

# Procedimiento Operativo Estándar: Monitorización

## OBJETIVO

Describir las responsabilidades y procedimientos para la monitorización de los estudios clínicos realizados por el CCE.

## POLÍTICA INSTITUCIONAL EN MATERIA DE PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR (SOP)

Todos los SOP que se generen para el CCE deben ajustarse a las políticas y procedimientos de la LSHTM.

## ANTECEDENTES

La monitorización se define como el acto de supervisar el progreso de un estudio de investigación. El objetivo de la monitorización consiste en verificar que:

- Se protejan los derechos y el bienestar de los participantes.
- Los datos del estudio que se informen estén completos, sean precisos y constatables.
- El estudio se realice, registre e informe de conformidad con el protocolo actualmente aprobado y sus respectivas modificaciones, la GCP de ICH [1] y todas las disposiciones o lineamientos aplicables.

## Definiciones

**Formulario de Informe de Casos (CRF)** – Documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo que se informará al promotor acerca de cada uno de los participantes del estudio.

**Documentos Fuente** - Documentos, datos y registros originales. Los documentos fuente constituyen el primer lugar donde se registra la información. Los CRF podrían ser la fuente de algunos datos del estudio (es decir, los datos se podrían registrar directamente en los CRF sin un registro previo de los datos por escrito o en un medio electrónico). El protocolo del estudio debe documentar la identidad de todos los datos que se registren directamente en los CRF.

**Verificación de Datos Fuente (SDV)** – Proceso mediante el cual se compara la información reportada por un investigador o el personal autorizado del sitio con los documentos fuente para garantizar que ésta se encuentre completa y que sea precisa y constatable.

**Peligro** – Cualquier cosa que pudiera causar daño. Esto incluye peligros para el participante, peligros para la investigación, peligros para la organización o peligros para el investigador.

**Riesgo** – Probabilidad de que se produzca algún daño a causa del peligro.

**Medicamento en Investigación (IMP)** - forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se está sometiendo a prueba, o que se probará, o se utilizó, o se utilizará como referencia en un estudio clínico. Esto incluye cualquier producto medicinal que cuente con una autorización de comercialización pero que, para los fines del estudio:

- se utilice o se presente (fórmula o empaque) de manera distinta a la forma del producto autorizado
- se utilice para alguna indicación que no se incluye en el Resumen de Características del Producto (SPC) autorizado para dicho producto
- se utilice para obtener mayor información acerca de la forma del producto que se autorizó.

## ALCANCE

Este SOP se aplica a todo el personal que forme parte del CCE y que participe en algún estudio clínico que requiera monitorización y que deba asumir responsabilidades relacionadas con la monitorización de un estudio.

## PERSONAL RESPONSABLE

- Los estudios que realice el CCE en los que la LSHTM actúe como Promotor requerirán que el CCE asuma las responsabilidades de monitorización que se delegaron al Investigador en Jefe en caso de que él/ella sea parte del equipo del CCE. El CCE, en representación de la LSHTM, es responsable de garantizar que los estudios se monitoricen de manera adecuada [2,3].
- El CCE debe determinar/acordar el alcance y el carácter de la monitorización para cada estudio específico.
- El CCE podrá nombrar a un "monitor", en especial cuando se requiera la monitorización del sitio.
- Los monitores deben contar con la debida capacitación además del conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar el estudio de manera adecuada. Se recomienda documentar toda capacitación, educación o experiencia de monitorización que resulte relevante. La Conferencia Internacional de Armonización y Buenas Prácticas Clínicas (BCP ICH) brinda una guía más detallada con respecto a las responsabilidades del monitor [1].

## PROCEDIMIENTO

### Plan de monitorización

Los procedimientos de monitorización que se planifiquen para determinado estudio de investigación se deben documentar claramente en un plan de monitorización (se podrán incluir los detalles en el protocolo o en un documento aparte). El plan de monitorización debe demostrar la forma en la que el CCE pretende cumplir con sus responsabilidades para garantizar que los sitios se ajusten al protocolo aprobado en la actualidad, y su(s) respectiva(s) modificación(es), la BCP y a todas las disposiciones o lineamientos aplicables.

De ser posible, el plan de monitorización incluirá:

- Las responsabilidades de las personas involucradas en la monitorización de un estudio.
- El alcance y el carácter de la monitorización (incluyendo la frecuencia de los procedimientos de monitorización, el nivel de revisión de la central/sitio y toda la documentación fuente).
- Los procedimientos para documentar las visitas de monitorización y abordar cualquier problema que pudiera surgir.

### Determinación del Alcance y el Carácter de la Monitorización

El CCE debe determinar/acordar el alcance y el carácter de la monitorización antes de dar inicio al estudio. Dicha determinación se basará en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, ciego, tamaño y puntos finales del estudio [1].

Podría ser de utilidad para el CCE llevar a cabo una evaluación de riesgos del estudio para determinar la intensidad y el enfoque de las actividades de monitorización. El procedimiento del CCE para la evaluación de riesgos se encuentra en [CCE SOP 029] y se proporcionan mayores detalles al respecto en el proyecto conjunto de MRC/DH [4, 5]. La evaluación de riesgos debe tomar en cuenta los peligros potenciales del estudio y determinar la probabilidad y el impacto de cada uno de ellos. Se debe tener cuidado de no minimizar cualquier riesgo potencial.

El proyecto conjunto de MRC/DH sugiere áreas clave a tomarse en cuenta al establecer los procedimientos de monitorización adecuados para algún estudio en particular [6]. Asimismo, se proporcionan distintos ejemplos de escenarios de estudio con enfoques de monitorización sugeridos para el riesgo en cuestión [7].

## **Tipos de monitorización**

Existe una serie de métodos distintos para llevar a cabo la monitorización de un estudio. Se podrán combinar uno o más de los métodos que se describen a continuación, dependiendo del riesgo asociado al estudio específico:

**Comités Supervisores del Estudio:** El CCE requiere que todos los estudios a su cargo tengan algún comité supervisor, incluyendo un Comité del Protocolo/Grupo de Gestión del Estudio (GGE), Comité Coordinador del Estudio (CCE) y un Comité de Monitorización de Datos (CMD).

**Monitorización central:** La información que se encuentra disponible en la oficina principal del estudio podría permitir la implementación de una monitorización central. Esto podría incluir la revisión de los datos del estudio para identificar omisiones, inconsistencias o información inválida; la verificación del consentimiento, elegibilidad o datos de evolución; la verificación de la existencia del participante; la revisión de los índices de reclutamiento, retiros y pérdidas [6, 7]. Se podrán utilizar técnicas de monitorización estadística central con el fin de comparar los datos de los distintos sitios e identificar aquellos sitios que pudieran requerir una investigación o monitorización más profunda [8].

**Monitorización del sitio:** Se podría requerir cierto grado de monitorización en el sitio a través de la cual el monitor visitará a los sitios que participen en el estudio para revisar la conducción del mismo así como la recopilación de datos. Se podrá implementar la monitorización en el sitio para una serie de objetivos, incluyendo la revisión de documentación esencial del sitio, verificación de datos fuente y capacitación en curso del personal del sitio [6]. Durante cada una de las visitas al sitio, el monitor revisará de manera continua la aceptabilidad del personal del sitio, las instalaciones y el desarrollo del estudio.

**Verificación de Datos Fuente:** Mediante el proceso de monitorización se debe garantizar que los datos informados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar a partir de los documentos fuente. Esto no implica que cada uno de los ítems de los datos registrados deba contar con el respaldo de un documento fuente o se deba verificar; sin embargo, en aquellos casos en los que existan documentos originales, los datos del estudio deben corresponder a la información contenida en tales documentos [6]. La verificación de los documentos originales también confirma la identidad y la existencia de cada uno de los participantes.

La monitorización del sitio, o incluso la monitorización central, podrá incluir la verificación de datos fuente de un porcentaje mínimo de datos del estudio, o de datos más críticos de un estudio en particular, tales como el consentimiento, la elegibilidad o los datos de puntos finales y/o eventos adversos serios. El plan de monitorización debe registrar cuáles son los documentos fuente que se encontrarán disponibles para un estudio específico, así como su ubicación y los requerimientos de SDV.

## **Informes de monitorización**

Se deben documentar las visitas de monitorización así como otros procedimientos de monitorización. Por lo general este proceso se lleva a cabo a manera de informes escritos en los que se registra la fecha de la visita, el sitio, el nombre del monitor, el nombre del investigador (u otras personas de contacto), un resumen de los puntos revisados por el monitor, y hallazgos/hechos significativos, diferencias y deficiencias, conclusiones, medidas adoptadas o por adoptarse y/o medidas para garantizar el cumplimiento [1]. Se debe establecer claramente quién se encuentra a cargo de la revisión de los informes de monitorización.

## Seguimiento de la monitorización

El proceso de monitorización podría proporcionar una retroalimentación significativa con respecto a los problemas comunes relacionados con un estudio en particular. Los resultados de la monitorización podrían ser de gran utilidad para determinar el enfoque de alguna capacitación adicional en el sitio.

Se debe establecer claramente de qué manera la retroalimentación que se obtenga a partir de los procedimientos de monitorización se proporcionará al promotor del estudio, al personal del sitio y a otros organismos relevantes.

En el caso de los Medicamentos en Investigación (IM), el CCE, en representación del promotor, también debe considerar los requisitos establecidos para notificar a la MHRA sobre cualquier incumplimiento serio [9].

De ser posible, todos los problemas o inquietudes que se deriven de las visitas de monitorización en el sitio se deben discutir a nivel local con el personal del estudio.

## REFERENCIAS

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (1996), accessible at: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>
2. Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004, Schedule 1, Part 2 (<http://www.uk-legislation.hmso.gov.uk/si/si2004/20041031.htm>)
3. "Department of Health Research Governance Framework for Health & Social Care" [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4108965.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4108965.pdf)
4. MRC/DH joint project. Workstream 4: Trial Management and Monitoring A) Clinical Trial Risk Assessment [http://www.ct-toolkit.ac.uk/\\_db/\\_documents/Trial\\_RA.pdf](http://www.ct-toolkit.ac.uk/_db/_documents/Trial_RA.pdf)
5. MRC/DH joint project. Management of a portfolio of Trials 2: Assessment of risk. [http://www.ct-toolkit.ac.uk/\\_db/\\_documents/MPTrials2.pdf](http://www.ct-toolkit.ac.uk/_db/_documents/MPTrials2.pdf)
6. MRC/DH joint project. Workstream 4: Trial Management and Monitoring C) Monitoring Procedures [http://www.ct-toolkit.ac.uk/\\_db/\\_documents/Trial\\_MP.pdf](http://www.ct-toolkit.ac.uk/_db/_documents/Trial_MP.pdf)
7. MRC/DH joint project. Trial Scenarios. [http://www.ct-toolkit.ac.uk/trial\\_scenarios.cfm](http://www.ct-toolkit.ac.uk/trial_scenarios.cfm)
8. M Buyse, SL George, S Evans, et al. for the International Society for Clinical Biostatistics. Subcommittee on Fraud. The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials. *Statist Med* 1999; 18: 3435-51.
9. MHRA Guidance for the notification of serious breaches of GCP or the trial protocol. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPractice/index.htm>