**DESAFIOS PARA A IMPLEMENTAÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DO COMITÊ DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA (DSMB) EM UM ESTUDO CLÍNICO PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA RNA CONTRA SARS-CoV-2**

**Gisele Teixeira Wolney Mello1**; Lila Teixeira de Araújo2; Bruna Aparecida Souza Machado2

1 Bolsista, Desenvolvimento Tecnológico Industrial - CNPq; gtwmello@outlook.com

2 Centro Universitário SENAI CIMATEC; Salvador-BA; lila.araujo@fieb.org.br

**RESUMO**

A implementação e operacionalização do DSMB tem se constituído como uma importante instância de avaliação no âmbito da pesquisa clínica. É responsável pelo manejo de dados que contribuem com a integridade cientifica e ética do estudo, garantindo a confiabilidade no processo e segurança dos participantes. Nesta perspectiva, o objetivo deste estudo é identificar desafios enfrentados na sua implementação e operacionalização que possam implicar em recomendações ao patrocinador ou ainda causar eventuais prejuízos ao projeto. Do ponto de vista metodológico, o presente estudo enquadra-se como uma pesquisa qualitativa de natureza exploratória e de característica documental, fundamentada na revisão de literatura sobre o tema. Dentre os desafios de operação, foram criados documentos e fluxos operacionais que embasam as atividades e tomadas de decisão do Comitê. Entende-se que um DSMB estruturado proporciona maior segurança aos participantes do estudo, durante sua condução, desde a aplicação do produto investigacional até ao atendimento às demandas regulatórias.

**PALAVRAS-CHAVE:** *IDMCs; DSMC; DSMB; Clinical Trials*.

**1. INTRODUÇÃO**

O Comitê de monitoramento de dados e de segurança (DSMB) é um órgão colegiado, de natureza técnico-científica e independente. É responsável pelo manejo de dados que contribuem com a integridade científica e ética do estudo, garantindo a confiabilidade no processo e segurança para os participantes bem como a validade científica dos resultados.1,2 Realiza recomendações com vistas a assegurar ao patrocinador a continuidade do estudo ou, caso necessário, a descontinuação do estudo ou de um de seus braços.3,4 Em um projeto em desenvolvimento para uma vacina de RNA contra SARs-CoV-2, que se encontra entre as fases I e II de estudo, o DSMB implementado realiza, periodicamente, as avaliações dos dados de segurança a partir de relatórios apresentados pelo patrocinador que incluem: informações de eventos adversos, resultados de exames laboratoriais e de imunogenicidade dos participantes randomizados. As avaliações são realizadas de forma minuciosa e detalhada, conforme preconizado no protocolo do estudo. Na seção de resultados foi elaborado um fluxo de atividades do DSMB com base no regimento que norteia a operação do comitê em questão. O DSMB segue as diretrizes internacionais e possui o próprio regimento que define seu papel e responsabilidades. O regimento bem definido permite a consideração estruturada de conceitos críticos, melhora a eficácia, reforça a integridade do julgamento e pode até mesmo fornecer proteção contra responsabilidade legal.5 Entretanto, a prática se depara com desafios que podem limitar as avaliações ou causar equívocos avaliativos. O objetivo deste estudo é identificar desafios enfrentados na implementação e operacionalização do DSMB que possam implicar nas recomendações ao patrocinador ou ainda causar eventuais prejuízos ao projeto.

**2. METODOLOGIA**

O presente estudo enquadra-se como pesquisa qualitativa, exploratória e documental, com detalhamento da metodologia utilizada para criação do DSMB a qual foi fundamentada na revisão de literatura sobre o tema. A análise de relatórios e documentos técnicos do estudo fase I para o desenvolvimento de uma vacina de RNA contra SARs-CoV-2 foi suscintamente descrita, visando identificar os desafios de implementação e operacionalização do DSMB.

Para realização da revisão de literatura foram elaboradas estratégias de buscas de artigos na base de dados da *Web of Science Core Collection* utilizando as seguintes palavras-chaves: *“Independent Data Monitoring Committees” or “IDMC” or “Independent Data Monitoring Committee” or “DSMC\*” or “Data and Safety monitoring committee” or “DSMB” or “Data and Safety monitoring board” and “Clinical trials”*. As buscas foram realizadas em 03 de abril de 2023, quando foram identificados 50 artigos. Após leitura dos campos: título, resumo e palavras-chaves foram selecionados07 artigos que foram utilizados como referencial teórico e demais documentos normativos no desenvolvimento deste trabalho

**3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O DSMB é responsável pelo manejo de dados que contribuem com a integridade científica e ética do estudo, garantindo confiabilidade no processo e a segurança para os participantes da pesquisa clínica.6 De forma independente, uma das suas responsabilidades é realizar recomendações com vistas a assegurar ao patrocinador a continuidade do estudo ou a sua suspensão7, assim como verificar o desempenho de cada centro participante, sugerir adaptações ao desenho do estudo, e outras questões relacionadas à conduta operacional e a qualidade dos dados apresentados, reforçando seu papel e sua relevância no processo de avaliação clínica**.** O DSMB pode fornecer recomendações sobre as mudanças de protocolo e subprotocolos propostos.

O fluxo de atividades do DSMB foi baseado em normas regulatórias e experiências exitosas de outros comitês. O processo de monitoramento dos participantes iniciou tão logo os sentinelas foram incluídos. Outros estudos relatam o início do monitoramento a partir da primeira análise interina.2 Entende-se que o monitoramento precoce dos dados seja relevante para a identificação e resolução de problemas antes que eles se tornem uma ameaça à segurança dos participantes bem como a qualidade e integridade dos dados.

Diante da complexidade do estudo para o desenvolvimento de uma vacina de RNA contra SARs-CoV-2, o patrocinador estabeleceu o DSMB e delegou membros para elaboração dos documentos do comitê com base nos documentos regulatórios.6,9,10 O regimento foi elaborado definindo objetivos, responsabilidades, competências, formato e atuação do comitê. As responsabilidades principais do DSMB são determinadas pelo tipo e desenho do estudo5.  O início precoce do DSMB no estudo, e a rotina de encontros mensais, proporcionou um maior monitoramento sobre os dados de elegibilidade, recrutamento e seguimento de participantes, corroborando a outros estudos que realizaram acompanhamento semelhante.8 Porém, também foram identificados artigos que informam encontros do Comitê em intervalos superiores a 6 meses para revisar desvios e segurança dos participantes do estudo.11,12

O patrocinador deve focar nas atividades essenciais do estudo visando assegurar a proteção dos participantes e a confiabilidade dos resultados do ensaio.10 A gestão da qualidade dos dados inclui o desenho de protocolos de ensaio clínico eficientes e ferramentas e procedimentos para a coleta e processamento de dados, assim como para a coleta de informações que forem essenciais para tomada de decisões.12

O estudo para o desenvolvimento de uma vacina de RNA contra SARs-CoV-2, é randomizado, duplo-cego, de escalada de doses, e com previsão 90 participantes (até o final da fase I), tendo como amostra populacional indivíduos saudáveis com idades entre 18-55 anos. O estudo tem duração estimada em 14 meses, e o objetivo principal da pesquisa é avaliar a sua segurança e tolerabilidade. O DSMB para o estudo vacina foi constituído e seus os membros foram legitimamente empossados; receberam treinamentos acerca do protocolo clínico e criou-se um fluxo de atividades para otimizar as reuniões, bem como as ações do DSMB (Figura 1).

*Figura 1: Fluxo de atividades DSMB*



Fonte: Elaboração própria com base no regimento do DSMB, 2022

Para identificação e acompanhamento de possíveis eventos adversos (EAs), foram utilizados como ferramentas para monitoramento dos participantes do estudo a aplicação do Questionário Mnemônico de Eventos Adversos (QMEA) e a realização de exames físicos e laboratoriais. Os EAs não esperados são reportados durante as visitas programadas ou não programadas e em chamadas de segurança. São classificados por causalidade, previsibilidade e gravidade. O exame físico dos participantes é realizado durante as visitas, assim como as coletas de sangue, que visam o acompanhamento dos resultados laboratoriais, de imunogenicidade e reatogenicidade, propostos nos objetivos do estudo de desenvolvimento da vacina de RNA nexperimental contra SARS-CoV-2.

O comitê foi constituído originalmente por 03 (três) membros, sendo 02 (dois) médicos, um pneumologista e uma infectologista, ambos com experiência no tratamento de pacientes acometidos pela doença COVID-19, e um bioestatístico. Cerca de 5 (cinco) meses após a implementação do DSMB, um membro clínico do comitê, pneumologista, renunciou devido a razões pessoais. Ele foi substituído por outro clínico que possui qualificação profissional e habilidades para mensurar os impactos da doença COVID-19 na vida diária do paciente e pode avaliar os benefícios e impactos do produto investigado, e realizar outras avaliações.

Cada reunião apresenta três grandes responsabilidades: avaliar a segurança do participante, avaliar e eficácia do estudo e, por fim, realizar suas recomendações quanto a continuidade do projeto. As reuniões ordinárias têm caráter aberto ou fechado, conforme o sigilo de informações relacionado ao cegamento do estudo. No último ano, as reuniões aconteceram pelo menos uma vez ao mês. Foram enviados documentos para que fossem avaliados o progresso do ensaio clínico, os eventos adversos apresentados, os dados de imunogenicidade, os resultados dos exames laboratoriais e físicos, e dados que pudessem interferir nos resultados da vacina. Foram avaliados também a adequação do cumprimento dos requerimentos ou possíveis desvios e violação do protocolo e o cumprimento das boas práticas clínicas. Além dos dados para avaliação de segurança, eventualmente foram encaminhadas documentação de cunho regulatório e solicitações diversas pertinentes ao DSMB.

Todas as recomendações contidas no parecer do DSMB, são resultantes de consenso entre os membros e são encaminhadas ao patrocinador através do relatório mensal. O prazo para encaminhamento das recomendações é de 7 dias da conclusão do relatório. 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.

Durante a prática de avaliação dos dados de segurança e imunogenicidade realizada pelo DSMB foram identificados alguns desafios que devem ser estudados individualmente para se elucidar melhorias. O primeiro está relacionado a realização de treinamento e sensibilização da equipe do centro de estudos (médicos e enfermeiros) quanto a sua responsabilidade no estudo, (desde o atendimento ao participante, acompanhamento, anotações em prontuários e lançamentos dos dados) e a importância de atender aos prazos previstos; o segundo desafio envolve ajustes entre as entregas do patrocinador e as necessidades do comitê (formatos e prazos dos relatórios, por exemplo), o terceiro desafio está relacionado ao prazo do comitê em atender às demandas de órgão reguladores, e o quarto desafio a definição de estratégias para breve substituição e treinamento de novos membros do comitê e de novos colaboradores.

A avaliação dos documentos acontece de forma detalhada e minuciosa. Todos os desvios de protocolo e de boas práticas clínicas identificados foram notificados pelo DSMB que emitiu parecer com as devidas recomendações para as tratativas, para as quais foi gerado um plano de ação, objetivando garantir a segurança dos participantes e a melhoria dos processos. Dentre as ações incluídas no plano, foram realizados retreinamentos da equipe do Centro de Pesquisa quanto a imputação de dados, protocolo clínico e de Boas Práticas Clínicas.

No que tange as recomendações e desafios de operação para os DSMBs, podemos destacar que a despeito dos avanços na implementação dos comitês, ainda não há um conjunto de qualificações que orientem o treinamento e desenvolvimento da próxima geração de membros do comitê.

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O DSMB é de importância fundamental para garantir a segurança do participante e a continuidade do estudo clínico. É necessário que os documentos elaborados e encaminhados para avaliação sejam apresentados com rigor e que o centro de estudos seja sensibilizado de forma a contribuir com os objetivos finais de avaliação da segurança. A elaboração dos relatórios que são encaminhados ao patrocinador e às agências regulatórias são baseados nestes dados, assim como as recomendações que podem implicar na continuidade do estudo.

Entende-se que um DSMB estruturado, com suas competências e responsabilidades definidas e norteadas pelas Boas Práticas Clinicas, bem como por resoluções brasileiras ético- regulatórias, proporciona maior segurança aos participantes durante o desenvolvimento do estudo, desde a aplicação do produto investigacional ao primeiro participante, perpassando pela avaliação de eventos adversos, conduta ética da equipe e discussão dos resultados, atuando inclusive no atendimento às demandas regulatórias, com base nas decisões tomadas em relação ao ciclo de vida do estudo clínico.

**5. REFERÊNCIAS**

1. DEMETS, David L. et al. The data and safety monitoring board and acquired immune deficiency syndrome (AIDS) clinical trials. **Controlled Clinical Trials**, v. 16, n. 6, p. 408-421, 1995.
2. LIU, Junhao et al. Two-stage Bayesian hierarchical modeling for blinded and unblinded safety monitoring in randomized clinical trials. **BMC medical research methodology**, v. 20, n. 1, p. 1-17, 2020.
3. HILLMAN, David W.; LOUIS, Thomas A. DSMB case study: decision making when a similar clinical trial is stopped early. **Controlled clinical trials**, v. 24, n. 1, p. 85-91, 2003.
4. NDASE, Patrick et al. Successful discontinuation of the placebo arm and provision of an effective HIV prevention product after a positive interim efficacy result: the partners PrEP study experience. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 66, n. 2, p. 206-212, 2014.
5. HESS, Connie N. et al. Independent data monitoring committees: preparing a path for the future. **American heart journal**, v. 168, n. 2, p. 135-141. e1, 2014.
6. 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.
7. COLLINS, Joseph F. Data and safety monitoring board issues raised in the VA Status Epilepticus Study. **Controlled clinical trials**, v. 24, n. 1, p. 71-77, 2003.
8. CHANDLER, Redonna K. et al. Ensuring safety, implementation and scientific integrity of clinical trials: lessons from the Criminal Justice–Drug Abuse Treatment Studies Data and Safety Monitoring Board. **Journal of Experimental Criminology**, v. 5, p. 323-344, 2009.
9. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 09**, de 20 de fevereiro de 2015. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 03 abr.23
10. GUIDELINE, ICH Harmonised. Integrated addendum to ICH E6 (R1): guideline for good clinical practice E6 (R2). **Current Step**, v. 2, p. 1-60, 2015.
11. NDASE, Patrick et al. Successful discontinuation of the placebo arm and provision of an effective HIV prevention product after a positive interim efficacy result: the partners PrEP study experience. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 66, n. 2, p. 206-212, 2014.
12. WITTES, Janet et al. Monitoring the randomized trials of the Women's Health Initiative: the experience of the Data and Safety Monitoring Board. **Clinical Trials**, v. 4, n. 3, p. 218-234, 2007.