

## Conteúdo

<b>1. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>2. DEFINIÇÕES</b>	<b>4</b>
<b>3. RESPONSABILIDADES</b>	<b>5</b>
<b>3.1. Comitê de direção (CG)</b>	<b>1 5</b>
<b>3.2. Grupo de coordenação</b>	<b>5</b>
<b>3.3. Central de coordenação de dados</b>	<b>5</b>
<b>3.4. Grupo de colaboração e central de dados</b>	<b>5</b>
<b>4. PROCEDIMENTOS</b>	<b>6</b>
<b>4.1. Principais princípios</b>	<b>6</b>
<b>4.2. Desenvolvimento de um novo estudo intergrupo</b>	<b>6</b>
4.1.0. Estabelecimento do Comitê de Direção	6
4.2.2. Seleção da Central de Coordenação de Dados	7
4.2.3. Protocolo e criação do formulário CRF	7
4.2.4. Condução de estudo	7
4.2.5. Análises	8
4.2.6. Publicação	9
4.2.7. Propriedade e disponibilidade de dados.	9
4.2.8. Processamento dos dados após a análise principal	9
<b>4.3. Participando de um estudo em andamento</b>	<b>9</b>
<b>5. LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>9</b>

## 1. Objetivos

Na Brasil, muitos grupos conduzem pesquisas de câncer, portanto realizam estudos clínicos. Neste contexto, é essencial conseguir rapidamente um grande número de pacientes. Isto pode ser conseguido através da colaboração próxima entre grupos de pesquisa dentro dos estudos clínicos “intergrupos”, incluindo grupos diferentes (nacionais e internacionais) colaborando juntos.

O objetivo deste documento é descrever a política do IBPC sobre estudos intergrupos para facilitar este tipo de colaboração.

## 2. Definições

**Boa Prática Clínica (GCP):** documento escrito que descreve as regras consideradas como boas práticas clínicas (o IBPC se refere às diretrizes ICH para GCP).

**Grupo:** rede nacional/internacional de investigadores e/ou instituições e/ou grupos ou estrutura/agência trabalhando para um grupo de investigadores e/ou instituições e/ou grupos.

**Condução de estudo:** termo que abrange todos os procedimentos necessários para preparar, iniciar e gerenciar o estudo, assim como publicar seus resultados

**Grupo de Coordenação:** grupo responsável pelo conteúdo científico do protocolo, que contribui para a condução dos estudos, ou faz a sua coordenação.

**Escritório de Estudo Clínico (EEC):** escritório administrativo responsável pelo gerenciamento do estudo

**Central de Dados (CD):** EEC que abrange o gerenciamento de dados e o escritório estatístico.

**Central de Coordenação de Dados:** Central de Dados do grupo de coordenação, ou uma central de dados contratado pelo grupo de coordenação para conduzir o estudo.

**Comitê de Gerenciamento (CG):** Comitê de representantes dos grupos de colaboração e o representante da Central de Coordenação de Dados.

**Coordenador de Estudo do grupo:** representante médico do grupo, responsável pela coordenação de todos os assuntos relacionados ao estudo que são habituais do seu grupo.

**Presidente do estudo:** Presidente do comitê de direção, representante clínico e Coordenador de estudo do grupo de coordenação.

**O esboço:** breve proposta do estudo futuro com um pouco da base lógica, da preparação e das estatísticas.

### **3. Responsabilidades**

#### **3.1. Comitê de Gerenciamento (CG) <sup>1</sup>**

O Comitê de Direção é responsável pelo valor científico do estudo e pelas decisões sobre a futura utilização do material, dos dados e dos resultados pertencentes ao estudo (dentro dos limites definidos pelo(s) Patrocinador(es)).

#### **3.2. Grupo de Coordenação <sup>1</sup>**

O grupo de coordenação é responsável pelo conteúdo científico do estudo (incluindo o protocolo, o conteúdo do formulário CRF e a publicação). O grupo de coordenação é responsável pelo desenvolvimento das partes científicas do protocolo e dos formulários CRF, pelo monitoramento da situação e do progresso do estudo e por redigir a publicação (em colaboração com outras partes).

#### **3.3. Central de Coordenação de Dados**

A responsabilidade da Central de Coordenação de Dados é coordenar em colaboração com o Presidente do Estudo todos os assuntos relacionados à condução do estudo seguindo o protocolo científico escrito pelo grupo de Coordenação e/ou pelo Comitê de Direção e, portanto:

- ◇ definir claramente as modalidades de colaboração com todas as outras partes envolvidas e garantir uma comunicação fluente com elas;
- ◇ coordenar o desenvolvimento e finalizar o protocolo (baseado no conteúdo científico decidido pelo Grupo de Coordenação e/ou Comitê de Direção, adicionar capítulos referentes às suas tarefas tais como Gerenciamento de Dados e logística);
- ◇ preparar os formulários CRF (baseado no conteúdo decidido pelo Grupo de Coordenação e/ou o Comitê de Direção) e a Base de Dados;
- ◇ estabelecer o procedimento de randomização, preferencialmente centralizado;
- ◇ estabelecer todos os procedimentos de gerenciamento de dados, incluindo entrada e validação de dados;
- ◇ coordenar e realizar todas as análises, incluindo relatórios de situação, análises interinas e análises finais;
- ◇ coordenar a publicação;
- ◇ alguns assuntos adicionais, tais como monitoramento, fornecimento e rotulagem de medicamentos, esta lista não é exaustiva (pode ser delegada para outras organizações).

#### **3.4. Grupo de colaboração e central de dados**

As responsabilidades de todos os grupos de colaboração são determinadas caso a caso dependendo dos estudos, devendo ser estabelecidas num documento escrito (protocolo, apêndices, acordos, etc...)

---

<sup>1</sup>Algumas responsabilidades do Comitê de Direção e do grupo de Coordenação estão sobrepostas, e sua distribuição precisa ser definida estudo por estudo e normalmente vai depender de se os estudos foram iniciados por um grupo ou por vários grupos que trabalham juntos desde o começo.

## 4. Procedimentos

### 4.1. Princípios Principais

A política do IBPC está baseada em 3 princípios principais:

- ◇ Deve existir somente um protocolo oficial que deve ser usado por todos os grupos de colaboração.
- ◇ Deve existir somente um conjunto de formulários CRF que deve ser usado por todos os grupos de colaboração.
- ◇ Os dados de todos os grupos de colaboração são coletados em uma central de dados (chamado de coordenação) para entrar na base de dados deles que é usada para executar a análise.

Estes princípios implicam que a central de coordenação de dados realiza todo o gerenciamento e a análise dos dados. Isto garante a máxima eficiência em termos de redução da duplicação dos esforços, assim como uma qualidade uniforme dos dados, porque todos os dados são tratados de acordo com os mesmos procedimentos operacionais padrões.

Muitos dos principais grupos de cooperação no Brasil, nos EUA, na Europa e em outras partes do mundo reconhecem essas regras como padrões internacionais para colaboração intergrupo.

Portanto, deve ficar claro que **esses princípios comumente aceitos NÃO devem ser negociados** a menos que existam razões científicas válidas para isso. Na segunda situação, o Diretor da Central de Dados do IBPC deve aprovar qualquer desvio desses princípios básicos.

As seguintes seções descrevem uma estrutura para o desenvolvimento e a condução de estudos intergrupos de acordo com os princípios mencionados acima. Diferentemente dos princípios principais, esta estrutura deve ser considerada como recomendações e reflete a filosofia geral do IBPC em relação à Colaboração Intergrupo.

Informações mais detalhadas sobre o suporte do IBPC aos estudos intergrupos podem ser encontradas na Pol 012 ("suporte do IBPC aos Estudos Intergrupos", ref.: POL012).

### 4.2. Desenvolvimento de um novo estudo intergrupo

#### 4.1.0. Estabelecimento do Comitê de Direção

##### 4.1.0.1. Estudos iniciados por um grupo

Este grupo geralmente vai se tornar o Grupo de Coordenação do estudo. Assim que pelo menos um grupo de colaboração se tornar conhecido, um comitê de gerenciamento (CG) tem que ser formado por um representante clínico de cada grupo de colaboração, um representante clínico do grupo de Coordenação e pelo menos um representante da Central de Coordenação de Dados. O comitê de direção pode ser estendido para incluir qualquer outra pessoa necessária para o estudo (tais como estatísticos, representantes da indústria, especialistas em qualidade de vida, etc...). O Presidente do Estudo (Coordenador de Estudo do Grupo de Coordenação) geralmente vai ser o Presidente do Comitê de Direção neste caso.

##### 4.1.0.2. Estudos iniciados por vários grupos.

O Comitê de Direção formado por representantes clínicos desses grupos decide qual grupo será o Grupo de Coordenação. Juntamente com o grupo de coordenação, o Comitê de Direção concorda com o Presidente do Estudo (normalmente o representante clínico do grupo de coordenação) e com o Presidente do Comitê de Direção (que pode ser o mesmo ou uma pessoa diferente).

O Presidente do Estudo, juntamente com o representante da Central de Coordenação de Dados, irá implementar as decisões feitas pelo Comitê de Direção. Além disso, o Presidente do

Estudo irá redigir o manuscrito para publicação em colaboração com os membros do Comitê de Direção.

#### **4.2.2. Seleção da Central de Coordenação de Dados**

O Grupo de Coordenação deve informar o Comitê de Direção sobre o registro do estudo na Central de Coordenação de Dados do IBPC e se responsabilizar pelo cumprimento adequado de todas as normas do IBPC.

#### **4.2.3. Protocolo e criação do formulário CRF**

##### 4.2.3.1. Esboço do estudo

Baseado nas discussões do Comitê de Direção, o Grupo de Coordenação deve solicitar ao Presidente do Estudo e ao representante da Central de Coordenação de Dados que redijam um esboço do estudo contendo a idéia científica, a preparação do estudo e as considerações estatísticas, incluindo o tamanho da amostra. Para evitar opiniões contraditórias, o comitê de direção deve concordar antecipadamente com um corpo de revisão considerado central (normalmente o corpo de revisão do Comitê Científico e/ou a Central de Coordenação de Dados) para quem o esboço (e o futuro protocolo) será enviado.

Sobre a decisão do Comitê de Direção, o esboço pode ser enviado antes da sua apresentação a todos os grupos de colaboração para comentários/opiniões a partir dos seus respectivos corpos de revisão/comitês científicos.

***No entanto, os comentários e as decisões finais devem ser feitos pelo corpo central de revisão selecionado.***

##### 4.2.3.2. Protocolo completo e formulário CRF

Em colaboração com o presidente do estudo e levando em conta os comentários do corpo de revisão central e, quando possível, os comentários de todos os grupos de colaboração, o representante da Central de Coordenação de Dados vai coordenar a finalização do protocolo completo e a preparação dos formulários CRF. Ele vai garantir que os formulários CRF atendam as necessidades de todos os grupos de colaboração em relação ao formato do conteúdo (unidades propostas, informações proibidas), o logo, o endereço para envio do formulário CRF e os campos administrativos para identificação dos pacientes.

Assim que finalizado e com o consentimento de todos os membros do comitê de direção, o protocolo completo e os formulários CRF são enviados a todos os grupos de colaboração para aprovação dos respectivos corpos de revisão.

O representante da Central de Coordenação de Dados se comunica com todas as centrais de dados de todos os grupos de colaboração para concordar com todas as modalidades da futura colaboração.

Assim que o protocolo for finalizado, somente uma pessoa pode ser autorizada a editar o protocolo e os formulários CRF.

Isto inclui quaisquer modificações no protocolo e a adição de informações administrativas pertencentes aos grupos de colaboração.

##### 4.2.3.3. Comunicações

A fim de evitar confusões e mal entendidos (por ex. circulação de antigas e novas versões do protocolo ao mesmo tempo), TODOS os documentos 'oficiais' serão distribuídos por uma pessoa do Grupo de Coordenação/Central de Dados para um representante dos grupos de colaboração. Por outro lado, todas as comunicações dos grupos de colaboração devem ser enviadas a uma pessoa do grupo de Coordenação/Central de Dados definida anteriormente.

#### **4.2.4. Condução de estudo**

##### 4.2.4.1. Inclusão de pacientes no estudo

A inclusão de pacientes no estudo normalmente requer a coleta de informações legais-administrativas (tais como data de nascimento, o nome do investigador que está incluindo o seu paciente...), a verificação dos critérios de elegibilidade e, para estudos randomizados, a designação do tratamento (levando em conta todos os fatores de estratificação). A maneira de verificar a elegibilidade dos pacientes e os procedimentos utilizados para a designação do tratamento deve ser comum a todos os grupos de colaboração.

Para respeitar esta regra, uma das três possibilidades deve ser seguida:

- ◇ Membros investigadores do grupo de colaboração registram e/ou randomizam pacientes diretamente na Central de Coordenação de Dados.
- ◇ Membros investigadores do grupo de colaboração registram e/ou randomizam pacientes na Central de Coordenação de Dados, mas através da Central de Dados do grupo de colaboração (esta maneira de trabalhar possibilita que o grupo de colaboração colete diretamente todas as informações legais e administrativas necessárias para que eles cumpram as leis dos seus países).

#### 4.2.4.2. Processamento dos dados

##### 4.2.4.1.0. Gerenciamento de dados

Para cumprir com os principais princípios da colaboração intergrupo, os Grupos de Colaboração e seus Centros de Dados/Escritórios de Estudos Clínicos garantem que:

- ◇ Não haverá correções/modificações nos formulários CRF pelos Grupos de Colaboração
- ◇ Somente o Centro de Colaboração de Dados vai inserir dados no computador e realizar o controle de qualidade dos dados; quando necessário, serão emitidas consultas pelo Centro de Coordenação de Dados/Escritório de Estudos Clínicos
- ◇ Haverá somente uma análise principal organizada pelo grupo de coordenação baseada nos dados processados pelo Centro de Coordenação de Dados.

#### ***Estes princípios não serão negociados!***

Os formulários CRF, as consultas e todas as correspondências irão para a Central de Dados/Escritório de Estudos Clínicos sem modificação, como mencionado anteriormente. Este sistema é chamado "**sistema de caixas de correio**".

##### 4.2.4.2.2. Proteção de dados

A IBPC trabalha conforme as internacionais sobre a proteção de dados individuais.

#### **4.2.5. Análises**

O Centro de Coordenação de Dados vai realizar análises (relatórios de situação, análises interinas e análises finais) sobre a Base de Dados Central e distribuir os resultados conforme apropriado. Os conteúdos e a periodicidade das análises durante os estudos devem ser definidos de comum acordo com o comitê de direção e descritos no protocolo.

Quando o Grupo de Coordenação usar uma Central de Dados exterior como Centro de Coordenação de Dados, mas tiver os recursos estatísticos necessários, a análise final deve ser realizada por ambas as partes juntas (Central de Dados exterior e Central de Dados do IBPC).

#### **4.2.6. Publicação**

O Presidente do Estudo, com base nas análises estatísticas realizadas no Centro de Coordenação de Dados, irá escrever a publicação final dos resultados do estudo. Antes do envio para publicação, um rascunho do manuscrito vai circular para todos os membros do Comitê de Direção, do Comitê Científico e para qualquer outro co-autor para revisão.

Publicações interinas ou apresentações do estudo antes de ser descontinuado o recrutamento podem não revelar quaisquer resultados em relação a eficácia terapêutica ou qualquer outro ponto final do estudo pelo braço de tratamento.

***Para todas as publicações que usam os dados ou parte dos dados pertencentes ao estudo (durante o estudo ou após a sua finalização), é requerida autorização do comitê de direção do IBPC, salvo acordo em contrário.***

#### **4.2.7. Propriedade e disponibilidade de dados.**

A Base de Dados deve ser mantida centralmente após a publicação dos resultados do estudo, preferencialmente pelo Centro de Coordenação de Dados. No entanto, todo(s) o(s) Patrocinador(es) são proprietários dos dados do subconjunto de pacientes sob sua responsabilidade. Quando os grupos de colaboração não forem Patrocinadores dos seus membros, eles devem ter a licença de uso dos dados do subconjunto de pacientes randomizados pelos seus membros, salvo acordo em contrário por escrito.

A liberação dos dados do subconjunto de pacientes do grupo de colaboração deve ser considerada pelo Centro de Coordenação de Dados após a análise final e a publicação quando for solicitado pelo grupo de colaboração, a menos que não seja permitido por qualquer acordo prévio. Os dados serão fornecidos preferencialmente no formato eletrônico. O formato dessa transferência será definido de comum acordo pelos grupos em questão.

O recebedor vai garantir que os dados sejam usados em conformidade com os parágrafos 4.2.4.2.2 e 4.2.6.

#### **4.2.8. Processamento dos dados após a análise principal**

A decisão sobre a extensão da atualização da Base de Dados após a publicação principal do estudo deve ser feita pelo comitê de direção, ou pelo menos definida de comum acordo entre o Grupo de Coordenação e o Centro de Coordenação de Dados.

Para qualquer uso de dados que não pertençam ao grupo, o acordo dos grupos envolvidos é obrigatório, salvo acordo em contrário. No caso de uso dos dados para publicação, o comitê de direção deve ser consultado conforme descrito em 4.2.6.

#### **4.3. Participando de um estudo em andamento**

Um grupo que participar de um estudo em andamento de outro grupo deve aceitar o protocolo e o formulário CRF sem quaisquer modificações (com exceção da seção administrativa). O representante clínico do grupo que começou o estudo se torna o Presidente do Estudo.

O representante do Centro de Coordenação de Dados deve garantir que cada grupo de colaboração seja contatado para acertar apropriadamente os detalhes da sua participação.

A partir de então, o estudo é considerado um estudo intergrupo e segue as mesmas diretrizes descritas para os estudos intergrupos que foram desenvolvidos conjuntamente.

### **5. Lista de Abreviaturas**

#### **Abreviatura Nome completo**

<b>CRF:</b>	<i>Case Report Form</i> - Formulário de Relatório de Caso
<b>EEC:</b>	<i>Clinical Trial Office</i> - Escritório de Estudo Clínico
<b>CD:</b>	<i>Data Center</i> - Central de Dados
<b>GCP:</b>	<i>Good Clinical Practice</i> - Boa Prática Clínica

**CG:** *Steering Committee* - Comitê de Gerenciamento