

Monitoria em Estudos Clínicos

Conceitos e Finalidades

Lucas Caetano Araújo Silva

9328482

Conceitos/Definições de Monitoria

- **ICH-GCP:** monitoria é definida como a atividade de acompanhamento do progresso de um estudo clínico e a garantia de que ele é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os Procedimentos Operacionais Padrão (**POPs**), as Boas Práticas Clínicas (**GCPs**) e as exigências regulatórias aplicáveis [1]
- **RDC nº 10 de 2015:** ato de rever continuamente o processo de um ensaio clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os **POPs**, as **BPCs** e as exigências regulatórias aplicáveis [2];

Finalidades da monitoria [2-4]

- A)** As visitas de monitoria servem como elo entre o patrocinador e o investigador para avaliação do andamento do estudo clínico [1].
- B)** Os direitos e o bem-estar dos sujeitos da pesquisa são protegidos:
 - entende-se como manutenção da integridade física e mental dos sujeitos envolvidos em um estudo clínico;
 - são as considerações mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da comunidade [5].
- C)** Os dados relatados da pesquisa são precisos, completos e verificáveis a partir dos documentos-fonte:
 - verifica-se qualidade, exatidão e integridade dos dados relatados no estudo [1].
 - costuma-se ser verificado nas visitas intermediárias do estudo ao invés das visitas iniciais e de fechamento para garantir progressão do estudo [1].
- D)** A condução do estudo está de acordo com o protocolo e as respectivas emendas aprovados e vigentes, com as BPCs e com as exigências regulatórias aplicáveis.

Dados em conformidade e não-conformidade

- Trata-se dos dados advindos dos centros e dos investigadores [2].
- Precisam estar garantidos pela Declaração de conformidade com as pertinentes regulamentações nacionais, presente na brochura do Investigador [2].
- A monitoria precisa conferir a precisão e a integridade das entradas do CRF, dados/documentos fonte e outros registros relativos, comparando as informações entre eles [3,4].
- Verificar se o procedimento está sendo cumprido e, em casos de mudanças nele (administração, dosagem, terapia) ou de eventos adversos e de erros que eventualmente ocorram, haja boa documentação das ações [3,4].
- Verificar se os dados/documentos fonte e outros registros do ensaio clínico são precisos, completos, atualizados e mantidos [3].
- Verificar se o pesquisador fornece todos os relatos, notificações, solicitações e submissões exigidos, e que esses documentos são precisos, completos, oportunos, legíveis, datados e identificam o ensaio clínico [3].

Dados em conformidade e não-conformidade

- Garantir que as correções, os acréscimos ou as eliminações sejam feitos, datados, explicados (se necessário) e rubricados pelo pesquisador ou por um membro da equipe do pesquisador envolvida no ensaio clínico, que seja autorizada a rubricar as alterações no CRF para o pesquisador. Essa autorização deve ser documentada [3,4].
- Informar ao Investigador sobre a inconsistência de dados da CRF quando comparada com o documento-fonte, se houver [1].
- Garantir que tanto o Investigador e sua equipe, quanto o Patrocinador estejam adequadamente informados sobre o andamento do estudo [4].
- Garantir o recebimento, pelo Investigador, da Brochura do Investigador vigente, de todos os documentos e materiais necessários para a condução adequada do estudo e obediência às exigências regulatórias aplicáveis [4].

Emendas em conformidade e não-conformidade

- Emenda ao protocolo de ensaio clínico é qualquer proposta de modificação em um protocolo de ensaio clínico original, apresentada sempre com a justificativa que a motivou, podendo tal emenda ser substancial ou não [2].
- Devem ser apresentadas à ANVISA, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas, e implementadas somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente e manifestação de aprovação da agência regulatória [2].
- *Exceção*: emendas que visam eliminar riscos imediatos à segurança dos sujeitos do ensaio poderão ser implementadas e notificadas à ANVISA de imediato [2].
- **Tipos de emendas** [2]:
 - **Substanciais:** 1) Alteração no protocolo que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos sujeitos; 2) Alteração no valor científico do protocolo.
 - **Não-substanciais:** quaisquer outras mudanças no protocolo que não sejam substanciais.
- Emendas consideradas não-substanciais devem ser apresentadas à ANVISA como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio [2].

Emendas em conformidade e não-conformidade

- As emendas precisam ser sujeitas à revisão do CEI/CIR e receber aprovação ou opinião favorável [3]; e à autorização do patrocinador [4].
- A monitoria precisa verificar se o pesquisador segue, além do protocolo, todas as emendas aprovadas, se houver [3].
- Verificar e sinalizar se há necessidades de aprovar emendas substanciais para o andamento do estudo ou se as solicitadas foram aprovadas [3].
- Verificar organização e documentação das emendas não-substanciais para serem apresentadas à ANVISA quando for necessário [3].

Documentos para relato de dados/emendas em não-conformidade

- Todos os documentos precisam estar sujeitos às condições estabelecidas pelas Boas Práticas Clínicas tanto Documento das Américas. como da ICH E6 (R2) e dos membros reguladores [6].
- Não existe um documento para relato, mas, em casos de não-conformidade, a monitoria deve:
 - fazer colocar as não-conformidades no Relatório de Monitoria;
 - para aquelas não-conformidades que não são passíveis de correção, o centro precisa ser avisado que deve fazer uma Notificação (carta) para o Comitê de Ética, assinado pelo Investigador Principal;
 - o Comitê de Ética, por sua vez, toma as medidas cabíveis em relação ao conteúdo apresentado.
- Não-conformidade da análise do estudo acontece somente ao final do estudo, depois de finalizado, para verificar adequação dele às GCPs.

Importância do tema

RDC nº10/2015, Cap. VIII, Seção I, Art 72, § 2º

Na Inspeção, “dependendo do resultado da inspeção em BPC a ANVISA poderá determinar:

I- a interrupção temporária do ensaio clínico;

II- o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão;

III- o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil;

IV- a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com BPC.”

Referências

- [1] Barbosa LM *et al.* Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial: Monitoria em estudos clínicos. Rev. Bras. Hipertens. 2008; 15(1): 39-41. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-1/12-monitoria.pdf>. Acessado em 17 de março de 2020.
- [2] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 10, 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. 2015. p. 28. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/%281%29RDC_10_2015_.pdf/0437d155-8bf8-4a8d-8e94-10ec1203a8b1. Acessado em 17 de março de 2020.
- [3] Organização Pan-Americana de Saúde. IV Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. República Dominicana, Mar 2015. p. 88. Disponível em: http://hrac.usp.br/wp-content/uploads/2016/04/documento_americas_organizacao_panam_.pdf. Acessado em 17 de março de 2020.
- [4] Conferência Internacional de Harmonização (ICH). Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para a Boa Prática Clínica (GCP). [Texto transcrito pela Invitare Pesquisa Clínica] 1997. Disponível em: <https://www.invitare.com.br/arq/legislacao/regulamentacoes-internacionais/Good-Clinical-Practice-E6.ICH-R1-.pdf>. Acessado em 17 de março de 2020.
- [5] Centro de Estudos e Pesquisas de Hematologia e Oncologia. As Boas Práticas Clínicas [internet]. 2020. Disponível em: <http://pesquisaoncologia.com.br/as-boas-praticas-clinicas/>. Acessado em 17 de março de 2020.
- [6] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). ANVISA esclarece: Medicamentos, 1020- Pesquisa Clínica [internet]. 2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_assuntoId=13&baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_conteudoId=2581&baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos. Acessado em 18 de março de 2020.