

Conteúdo

1. OBJETIVOS	3
2. DEFINIÇÕES	3
3. TERMOS DE REFERÊNCIA PARA OS CIMDS	3
4. POLÍTICA PARA REVISÃO DO CIMD DO IBPC	3
5. QUALIDADE DOS MEMBROS DOS CIMDS	4
6. A REUNIÃO DO CIMD	4
6.1. Antes da Reunião do CIMD	5
6.2. A Reunião do CIMD	5
6.3. Após a Reunião do CIMD	6
7. FINANCIAMENTO DOS CIMDS	6
8. A POLÍTICA DO IBPC SOBRE AS ANÁLISES INTERINAS	6

1. Objetivos

A finalidade deste documento é descrever a política do IBPC para o uso de Comitês Independentes de Monitoramento de Dados em estudos clínicos randomizados de fase II e randomizados de fase III.

2. Definições

Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD): um comitê independente de clínicos e estatísticos cuja tarefa é revisar a situação de um estudo clínico e efetuar recomendações para o grupo de pesquisa clínica em relação à continuação, modificação e/ou publicação do estudo.

CIMD do IBPC: um comitê permanente do IBPC de especialistas incluindo pelo menos: um médico oncologista, um radioterapeuta, um oncologista cirurgião e um bioestatístico.

Secretário de Coordenação (SC): secretário do IBPC designado para dar suporte administrativo ao CIMD do IBPC.

Coordenador do CIMD (CI): um membro do pessoal da Central de Dados do IBPC designado para supervisionar o funcionamento do CIMD do IBPC e o secretário de coordenação.

3. Termos de Referência para os CIMDs

Dependendo de cada estudo em particular, os termos de referência podem incluir:

- ◇ Recomendar ao grupo de pesquisa clínica se for ético continuar randomizando pacientes quando há possíveis diferenças na eficácia e/ou segurança/toxicidade do tratamento, (ou num sentido mais amplo, quando houver evidências de que a hipótese nula pode não ser verdadeira), ou reciprocamente se os dados sugerirem que nunca pode haver uma diferença na eficácia (ou num sentido mais amplo, quando for improvável que a hipótese nula seja sempre rejeitada).
- ◇ Recomendar ao grupo de pesquisa clínica se podem ser apresentados ou publicados os resultados do estudo antes do previsto, por exemplo, antes da maturidade do estudo (vide "Política de Divulgação e Publicação de Resultados" do IBPC (Ref.: POL009)).
- ◇ Recomendar ao grupo de pesquisa clínica e ao Comitê de Revisão de Protocolos do IBPC se um estudo randomizado de fase II deve ser continuado como estudo randomizado de fase III.
- ◇ Revisar possíveis problemas a respeito do consentimento do paciente ou viabilidade/qualidade do estudo, e fazer recomendações conforme apropriado para o grupo de pesquisa clínica.
- ◇ Sob solicitação do Comitê Executivo do IBPC, recomendar se um estudo de fraca inclusão deve ser precocemente fechado à inscrição de pacientes porque é improvável atingir os objetivos de inclusão num período de tempo razoável, ou se a inclusão no estudo deve continuar.

4. Política para Revisão do CIMD do IBPC

A revisão do CIMD do IBPC é obrigatória nos estudos de fase 3 onde são previstas análises interinas formais e regras de interrupção precoce.

A revisão do CIMD do IBPC é também recomendada nas seguintes situações:

- ◇ Estudos intergrupos coordenados pela IBPC.
- ◇ Todos os estudos que requerem a randomização de mais de 1000 pacientes, ou mais de quatro anos de inclusão de pacientes.

- ◇ Estudos com regimes altamente tóxicos ou preocupações específicas com a segurança.
- ◇ Estudos básicos de fase III que serão usados para registro de medicamentos
- ◇ Estudos randomizados de fase II que podem ser continuados como estudo de fase III sem regras claras no protocolo.

A política para realizar análises interinas deve ser precisamente mencionada no protocolo. Para estudos não revisados pelo CIMD do IBPC, a equipe da Central de Dados formada pelo médico coordenador do estudo, o estatístico e o gerente de dados irá revisar os dados regularmente como especificado no protocolo. No caso de estudos intergrupos, o comitê de direção também irá revisar o estudo. Se um deles perceber que podem haver problemas éticos para continuar o estudo, ou se o grupo de pesquisa clínica desejar que seja realizada uma análise interina formal não prevista no protocolo, ou apresentarem uma questão de princípios (por exemplo, modificação de um ponto final), nesse caso deve ser feita uma solicitação por escrito à Central de Dados (se a solicitação não for originada pela equipe da Central de Dados) e ao Dirigente Assistente de Bioestatística por intermédio do Secretário de Coordenação detalhando os motivos da solicitação. Se eles perceberem que a solicitação tem justificativa, nesse caso o CIMD irá revisar o estudo.

5. Qualidade dos membros do CIMDs

O CIMD do IBPC será formado com pelo menos quatro membros permanentes. Dois especialistas específicos externos serão convidados para participar do comitê, para cada estudo.

Os membros permanentes são nomeados pelo Comitê Executivo do IBPC e aprovados pelo conselho por um prazo de tres anos, renovável a critério do Comitê Executivo e do conselho. Os prazos serão escalonados de maneira que não mais da metade dos membros saia do comitê durante um ano. O presidente do CIMD do IBPC é escolhido entre os membros permanentes. Cada uma das seguintes disciplinas serão representadas: Oncologia Médica, Radioterapia, Oncologia Cirúrgica e Estatística.

Antes da ativação do estudo, a escolha dos membros externos do CIMD deve ser sugerida pelo estatístico do estudo com o consentimento do coordenador do estudo e do presidente do grupo de pesquisa clínica. O CIMD pode propor nomes diferentes, mas nesse caso isso deve ser discutido como o grupo de pesquisa clínica e o estatístico do estudo para chegar mutuamente a uma decisão aceitável. Os membros externos podem ser médicos e/ou estatísticos que concordem com os objetivos do estudo e estejam isentos de qualquer conflito de interesses que possa estar relacionado ao estudo em particular.

Os membros permanentes e externos não devem ser membros de outros comitês de revisão do IBPC. Não devem estar participando da revisão de nenhum estudo no qual eles registraram pacientes ou foram responsáveis pelo tratamento de pacientes, ou para o qual eles tiveram uma função oficial. Da mesma forma, eles não devem ser um dirigente do Grupo do IBPC responsável pelo estudo na ocasião da revisão. Caso um membro permanente deva ser substituído para um determinado estudo, os outros membros do CIMD irão identificar e aprovar um substituto apropriado.

Não poderá haver nenhum representante de empresas farmacêuticas entre os membros do CIMD que revisa o estudo.

Um formulário do IBPC de Divulgação de Conflito de Interesses/Confidencialidade para dirigentes do IBPC deve ser assinado por cada um dos membros do CIMD de acordo com a Política 001 "Conflito de Interesses" do IBPC (Ref.: POL001).

Os membros do CIMD devem estar cientes de que as informações incluídas no relatório interino são confidenciais e não devem ser divulgadas, nem mesmo parcialmente, verbalmente ou por escrito, fora do comitê.

Será provido pelo pessoal da Central de Dados do IBPC um treinamento para os membros do CIMD, pelo menos a cada 3 anos, na ocasião da troca dos membros do CIMD.

6. A Reunião do CIMD

Dependendo do material a ser discutido, poderá haver um encontro físico do CIMD, ou os assuntos poderão ser tratados através de conferência telefônica ou e-mail.

6.1. Antes da Reunião do CIMD

O Secretário de Coordenação irá informar o coordenador do estudo e/ou o presidente do grupo de pesquisa clínica que eles podem escrever para o presidente do CIMD através do Secretário de Coordenação para chamar a sua atenção sobre assuntos de importância prática para o grupo de pesquisa clínica. Estas informações serão distribuídas a todos os membros do CIMD antes da reunião do CIMD. Isto pode incluir modificações no estudo sugeridas pelo grupo de pesquisa clínica, problemas de recrutamento, problemas imprevistos de segurança, e novas evidências da literatura que possam afetar a preparação e o resultado esperado do estudo.

Os membros do CIMD irão receber o protocolo do estudo, uma cópia dos formulários de relatório de caso e o relatório de situação mais recente do estudo dois meses antes da reunião. Eles irão receber o relatório interino confidencial (não-cego) preparado pelo estatístico do estudo de acordo com o "Relatório de andamento do estudo" 4 a 5 semanas antes da reunião com uma data limite de duas semanas para o envio de comentários ao Secretário de Coordenação com a possibilidade de solicitar informações adicionais.

6.2. A Reunião do CIMD

Numa sessão aberta, o CIMD pode procurar informações conforme apropriado para o coordenador do estudo, o presidente do grupo de pesquisa clínica, outros grupos de pesquisa clínica, entidades controladoras, indústria farmacêutica, etc. Durante essa sessão aberta, não será apresentada nenhuma informação relacionada à eficácia do tratamento ou outros pontos finais do estudo.

A sessão fechada seguinte é limitada aos membros do CIMD. A equipe da Central de Dados irá participar para apresentar o relatório de análise interina, oferecer esclarecimentos e responder perguntas dos membros do CIMD. No caso de estudos intergrupos, o CIMD também pode convidar outros participantes que considere apropriado para estarem presentes nesta parte da reunião. A situação do estudo, nesse caso, pode ser revisada com o coordenador do estudo, contudo as informações não confidenciais serão discutidas nessa ocasião.

Na discussão seguinte de fazer as suas recomendações, somente os membros do CIMD (e talvez os membros da equipe da Central de Dados como membros sem direito a voto a critério do presidente do CIMD) podem estar presentes. Os dados dos resultados serão discutidos, e o CIMD irá recomendar se o estudo deve ser continuado como está, modificado ou encerrado (ou decidir se é recomendável uma divulgação antecipada dos resultados no caso de uma análise interina executada após o encerramento do registro de pacientes no estudo, e recomendar o tempo mais adequado para a publicação). O CIMD poderia também solicitar que seja executada outra análise interina após um período de tempo especificado, após ter sido observado um número adicional de eventos, ou após um número adicional de pacientes ter sido registrado ou retirado do tratamento.

Durante uma segunda sessão aberta (opcional), as recomendações serão discutidas somente com representantes do estudo, podendo incluir o coordenador do estudo, o presidente do grupo, o estatístico do estudo, o médico coordenador, o gerente de dados e os representantes da empresa farmacêutica. Somente se o CIMD der alguma recomendação diferente de continuar com o estudo inalterado, deverão ser oferecidas informações pertinentes. As informações sobre eficácia terapêutica ou segurança somente podem ser reveladas no caso de recomendação de descontinuidade do estudo, de grandes modificações no estudo ou de publicação antecipada.

Os membros do CIMD devem considerar a regra estatística de interrupção precoce somente como diretriz. Esta não é uma regra rígida e rápida. Em vez de apenas considerar os valores P, o CIMD também deve levar em consideração outros aspectos tais como

- ◇ o número de pacientes e eventos observados (maturidade dos dados)
- ◇ o comprimento do intervalo de confiança para o tamanho da diferença de tratamento

- ◇ toxicidade/segurança
- ◇ qualidade de vida (se for avaliada)
- ◇ viabilidade
- ◇ informações de outros estudos
- ◇ recursos em termos de pacientes e financeiros

Ao chegar às conclusões eles também devem levar em conta as convicções anteriores e atuais referentes ao tamanho da diferença do tratamento que provavelmente seria necessária para mudar a prática clínica, e a quantidade de evidências que o estudo proporciona para confirmar essa diferença. Quando um estudo é precocemente interrompido, o tamanho da diferença pode não ser estimado com precisão. Os membros do CIMD devem então estar cientes dos perigos de tirar conclusões com base em dados imaturos, e recomendar o encerramento do estudo ou a publicação antecipada somente em casos muito excepcionais. Se o CIMD considerar que o estudo deve continuar, eles devem estimular ativamente os participantes a continuar com o estudo e a completar o registro de pacientes o mais rápido possível.

O CIMD deve ser o mais construtivo possível e procurar ter uma influência positiva no estudo.

6.3. Após a Reunião do CIMD

O Coordenador do CIMD, sob a supervisão do presidente do CIMD, irá preparar o primeiro rascunho da ata de reunião que será enviado aos membros do CIMD do IBPC e ao estatístico do estudo (para seu estudo específico) para comentários e aprovação.

Para cada protocolo a ata deve conter um breve resumo da discussão científica, as recomendações do CIMD e as medidas a serem tomadas. A ata será dividida em duas partes: uma que é confidencial e somente para uso interno do CIMD e outra que pode ser distribuída fora do CIMD.

Após a revisão feita pelos membros do CIMD do IBPC e pelo estatístico do estudo (para seu estudo específico) e a aprovação do presidente e do secretário do CIMD, o Secretário de Coordenação irá distribuir a ata completa aos membros do CIMD do IBPC. Os membros externos do CIMD e a equipe da Central de Dados vão receber as atas completas relacionadas somente aos seus protocolos.

As recomendações não confidenciais serão distribuídas ao presidente do grupo de pesquisa clínica e ao coordenador do estudo responsáveis pelo estudo. Para os estudos intergrupos, os coordenadores de estudo de cada grupo participante também irão receber a ata não confidencial. No caso de uma recomendação de interromper um estudo, de continuar ou não um estudo randomizado de fase 2 como estudo de fase 3, e para todos os estudos de fraca inclusão que revisem, o Diretor da Central de Dados será também informado para implementar os processos administrativos apropriados.

As informações sobre eficácia terapêutica ou segurança somente podem ser reveladas no caso de recomendação de descontinuidade do estudo, de grandes modificações no estudo (tais como desistência de um grupo de tratamento, alteração importante no regime de tratamento, alteração no ponto final, etc.) ou de publicação antecipada. Somente se o Comitê tiver chegado a uma conclusão diferente de continuar o estudo sem modificações a carta deve justificar a decisão. Uma cópia da ata da reunião do CIMD será mantida no arquivo mestre do estudo e no Escritório Central do IBPC (com os mecanismos apropriados para preservar a confidencialidade dos resultados e dos dados do estudo).

Contudo, a decisão final é responsabilidade do Grupo de pesquisa clínica representado pelo seu presidente. No caso de uma modificação do estudo, deve ser preparada uma emenda de protocolo para ser apresentada ao Diretor Científico do IBPC solicitando aprovação por escrito das alterações sugeridas antes da sua implementação.

Se o Grupo de Pesquisa Clínica decidir não seguir as recomendações do CIMD, o presidente do Grupo de pesquisa clínica deve discutir o assunto com o presidente do CIMD e o presidente do Comitê de Revisão de Protocolos do IBPC. Estas três pessoas serão responsáveis por chegar a uma decisão mutuamente aceitável. Se não for possível chegar a uma decisão, o assunto será encaminhado ao Conselho do IBPC que tem a decisão final.

7. Financiamento dos CIMDs

As despesas de viagem dos membros do CIMD, do coordenador do estudo e dos membros da Central de Dados serão reembolsadas pela tesouraria do IBPC. Nos estudos totalmente financiados, as despesas operacionais e administrativas serão debitadas do contrato com a empresa farmacêutica.

8. A Política do IBPC sobre as Análises Interinas

Salvo com a aprovação de um CIMD, a política do IBPC é de não liberar resultados interinos de estudos por qualquer motivo antes de que tenha sido observado o número requerido de eventos para o ponto final primário (como definido no protocolo) seja para preparar o próximo estudo, para apresentação, ou para publicação.

Contudo, se foi decidido continuar um estudo randomizado de fase II como estudo de fase III, os dados de resposta e toxicidade da fase II podem ser liberados para publicação. Como é usual nos estudos de fase II, não serão dados valores de p. Salvo com a aprovação de um CIMD, não serão liberados publicamente mais resultados até a finalização do estudo de fase II quando os resultados finais se tornarem disponíveis.

Para maiores detalhes, vide “Política de Divulgação e Publicação de Resultados” do IBPC.