

# Extensão e Natureza da Monitoria (parte 1)

FBF-0356 - Ensaios Clínicos no Desenvolvimento de Novos Fármacos

Marina Thie Hashima  
9328415



# Monitoria *in loco*

vs.

# Monitoria centralizada

## Monitoria *in loco*:

- Ocorre no estabelecimento que o estudo clínico está sendo conduzido
- Foco nos dados que possuem mais chance de apresentar erro



## Monitoria centralizada

- Avaliação **remota** dos dados acumulados
- Realizados em um prazo estabelecido
- Apoio de pessoas qualificadas
  - ex.: gerente de dados, bioestatísticos
- Recurso complementar às monitorias presenciais, podendo reduzir a frequência de visitas aos centros e ajudam a distinguir dados reais daqueles que não são

# Emprego e uso dos dados da Monitoria Centralizada

- Em circunstâncias excepcionais, a monitoria centralizada pode ser empregada e depende de alguns fatores:
  - Uso de sistemas eletrônicos e o acesso aos registros eletrônicos dos pacientes pelo patrocinador
  - Determinação da periodicidade de entrada de dados no meio eletrônico
  - Ferramenta de comunicação
- Avaliar ações adicionais para garantir a proteção do sujeito de estudo e qualidade dos dados:
  - ex.: treinamentos, reuniões de esclarecimento do protocolo
- Isso deve ser adequado a cada estudo e centro, desde que previamente acordado e que todos os processos sejam bem definidos
- A revisão de dados acumulados da monitoria centralizada, que pode incluir análises estatísticas, pode ser usada para:
  - a) identificar problemas nos dados;
  - b) examinar tendências;
  - c) avaliar erros significativos;
  - d) analisar métricas;
  - e) selecionar centros/processos para monitoria *in loco*.



# A revisão de dados acumulados da monitoria centralizada, pode ser usada para:

## a) Identificar:

-  Dados faltantes
-  Erros de registro
-  Dados incongruentes
-  Dados aberrantes
-  Dados inconsistentes
- Ausência inesperada de variabilidade
  - ex.: todos os exames com o mesmo resultado
- Desvio de protocolo
  - ex.: falta de uma janela de visita

**Table 1** Example data records (hypothetical) from a clinical study.

Identifier	Age*	Sex	Pregnancies	Systolic blood pressure**	Diastolic blood pressure**	Body mass index#
1	46	F	2	120	80	23.8
2	50	F	3	<span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> </span>	110	24.9
3	69	F	<span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> </span>	110	150	22.9
4	22	M	0	135	85	24.1
5	555	M	0	165	95	27.0
6	38	<span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> </span>	0	125	75	23.9
7	18	F	6	155	90	26.1
9	58	F	3	135	75	24.2
10	<span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> </span>	M	0	145	85	25.8
11	93	M	0	150	115	24.1
12	45	F	1	135	135	23.7
13	43	F	1	120	80	25.1
14	38	<span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> </span>	2	140	90	25.0
15	37	M	0	235	180	29.2
16	30	M	3	130	100	24.9
17	42	N	0	120	70	23.8
18	30	F	<span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> </span>	115	75	<span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"> </span>

Paciente: 0001

Formulário: ANTIRETROVIRAL REGIMEN RECORD

Data da Visita: 19-Sep-2006

Visita:

Não conformidade: no formulário onde é registrada a data em que o participante informa quando começou a usar o ARV o período do seguimento (visita) está em branco.

Paciente: 0204

Formulário: EVOLUÇÃO DE EVENTO ADVERSO

Data da Visita: 20-JAN-2006

Visita: semana 04

Não conformidade: no formulário onde é registrada a evolução do evento adverso informa o código 123, com a descrição **candidíase vaginal**, porém no campo onde informa a localização está CAVIDADE ORAL. Por favor verifique a inconsistência.

Paciente: 0087

Formulário: EVOLUÇÃO DE EVENTO ADVERSO

Data da Visita: 20-JAN-2006

Visita: semana 04

Inconsistência: no formulário onde é registrada a evolução do evento adverso informa que o paciente apresenta quadro de BILIRUBINA GRAU 3 desde o exame realizado em 20/10/2005. Porém, na visita seguinte o médico informa que o fechamento do evento ocorreu no dia 25/08/2005. Por favor verifique a inconsistência.

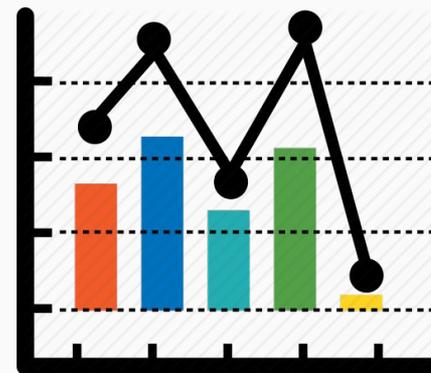
# A revisão de dados acumulados da monitoria centralizada, pode ser usada para:

## b) Examinar as tendências de dados obtidos em estudos multicêntricos

### Estudos multicêntricos:

- Atingir um número suficiente de participantes em um prazo razoável
- Maior poder estatístico dos estudos, com maior exposição a variabilidades

- Variação
  - ex.: Períodos do ano
    - PA dos pacientes diminui no verão
- Variabilidade
  - ex.: Etnia
    - maior dificuldade no controle de PA em negros
- Consistência
  - ex.: Tendência em mais centros
    - os pacientes estão apresentando queda da taxa de leucócitos, resultados encontrados em outros centros



# A revisão de dados acumulados da monitoria centralizada, pode ser usada para:

## c) Avaliar, na coleta e relato de dados em um centro ou entre diferentes centros:

### Erros sistemáticos

- **Viés de seleção** - a amostra não é representativa
  - ex.: randomização não foi bem feita
- **Viés de aferição** - métodos diferentes entre os grupos
  - ex.: o cegamento é quebrado
- **Viés de confusão** - falta de comparabilidade entre os grupos
  - ex.: um medicamento para hiperglicemia e causa mais cansaço, conseqüentemente menos exercícios, a glicemia continua alta



### Potencial manipulação de dados ou problemas com a integridade dos dados

- ex.: Dr. Roger Poisson (Hospital St. Lucas - Montreal)
  - Estudos clínicos de câncer de mama entre 1977 a 1990
  - Em 1990, um gerente de dados notou alguns dados de duplicação de registros com dias diferentes de cirurgias
  - Pacientes que antes não eram elegíveis ao tratamento, tornaram-se elegíveis
    - Datas alteradas e valores de receptor de hormônio alterados
- ex.: The second European Stroke Prevention Study (ESPS2)
  - Estudo randomizado de uso de aspirina e dipiridamol por pacientes com ataque isquêmico transitório ou AVC.
  - Envolveu 6602 pacientes em 59 centros + 438 pacientes que tiveram que ser excluídos da análise
  - A distribuição das concentrações plasmáticas de dipiridamol e aspirina diferia significativamente no centro suspeito, em comparação com todos os outros centros, e era incompatível com a administração de medicamentos exigida pelo protocolo do estudo
    - 14 números de randomização foram emitidos que não correspondiam aos pacientes existentes
    - Inconsistência nos formulários de registro de pacientes, não houve estabelecimento de confiabilidade dos dados pela auditoria
  - A análise estatística da variabilidade de seus dados sustentou a crença de que nenhum paciente real havia realmente sido estudado neste centro

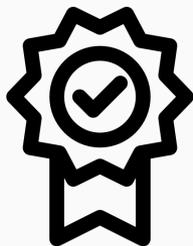
# A revisão de dados acumulados da monitoria centralizada, pode ser usada para:

## d) Analisar as características e métricas de desempenho do centro

Estudo que analisou as métricas mais importantes:

- **Recrutamento e retenção**

- Total de recrutamento vs. meta de recrutamento total (%)
  - Se o número de recrutamento é alto → + efetivo
- Percentual de potenciais participantes elegíveis que consentiram
- Percentual de desistência



- **Qualidade de dados**

- Percentual de participantes com algum questionamento pelo patrocinador para dados de resultados primários
- Percentual de participantes com dados completos para resultados primário e secundários
- Número de eventos adversos reportados pelo número de participantes randomizados

- **Conformidade com o protocolo**

- Percentual de participantes com pelo menos uma violação de protocolo
  - ex.: testes incorretos ou ausentes, várias visitas perdidas ou fora das janelas permitidas
- Percentual de participantes recebendo intervenção atribuída conforme pretendido por protocolo



# A revisão de dados acumulados da monitoria centralizada, pode ser usada para:

## e) Selecionar centros e/ou processos de monitoria direcionada *in loco*

### Antes do início do estudo:

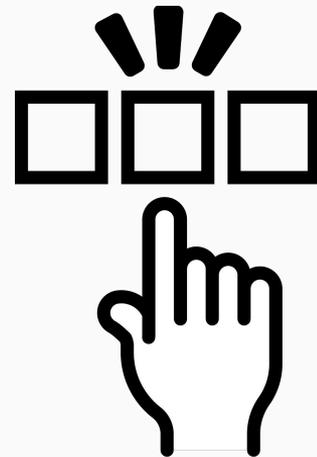
- Percepção do que deve ser avaliado em cada centro, direcionamento da atenção a cada atividade e saber onde os problemas tendem a surgir
  - ex.: falha em manter registros precisos e adequados, problemas com TCLE, falha em relatar eventos adversos, falha na contabilização/prestação de contas pelos medicamentos em estudo
    - Tipo de monitorização (*in loco*, centralizada)
    - Protocolos de monitorização
    - Cronograma de avaliação
- Seleção de centros qualificados
  - Qualidade dos dados
  - Conformidade com o protocolo

### Durante o estudo:

- Definição de eventos ou resultados que acarretarão em mudanças das atividades de monitoramento
  - Achados relacionados a segurança, taxa de recrutamento, número de desvios de protocolo
  - Variação fora do aceitável para um dado específico (facilita a identificação de desvios significativos)
    - Considerado para uma visita *in loco*

### Após o estudo:

- Verificação final
  - Apresentaram mais problemas durante o estudo



# Referências:

ICH E6 (R2) Good clinical practice

Karberg, JPE; Speers MA. Revisão De Estudos Clínicos: Um Guia Para O Comitê De Ética. Disponível em: [https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide\\_portugese.pdf](https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portugese.pdf)

Epidemiologia Clínica e Pesquisa Clínica. Disponível em: [https://livs.ini.fiocruz.br/cursos/computacao/Entrada\\_dados/Sessao7.pdf](https://livs.ini.fiocruz.br/cursos/computacao/Entrada_dados/Sessao7.pdf)

WHITHAM, D., TURZANSKI, J., BRADSHAW, L. et al. Development of a Standardised Set of Metrics for Monitoring Site Performance in Multicentre Randomised Trials: A Delphi Study. 2018 Oct 16;19(1):557. doi: 10.1186/s13063-018-2940-9.

GEORGE, SL., BUYSE, M. Data fraud in clinical trials. Clin Investig (Lond). 2015; 5(2): 161–173. doi: 10.4155/cli.14.116

BUYSE, M., GEORGE, SL, EVANS, S. et al. The Role of Biostatistics in the Prevention, Detection and Treatment of Fraud in Clinical Trials. 1999 Dec 30;18(24):3435-51. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19991230)18:24<3435::aid-sim365>3.0.co;2-o.

DIENER, HC., CUNHA, L., FORBES, C. et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and Acetylsalicylic Acid in the Secondary Prevention of Stroke. 1996 Nov;143(1-2):1-13. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5.

COUTINHO, M. Princípios de Epidemiologia Clínica Aplicada à Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol. vol.71 n.2 São Paulo Aug. 1998. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X1998000800003>

MIOT, HA. Anomalous values and missing data in clinical and experimental studies. J. vasc. bras. vol.18 Porto Alegre 2019 Epub 30-Maio-2019. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190004>