns/clindatmon.htm](http://www.fda.gov/cber/gdlns/clindatmon.htm)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Annex 3 In: *THE use of essential drugs. Sixth Report of the WHO Expert Committee*. Geneva: World Health Organization, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (TDR/WHO). Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. Geneva: HO/TDR, 2001. Available in: [http:// ww.who.int/tdr/publications/publications/ethics.htm](http://ww.who.int/tdr/publications/publications/ethics.htm)

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. *Declaration of Helsinki: Ethical principles for research involving human subjects*. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983; the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989; the 48th General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; the 52nd General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; Washington 2002; and Tokyo 2004. Available in: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

GLOSSÁRIO

As definições presentes no glossário indicam o sentido em que os termos mencionados são utilizados nestas Diretrizes. Os conceitos podem assumir significados distintos em outros contextos.

Cego/ Não-cego (aberto)

Dados (ou seu formato/apresentação) são considerados ‘cegos’ quando aqueles que a eles têm acesso não são informados sobre as características significativas a eles associadas. Frequentemente os dados cegos referem-se à identificação da intervenção associada a eles. Por outro lado, os dados são considerados ‘não-cegos’ ou ‘abertos’ quando todas as pessoas que têm acesso a eles conhecem o significado de sua associação, como por exemplo, a intervenção a que estão associados.

Comitê de Ética

É um comitê independente (institucional, regional, nacional ou supranacional), estabelecido para revisar de maneira independente pesquisas propostas ou em andamento. Esses comitês são conhecidos por vários nomes como: Comitê de Ética em Pesquisa (RECs ou CEP), Comitê de Ética Independente (IECs), Comissão de Ética em Pesquisa (REBs), Comitê de Revisão Institucional (IRBs), Comitê de Ética (EC) e outras designações.

Conflito de interesses

Um conflito de interesses emerge quando um membro do DSMB detém interesses pessoais relacionados a determinadas pesquisas submetidas para revisão e que podem comprometer sua capacidade de fazer uma avaliação livre e independente desses estudos. O conflito de interesses pode surgir, ainda, quando um membro do DSMB tem vínculos financeiros, institucionais ou sociais com a pesquisa.

DSMB (Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança)

É um comitê independente estabelecido pelo patrocinador para verificar, em intervalos regulares, o andamento científico e a integridade ética de um estudo, o que é feito através da revisão e da avaliação de dados e de relatórios (não-cegos). O DSMB fornece recomendações não obrigatórias ao patrocinador no que diz respeito à modificação, suspensão ou encerramento do estudo. Não existe denominação predeterminada ou internacionalmente aceita para comitês que executam tal função. Outras designações incluem as seguintes possibilidades: Comitê de Monitoramento de Dados (DMC), Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IMDC), Comitê de Monitoramento (MC), Comitê de Monitoramento Ético e de Dados (DEMC), Comitê de Monitoramento de Segurança e Comitê de Monitoramento do Estudo.

Participante da pesquisa

Indivíduo que participa de um projeto de pesquisa biomédica, seja como receptor direto de uma intervenção (por exemplo, produto do estudo ou procedimento invasivo), como controle, seja através de observação. O participante pode ser uma pessoa saudável que se oferece voluntariamente para participar da pesquisa ou, ainda, uma pessoa que esteja em condição não relacionada com a pesquisa que está sendo realizada, mas que voluntariamente se oferece para participar. Pode ser, também, uma pessoa (normalmente um paciente) cuja condição de saúde é relevante para a utilização do produto que está sendo estudado ou para responder às questões que estão sendo investigadas.

Patrocinador

Um indivíduo, companhia, instituição ou organização que, isolada ou coletivamente, assume a responsabilidade pelo

início, gerenciamento ou financiamento de um projeto de pesquisa em saúde. O patrocinador de um estudo pode ser representado por vários indivíduos, companhias, instituições ou organizações que compartilham as responsabilidades sobre um estudo. Neste caso, é importante que o protocolo defina claramente como as responsabilidades do patrocinador serão distribuídas entre as partes envolvidas, qual delas será responsável pelo estabelecimento de um DSMB, a quem esse comitê estará subordinado e a quem deve direcionar as informações coletadas.

Pesquisador

Cientista qualificado que assume a responsabilidade científica e ética, seja em seu próprio nome seja em nome de uma organização/companhia, para garantir a integridade ética e científica de um projeto de pesquisa realizado em determinada localidade ou em vários centros. Em algumas circunstâncias, um coordenador ou um investigador principal pode ser designado como o líder responsável por uma equipe de co-investigadores.

Procedimento Operacional Padrão (POP)

Instruções detalhadas para proporcionar uniformidade no desempenho de uma atividade específica.

Protocolo

Documento que proporciona a descrição de um projeto de pesquisa. Apresenta antecedentes, justificativas, objetivos de uma investigação biomédica e descreve detalhadamente o delineamento, a metodologia que será utilizada, os procedimentos da pesquisa, incluindo considerações éticas e estatísticas. Algumas dessas considerações podem ser proporcionadas por outros documentos que sejam referidos no protocolo e que foram a ele anexados.

Recomendação

Decisões fornecidas pelo DSMB ao patrocinador referentes à apreciação científica e ética do comitê no que diz respeito à continuação, modificação, suspensão ou encerramento de um estudo através da revisão de dados acumulados de segurança e de eficácia.

Regimento

Documento preparado pelo patrocinador que estabelece o papel e as responsabilidades do DSMB frente ao patrocinador e a outras partes envolvidas no estudo.

COMITÊS

Comitê Internacional de Trabalho

Francis P. Crawley (Chairman)
European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP)

Dalia Y. Wolf
Harvard Medical School, USA

Vichai Chokevivat
Forum for Ethical Review Committees in Asia & Western Pacific
(FERCAP)

Vasantha Muthuswamy
Indian Council of Medical Research (ICMR), India

Mary Ann D. Lansang
International Clinical Epidemiology Network (INCLLEN)

Odette Morin
International Federation of Pharmaceutical Manufacturer's
Associations (IFPMA)

Mehran Falsafi
Hoffmann-La Roche

Kenji Hirayama
Nagasaki University, Japan

Nilima Kshirsagar
Medical School, India

Anders Bjorkman
Karolinska Institute, Sweden

Nadia Tornieporth
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals

François Chazelle
Merck

Angela Bowen
Western Institutional Review Board (WIRB), USA

Consultores Asociados

Olga Kubar
Forum for Ethics Committees in the Confederation of Independent States (FECCIS)

Chifumbe Chintu
Pan-African Bioethics Initiative (PABIN)

Dafna Feinholz
Foro Latino Americano de Comités de Ética en Investigación en Salud (FLACEIS)
[Latin American Forum of Ethics Committees in Health Research]

Henry Dinsdale
Forum for ERBs/IRBs in Canada & the United States (FOCUS)

Amy P. Paterson
National Institutes of Health, USA

Sighild Westman Naeser
Medical Products Agency, Sweden

Jean Saint-Pierre
Health Canada

Tomasz Dyszynski
Polish Association for Good Clinical Practice

David Borasky
Family Health International, USA

Melody Lin
Office for Human Research Protections

Charles S. Mgone
African Malaria Network Trust

Ron Warren
Western Institutional Review Board (WIRB), USA

Susan Trainor
Audit Working Party, European Forum for Good Clinical Practice

Delon Human
World Medical Association

Drue H. Barrett
Centers for Disease Control, USA

Ellen Gadbois
Department of Health and Human Services, USA

Walter L. Strauss
Merck Research Laboratories

Khazal Paradis
EuropaBio

Susan Ellenberg
Food and Drug Administration, USA

Robert Temple
Food and Drug Administration, USA

Caroline Loew
Pharmaceuticals Research and Manufacturers of America,
USA

Danielle Grondin
International Office of Migration

Patrick Le Courtois
European Medicines Agency (EMA)

Chantal Bélorgey
French Health Product Safety Agency (AFSSAPS)

Chieko Kurihara
Center for Life Sciences & Society, Japan

Dominique Sprumont
University of Neuchâtel, Switzerland

Greg Koski
Harvard University, USA

Secretariado

Juntra Karbwang, WHO/TDR (Project Coordinator)

Robert Ridley, WHO/TDR

Howard Engers, WHO/TDR

Fabio Zicker, WHO/TDR

Marie-Paule Kieny, WHO/Initiative for Vaccine Research (IVR)

Alex Capron, WHO/Department of Ethics, Trade, Human
Rights and Health Law (ETH)

ANTECEDENTES

Estas Diretrizes Operacionais foram desenvolvidas após o recebimento de solicitações de organizações nacionais e internacionais de pesquisa clínica e de pesquisadores que solicitavam direcionamento específico relacionado a comitês de monitoramento e de segurança de dados (DSMBs). As diretrizes foram desenvolvidas a partir da perspectiva e da experiência acumulada pela OMS no gerenciamento e no monitoramento de pesquisas clínicas, bem como do apoio fornecido por um grupo de especialistas internacionais e por um amplo processo de consulta internacional.

A primeira versão das Diretrizes Operacionais foi apresentada para o Steering Committee and Advisory Board Meeting of the Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethical Review at the Western Institutional Review Board, em Olympia, Washington, USA, em agosto de 2003. Após isso, foi discutida durante uma oficina de trabalho, com especialistas internacionais no TDR/OMS, em outubro de 2003. Versões iniciais revisadas das diretrizes circularam amplamente entre pesquisadores da comunidade internacional de pesquisa clínica para receber comentários.

Agências e pessoas dentro do United States Department of Health and Human Services foram particularmente prestativas em fornecer aconselhamento baseado na extensa experiência acumulada com o estabelecimento e o funcionamento de DSMBs. Durante o ano de 2004, a versão revista do documento foi apresentada e discutida em conferências regionais na Ásia, África, América Latina, Europa Ocidental, União Européia e América do Norte. Esta versão foi novamente revisada para verificar sua aplicabilidade pelo WHO/TDR Clinical Trials Monitors' Network.

Estas Diretrizes Operacionais representam uma primeira possibilidade de direcionamento internacional dedicado a discutir o papel e as funções dos DSMBs. O aumento global do número dos ensaios clínicos indica a necessidade crescente de realizar avaliações éticas e científicas mais profundas, principalmente no

que se refere à pesquisa clínica. Dessa forma, os DSMBs estão se transformando em atores cada vez mais imprescindíveis da pesquisa clínica, e suas responsabilidades têm crescido exponencialmente. O objetivo desse documento é contribuir para esclarecer o papel e as responsabilidades dos DSMBs, com base em uma referência internacional para sua constituição e funcionamento.

O Foro Latinoamericano de Comités de Ética en Investigación en Salud (FLACEIS), criado em 2001, é uma organização não-governamental de cooperação técnica e de formação no campo da ética em pesquisa. O Foro faz parte da Iniciativa Estratégica para o Desenvolvimento de Capacidades para Revisão Ética (SIDCER), patrocinada pelo Programa Especial para Pesquisa e Capacitação em Doenças Tropicais (TDR/OMS). FLACEIS promove atividades para fortalecer a capacidade de avaliação ética e a proteção dos participantes de pesquisas em saúde na América Latina e no Caribe.

Endereço: Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Caixa Postal: 04554, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70910-900. Fax: 55 61 3273-3807. Home page: www.flaceis.org. Emails: eticaempesquisa@unb.br e flaceis@flaceis.org

Comentários e sugestões sobre qualquer aspecto relacionado com estas diretrizes são bem-vindos e serão considerados em futuras revisões do documento.

Dr Juntra Karbwang
Clinical Coordinator
TDR
World Health Organization
CH-1211 Geneva 27
Switzerland
Tel: +41 22 791-3867/8
Fax: +41 22 791-4774
E-mail: karbwangi@who.int
Website: <http://www.who.int/tdr>

ISBN 978-85-334-1450-1



9 788533 414501

Disque saúde
0800 61 1997

**Biblioteca Virtual em Saúde
do Ministério da Saúde**
www.saude.gov.br/bvs



Produzido com apoio da:

**Secretaria de
Ciência, Tecnologia e
Insumos Estratégicos**

**Ministério
da Saúde**

