

Remote Monitoring

Nicolás Palomo

Desarrollo Clínico-Roche Farma



Introducción

¿Por qué es necesario cambiar la forma en la que monitorizamos los ensayos clínicos?

1. Como una forma de reducir la complejidad del ensayo clínico.
2. Ajustar el coste del desarrollo de nuevos fármacos en un entorno de limitación de presupuesto para la investigación.
3. Las propias agencias reguladoras como la FDA, MHRA y EMEA han determinado que debido a la elevada demanda de recursos y aumento del coste es necesario encontrar formas más eficientes y diferentes al enfoque tradicional de la monitorización de los ensayos clínicos.
4. En este sentido, la monitorización basada en el riesgo puede permitir a las Cias. Farmacéuticas priorizar los recursos en función de los riesgos identificables relativos a la seguridad de los sujetos y la calidad e integridad de datos de ensayos clínicos (ICH E6)



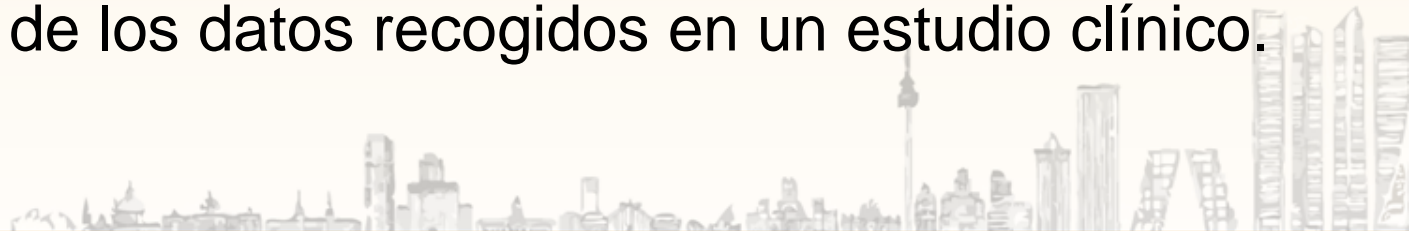
Definición de Risk Based Monitoring (RBM)

La Monitorización Basada en Riesgos (RBM) puede ser descrita de varias formas diferentes:

- Verificación de documento fuente reducida (reduced SDV),
- Monitorización “dirigida” (targeted monitoring),
- Monitorización activa (triggered monitoring)

Vs.

- Monitorización tradicional, verificación del 100% de puntos de los datos recogidos en un estudio clínico.



Definición de Risk Based Monitoring (RBM)

- Reduced SDV: Limita la cantidad de SDV a nivel de estudio, centro o sujeto.
- Targeted Monitoring: Es una forma de reducir SDV a una cantidad específica de datos.
- Triggered Monitoring: Puede definirse como la detección de un problema o cantidad de datos excepcionales que requiere SDV.

- El RBM óptimo incorpora las 3



¿Cómo se decide el cambio del modelo de monitorización?

- La FDA en 2013 elabora una Guía para la Supervisión de Investigaciones Clínicas de la industria. — proporciona un enfoque a la Monitorización Basada en Riesgos (RBM)
- Se habla de supervisión basada en riesgo como un enfoque alternativo para “la monitorización frecuente in situ y la verificación del 100% de los datos para todos los ensayos”
 - uno de estos enfoques alternativos incluye el uso de recursos remotos, la utilización del monitor, en un papel de supervisión centralizado (in-house).
 - otros enfoques implican aprovechar la tecnología como una herramienta de comunicación con los centros de investigación y como una herramienta para gestionar los riesgos a lo largo del ensayo clínico.
- Los mejores enfoques RBM implican completar una evaluación del riesgo de estudio para desarrollar un plan de monitorización que mejor se adapte al estudio.



TransCelerate



- **TransCelerate** was formed in September 2012
- **10 leading pharmaceutical companies** formed the non-profit organization BioPharma Inc. (TransCelerate)
- Focus on **accelerating the development of new medicines** – initially by identifying ways to make the clinical trial process more efficient
- For example; to develop guidance documents/template forms for the following documents: FDA1571, FDA1572 and Delegation of Authority Forms
- **Processes standardized to-date:** CV template, and GCP training

¿Cómo se define el riesgo?

- La utilidad de cualquier estrategia RBM sólo puede funcionar bien si están bien definidos los riesgos aplicables al estudio y se implementa la estrategia de gestión de riesgo apropiada. A la hora del inicio del ensayo, debe dedicarse un tiempo suficiente para evaluar el protocolo para riesgos médicos o científicos, los riesgos regulatorios y los riesgos operacionales.
- Los tipos de preguntas cuando se evalúan los riesgos médicos o científicos deben incluir:
 - ¿Es un estudio de un estudio de dispositivo o medicamento?
¿Cuál es la población de pacientes específica? ¿Cuáles son los objetivos del estudio? ¿Cuáles son los eventos adversos esperados? ¿Qué pruebas de laboratorio específicas o procedimientos deben controlarse?



¿Cómo se define el riesgo? (II)

- Los tipos de preguntas cuando evaluando los riesgos regulatorios incluyen:
 - ¿Cuáles son los plazos de presentación a la autoridad reguladora? ¿En qué países se realizará el estudio? ¿Hay algo específico en el contrato con el investigador? ¿El protocolo tiene que ser revisado por cualquier agencia reguladora?
- Pueden evaluarse los riesgos operacionales preguntando:
 - ¿Cuál es la tasa de inclusión prevista para el estudio? ¿La complejidad del protocolo? ¿Cuántos vendedores se necesitarán durante el estudio? ¿Cuáles son los plazos de estudio? ¿Cómo se realizará la formación del personal del centro sobre los procedimientos de estudio? ¿Cómo se crearán los “checks” de entrada de datos? ¿Cuáles son las variables de datos críticos para este estudio?



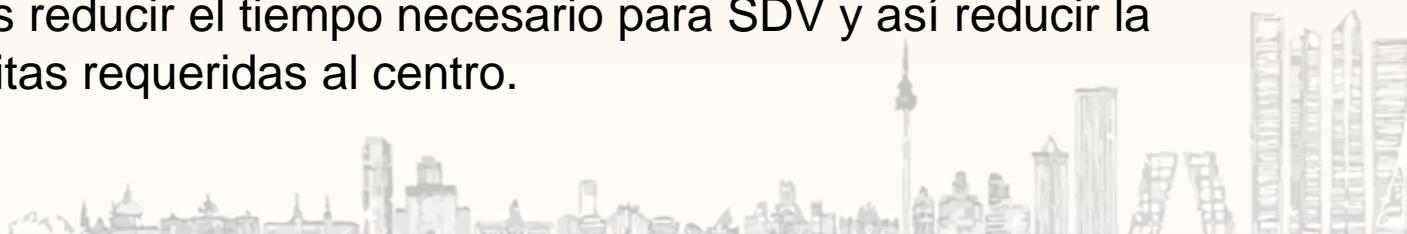
¿Cómo se define el riesgo? (y III)

- Contestar todas las preguntas anteriores permitirá crear una estrategia RBM para el estudio y plan de monitorización adecuado. Esto le ayudará a determinar las métricas que deben ser recogidas y monitorizadas durante todo el estudio para gestionar los riesgos evaluados al inicio del juicio.
- Se deben definir los umbrales por cuanto una métrica se convierte en un problema y requiere una acción.



Importancia de la tecnología

- El uso de la tecnología es importante en la implementación de la estrategia de RBM.
- Ya existen proveedores tecnológicos que ofrecen comercialmente varios sistemas informáticos de captura de datos remota y de gestión del ensayo clínico que permiten el enfoque de la monitorización basada en riesgos. Incluso los sistemas más avanzados pueden generar alertas automáticas que se pueden configurar para notificar si es necesario tomar medidas cuando existe un problema.
- Según la industria adopta estrategias RBM, los proveedores de tecnología que abastecen a la industria del ensayo clínico han comenzado a incorporar capacidades RBM a sus herramientas. Una herramienta de RDC puede ser programada específicamente para limitar al monitor la revisión (SDV) de sólo un conjunto específico de datos, tales como los datos vinculados a los objetivos de eficacia o seguridad datos relacionados. Esto puede entonces reducir el tiempo necesario para SDV y así reducir la cantidad de visitas requeridas al centro.

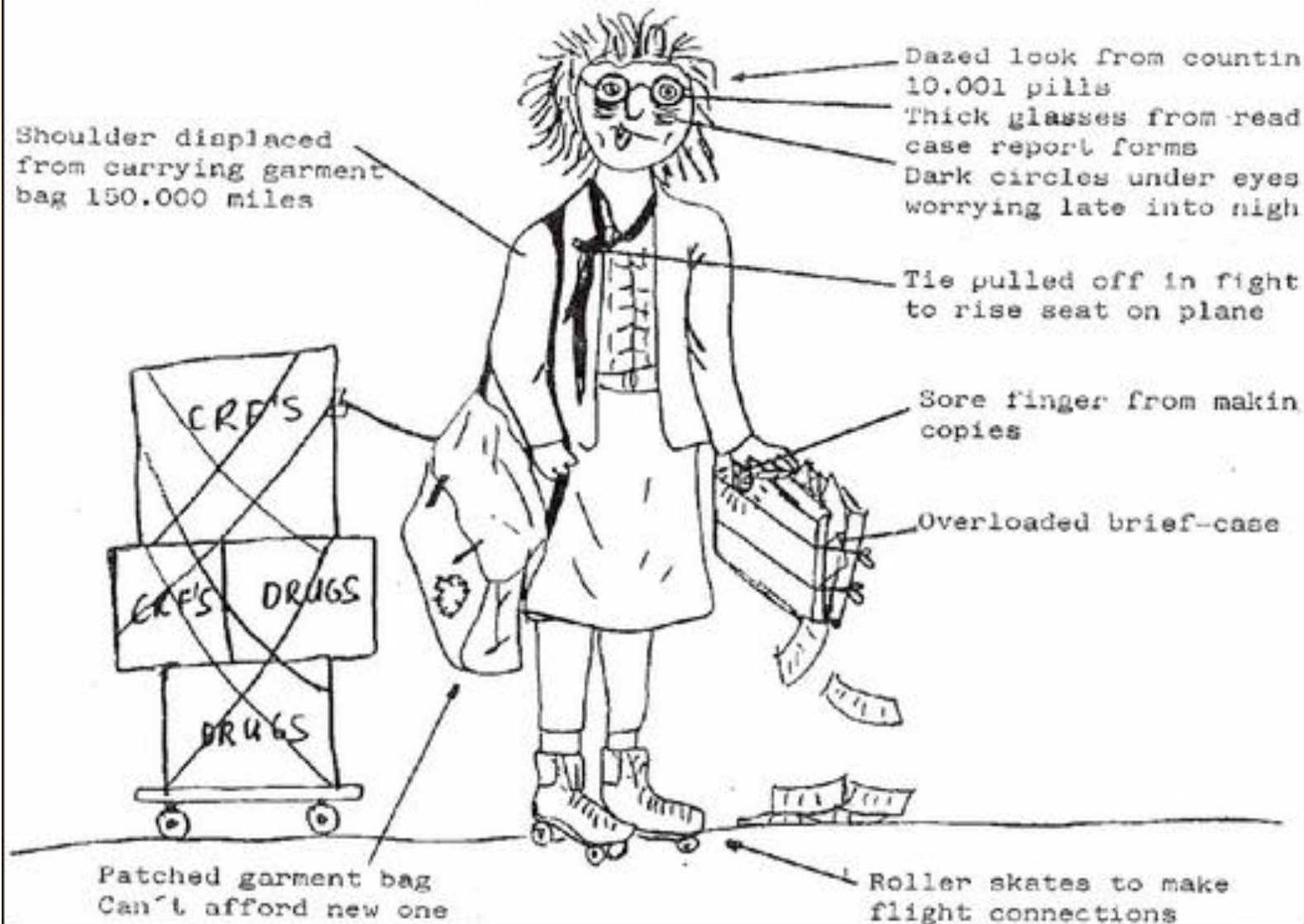


¿Y la calidad?

- Es importante utilizar un plan de monitorización de calidad para asegurar que la estrategia de supervisión basado en riesgos no dará lugar a comprometer la integridad y calidad de los datos.
- Esto incluye la creación de controles de edición robusta dentro del sistema RDC, así como constantemente viendo tendencias de los datos.
- Utilizando una función de monitor central o in-house para revisar visualizaciones de datos importantes puede reducir costes en los ensayos clínicos. Un monitor in-house es un recurso menos costoso que un CRA que viaja a los centros de investigación para completar visitas de supervisión in situ.
- No hay datos para apoyar que completar 100% SDV de todos los sujetos conduce a mejores datos de calidad en el centro. De hecho, según un artículo de Ken Getz Applied Clinical Trials (Mar 2011) señala que “el SDV es una tarea intensa detallada que es propensa a inexactitudes y errores humanos”. Dedicar mucho tiempo enfocado a la tarea de SDV desvía la atención del monitor de otras tareas posiblemente más importantes como la mejora de las relaciones con el centro, centrado en la seguridad del sujeto, y resolver sistémica del sitio relacionado con el.



HOW TO RECOGNIZE A C.R.A.:

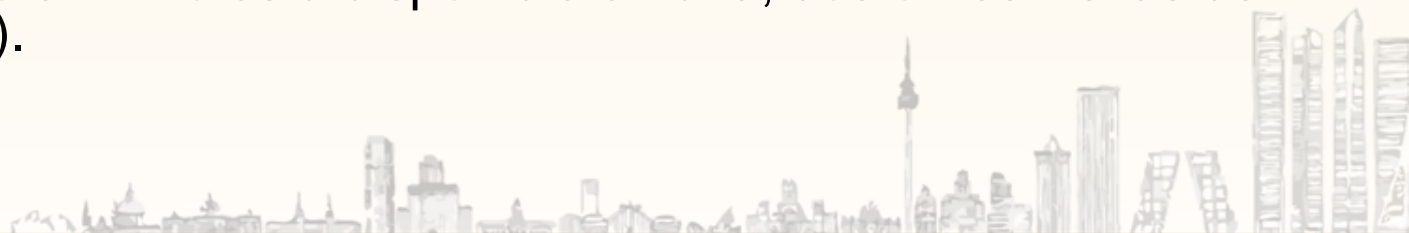


Papel del monitor

- Monitor 2.0

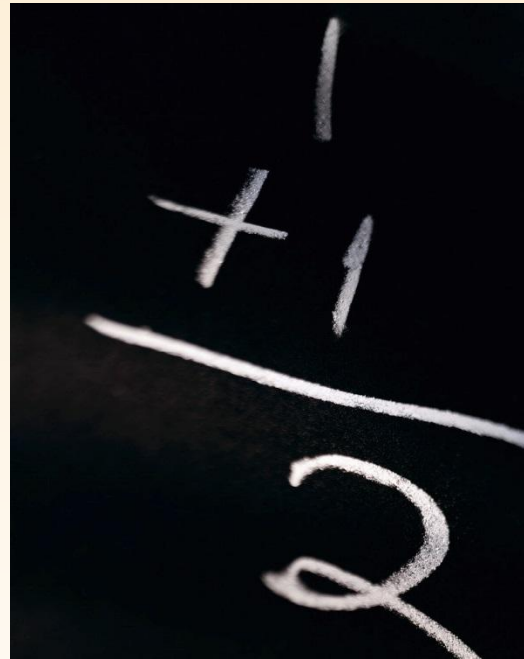
Varias de las métricas relacionadas con la evaluación de riesgos son evaluados por monitores durante sus visitas de monitorización y recogido en sus informes de monitorización (MVR). La capacidad para analizar los datos introducidos en el MVR pueden marcar cuando existe un problema en un centro en particular

Por ejemplo, determinar el nivel de implicación del Investigador Principal (PI) es una métrica importante para determinar la calidad del centro (según un estudio de centro Dana-Farber Harvard con respecto a la interacción del PI con el monitor) ***“Principal Investigators must take an active role in the monitoring process by ... meeting with the monitor...”*** si a la pregunta en el MVR sobre si el PI estaba disponible durante la visita, y dependiendo del nivel de riesgo que se determina en el comienzo del estudio, puede marcar como un problema cuando el PI no está disponible en una, dos o tres visitas de supervisión (etc.).





Y llegan los pilotos...



Remote vs. Onsite Monitoring

Remote Activities:

- Frequency defined in the TMP (e.g. monthly)
- Optimizing use of technology and tools to provide more timely feedback to site
- Essential document review and collection
- Discussions, data flow and review occurring per study timelines

On-Site Activities

- Frequency not defined in TMP
- On-Site visits are conducted according to *triggers* identified in the TMP:
 - First Patient In (FPI)
 - Urgent Issue/Risk Management – Monitors to be on-site as soon as possible to address
 - Workload-based visits scheduled according to site workload

Quality is a Shared Task

- SDV no longer initiates data review in other functions
- Data review and monitoring done in parallel during the majority of study conduct (prior to final individual patient level reviews)
- The Trial Monitoring Plan (TMP) is a component of the integrated Data Review Plan (iDRP)

New Definitions (SDV)

- Source Document Verification (**SDV**) now means ONLY **Transcription checks**.
 - Is the source adequate?
 - Does data field “A” in **source** match data field “A” in the **CRF**?
- SDV will be conducted on a random sampling of data and increased to address issues or risks

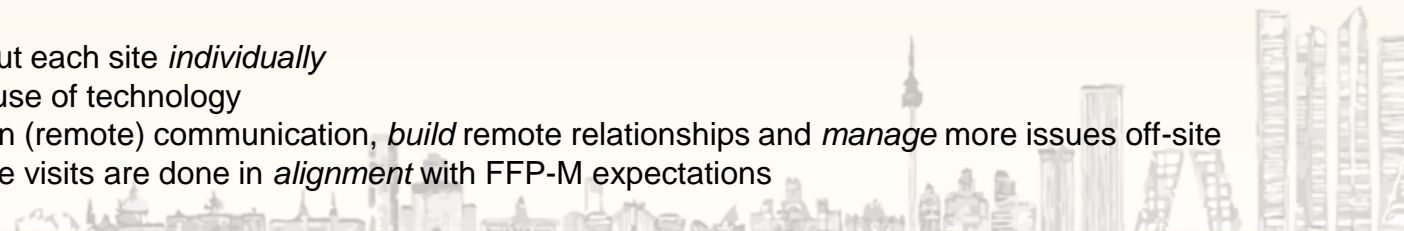
New Definition (Compliance Checks)

- Compliance is done for **all patients** to check for adherence to the **protocol and requirements for CRF completion**.

If transcription is done accurately, compliance errors would be evident in both the source and CRF. Thus the monitor can check critical variables through the review of the CRF or Source documents.

Adaptive Skills

- Think about each site *individually*
- *Optimize* use of technology
- *Improve* on (remote) communication, *build* remote relationships and *manage* more issues off-site
- Ensure site visits are done in *alignment* with FFP-M expectations



FFP-M ...benefits for you

Scheduled Remote
Site Contact

Single Point
of Contact

Support when/
how you need it

Focused
remote visits

More accessibility to assistance with
issues and queries



Partnered Monitoring Model

“The partnering of specialized monitoring teams”



Conclusiones

- Para ejecutar de forma exitosa los ensayos clínicos en el entorno actual de aumento de los recursos y los coste de monitorización, la industria debe evolucionar para incorporar nuevas formas de abordar los procesos de monitorización.
- Las agencias reguladoras ya han adoptado de buena gana nuevas ideas tales como la monitorización basada en riesgos (RBM) mientras todavía pueda asegurarse que la seguridad del paciente es bien gestionada y calidad y la integridad de los datos no está comprometida.
- Una visión estratégica mediante el cambio de paradigma de la monitorización desde un modelo tradicional hacia otro que se aproveche las nuevas tecnologías para gestionar el riesgo, dará como resultado un tiempo más corto para acceder al mercado, reducir los costes de monitorización y concentrarse en tareas de valor añadidas.
- Cuando se hace bien, RBM se convierte en la mejor manera de supervisar los ensayos clínicos.

