

Recolha de dados em ensaios clínicos

Introdução

Quando um ensaio clínico está a ser desenhado, é importante planear como os dados serão recolhidos e obtidos durante o ensaio.

Este artigo descreve o processo de documentar um ensaio clínico, incluindo:

- Onde os dados são registados pelo investigador
- Como os dados são recolhidos
- Como todos os documentos gerados para um estudo são compilados para possível inspeção pelas autoridades competentes nos centros do investigador e do promotor.

Tipos de dados recolhidos em ensaios clínicos

Os dados num ensaio clínico são gerados e recolhidos:

- Pelo investigador
- Pela equipa do estudo
- Diretamente pelos doentes (chamado resultados reportados pelos doentes (PROs))

Isto pode ocorrer da forma tradicional, em papel (tais como cadernos de registo de dados (CRF), diários de doentes ou questionários); ou sob a forma eletrónica, por exemplo no CRF eletrónico (eCRFs), ou utilizando instrumentos portáteis como telemóveis ou tablets para recolhar dados diretamente dos doentes (ePROs). Outro método de recolha de dados é chamado de “recolha direta de dados” (DDC). Na DDC, os dados são gerados

diretamente por dispositivos eletrónicos e introduzidos na base de dados

Caderno de registo de dados (CRF) em papel

Os CRF em papel são desenhados para dados escritos à mão. São baratos de produzir e permitem a criação de fotocópias e o envio por fax. As novas tecnologias tais como o reconhecimento ótico de caracteres (OCR) permite que computadores “leiam” os dados escritos pela equipa do centro e inseri-los automaticamente numa base de dados.

Vantagens:

- A equipa do centro pode transportar o CRF para onde quer que precisem
- A equipa do centro não precisa de se preocupar com o acesso a computadores e palavras-passe.
- Relativamente fácil de alterar caso sejam necessárias alterações durante o estudo

Desvantagens:

- Um grande volume de papel para armazenar
- Limitações de espaço e de correção no próprio formulário
- As entradas de dados incorretos não são automaticamente sinalizadas para o utilizador tal como são nos registos eletrónicos
- Uma vez que os dados são inseridos mais tarde numa base de dados, isto cria outra oportunidade para que sejam feitos erros

Cadernos de registo de dados eletrónicos (eCRFs)

Os CRF eletrónicos (eCRFs) estão a tornar-se cada vez mais populares. No entanto, são muito mais complicados de produzir

e têm que cumprir regulamentos rigorosos na Europa e nos Estados Unidos. Os programas de computador ou software devem ser validados, e cada correção feita nos dados inseridos deve ser rastreável. Devem garantir que apenas pessoas autorizadas têm acesso ao programa e aos dados. Os backups dos dados devem ser realizados periódica e automaticamente.

A utilização de eCRFs num estudo requer que todos os centros do investigador tenham acesso suficiente e fiável a computadores e à Internet. Também requer formação intensiva da equipa do centro sobre a utilização do eCRF, que muitas vezes também deve ser suportado por um help-desk.

Existem requisitos regulamentares em rigor com os quais os eCRF devem estar em conformidade:

- Na Europa: ICH GCP E-6, Secção 5.5.3¹
- Nos EUA: FDA – 21CFR Parte 11 e Orientações para a Indústria – Sistemas informatizados utilizados em ensaios clínicos²

Validação do sistema

A validação dos sistemas eletrónicos é obrigatória. Um sistema deve:

- Tem uma trilha de auditoria, o que significa que qualquer alteração deve ser gravada eletronicamente e rastreável;
- Estar protegido contra acesso não autorizado;
- Ser-lhe feito um backup periodicamente, o que significa que os dados são copiados periodicamente para um disco, servidor ou computador diferente que podem ser acedidos durante o tempo de vida do medicamento.

A Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA – Food and Drug Administration) elaborou regras muito detalhadas e exigentes, que definem as condições sob as quais

aceitam a captura eletrónica de dados.

Orientações para a indústria

Recomendam que o protocolo deve identificar quando um sistema informatizado será utilizado para criar, modificar, manter, arquivar, recuperar ou transmitir dados.

A documentação de todo o software e hardware utilizados deve ser mantida com os registos do estudo.

Vantagens

- Os erros na entrada de dados são detetados diretamente
- As verificações dos intervalos e edição minimizam erros de entrada de dados e violações ao protocolo
- Os dados estão disponíveis para o promotor imediatamente após a introdução no centro
- É possível uma resolução mais rápida de questões

Desvantagens

- Benefício apenas observado a longo prazo
- A entrada dos dados é efetuada pela equipa do centro
- Existe uma resistência residual à recolha eletrónica de dados
- Podem ocorrer problemas técnicos
- Podem surgir questões de proteção dos dados

Exemplos recolha direta de dados (DDC)

- Dados laboratoriais
- Dados do Eletrocardiograma (ECG)
- Leitura de imagens Centralizada (resultados da Imagiologia de Ressonância Magnética (IRM))
- Questionários / diários eletrónicos dos doentes

Resultados reportados pelos doentes (PROs) e PRO recolhidos eletronicamente (ePROs)

O termo Resultados Reportados pelos Doentes (PRO) é utilizado para todos os dados que são fornecidos diretamente pelos doentes. Isto inclui todos os tipos de questionários e diários. Estes podem ser registados em papel ou utilizando sistemas eletrónicos. As ferramentas técnicas que podem ser utilizadas para receber estes dados de forma eficiente, e fácil para os participantes estão a evoluir rapidamente. Se for utilizado um sistema eletrónico portátil como um tablet ou mensagens de texto (SMS), é utilizado o termo ePRO. Normalmente, estes dados eletrónicos estão sob a forma de um diário em casa do doente, ou questionários de qualidade de vida (QoL) fornecidos durante visitas ao centro.

Vantagens

Pedir aos doentes que forneçam os seus dados eletronicamente tem muitas vantagens: a qualidade dos dados é melhor, e estes sistemas permitem que a equipa do centro compreenda continuamente como estão os doentes, e se os dados são inseridos de forma fiável ou não. Com os diários em papel, isto apenas se torna óbvio na visita seguinte do doente quando levam o diário para o centro. Os ePROs também reduzem a carga de trabalho de introdução dos dados do estudo à equipa do centro.

Dados com maior qualidade:

- Os controlos automatizada da edição garantem que os dados PRO são frequentemente 100% limpos, ou seja, não existe nenhuma necessidade de limpeza grande dos dados
- O desenho de eDiary com alarmes e sensíveis ao contexto permitem uma conformidade muito maior com o protocolo
- Os dados com maior qualidade podem significar que são necessários menos doentes para um estudo

- Possibilidade de intervenção imediata quando ocorrerem problemas ou desvios
- Permite que os médicos se concentrem no tratamento dos seus doentes em vez da introdução de dados

Desvantagens

Existem também muitas desvantagens a ter em consideração ao incluir ePROs num ensaio clínico. As estatísticas mostram que os benefícios são cada vez mais dominantes, uma vez que o número de estudos com ePROs está a aumentar rapidamente.

- Maior esforço técnico e, como tal, mais caro que o papel
- Nem todos os doentes estão familiarizados com as tecnologias modernas
- Tal como com todos os instrumentos eletrónicos, podem ocorrer falhas e avarias
- Mais tempo necessário para a equipa do centro explicar a utilização do sistema aos doentes
- Têm que estar disponíveis linhas telefónicas ou redes sem fios

Envolvimento dos doentes

- Os PROs dão aos promotores uma estrutura com a qual procurar experiências da vida real dos participantes durante um ensaio.
- As avaliações da QoL incluem medidas da capacidade de um participante para realizar tarefas diárias (por exemplo, aquelas que, de outra forma podem achar difíceis) podem fornecer conclusões importantes associadas à experiência dos participantes durante um ensaio. Estes dados da vida real muitas vezes tornam-se importantes no processo de tomada de decisão quando um produto obtém uma autorização de introdução no mercado e está a ser avaliado pelos organismos de Avaliação das Tecnologias de Saúde (HTA).
- Como tal, os especialistas em doentes (organizações ou

representantes de doentes) devem estar envolvidos de modo a definir a qualidade de vida (QoL) ou outros dados dos doentes que devem ser recolhidos. Isto fornece uma oportunidade para que os doentes têm um maior papel.

Conclusões: A importância dos dados de alta qualidade

Por fim, no entanto, os dados de um ensaio clínico são recolhidos e manipulados e devem ser da melhor qualidade possível. Os critérios para dados de alta qualidade são:

- Poderem ser avaliados e analisados
- Permitirem chegar a conclusões válidas
- Serem completos e exatos
- Não precisarem de ser questionados
- Serem consistentes em todos os doentes e centros
- Estarem preenchidos em todos os campos do CRF
- Serem legíveis e fáceis de entender
- Fazerem sentido lógico
- Estarem nas unidades corretas
- Proporcionarem maior clareza em relação a experiências subjetivas

[glossary_exclude]Outros recursos

1. The European Medicines Agency has issued a reflection paper summarising what Good Clinical Practice (GCP) inspectors will accept as electronic data capture: European Medicines Agency (2010). *EMA/INS/GCP/454280/2010 Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials*. Retrieved 7 September, 2015, from <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and->

electronic-data-clinical-trials_en.pdf

2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
3. S. Food and Drug Administration (2009). *Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>
4. The Comet Initiative comprises researchers interested in the development and application of agreed standardised sets of outcomes: a 'core outcome set'. For more information, see <http://www.comet-initiative.org/about/overview> and [http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

Referências

1. International Conference on Harmonisation (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (pp. 23). Geneva: ICH. Retrieved 5 July, 2021 from https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

Anexos

A2-4.28-v1.1