CONSISTENCIA DE DATOS EN ESTUDIOS CLÍNICO

Dra. Bettina Müller
Oncóloga Médica
Instituto Nacional del Cáncer
Directora Ejecutiva
GOCCHI

GOCCHI
Grupo Oncologico Cooperativo Chileno de Investigacion
Chilean Cooperative Group for Oncologic Research

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER
CHILE

Definiciones

Consistencia: Consistencia interna, indicador indirecto de la fiabilidad de una investigación. (www.wikipedia.org)

Sinónimos: solidez, coherencia

Estudio clínico: Investigación cuyo objeto es el ser humano

"[…] a clinical trial is any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes.

Interventions include but are not restricted to drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiological procedures, devices, behavioural treatments, process-of-care changes, preventive care, etc." (http://www.who.int/topics/clinical_trials/en/)

Conceptos Data Management Estudios Clínicos: Datos Fuente

“All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies)”

Ref.: ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1)

Conceptos Data Management Estudios Clínicos: Documentos Fuente

“Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial).”

Ref.: ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1)

Conceptos Data Management Estudios Clínicos Formulario de Reporte de Casos (Case Report Form)

“A printed, optical, or electronic document designed to record all of the protocol required information to be reported to the sponsor on each trial subject.”

Ref.: ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1)

Comparación Ficha Clínica vs CRF

Ficha clínica	CRF
Registros tienen la finalidad de documentar la información relevante para la actividad clínica	Registros tiene la finalidad de capturar los datos relevantes para la investigación
Poco estandarizado	Estandarizado
No anonimizado	Anonimizado
Acceso limitado	Acceso abierto
Objetivo clínico y médico legal	Sirve como base de datos para generar los data sets para el análisis

Marco legal ficha clínica

- Artículo 12.- La ficha clínica es el instrumento obligatorio en el que se registra el conjunto de antecedentes relativos a las diferentes áreas relacionadas con la salud de las personas, […]
- […] asegurando oportuno acceso, conservación y confidencialidad de los datos, así como la autenticidad de su contenido y de los cambios efectuados en ella.
- Toda la información que surja, […], será considerada como dato sensible […].

Ref.:Ref.: LEY NÚM. 20.584. REGULA LOS DERECHOS Y DEBERES QUE TIENEN LAS PERSONAS EN RELACIÓN CON ACCIONES VINCULADAS A SU ATENCIÓN EN SALUD

Marco legal ficha clínica

- Artículo 13.- […] el prestador será responsable de la reserva de su contenido. […]
- Los terceros que no estén directamente relacionados con la atención de salud de la persona no tendrán acceso a la información contenida en la respectiva ficha clínica. […].

Ref.:Ref.: LEY NÚM. 20.584. REGULA LOS DERECHOS Y DEBERES QUE TIENEN LAS PERSONAS EN RELACIÓN CON ACCIONES VINCULADAS A SU ATENCIÓN EN SALUD

Marco legal CRF

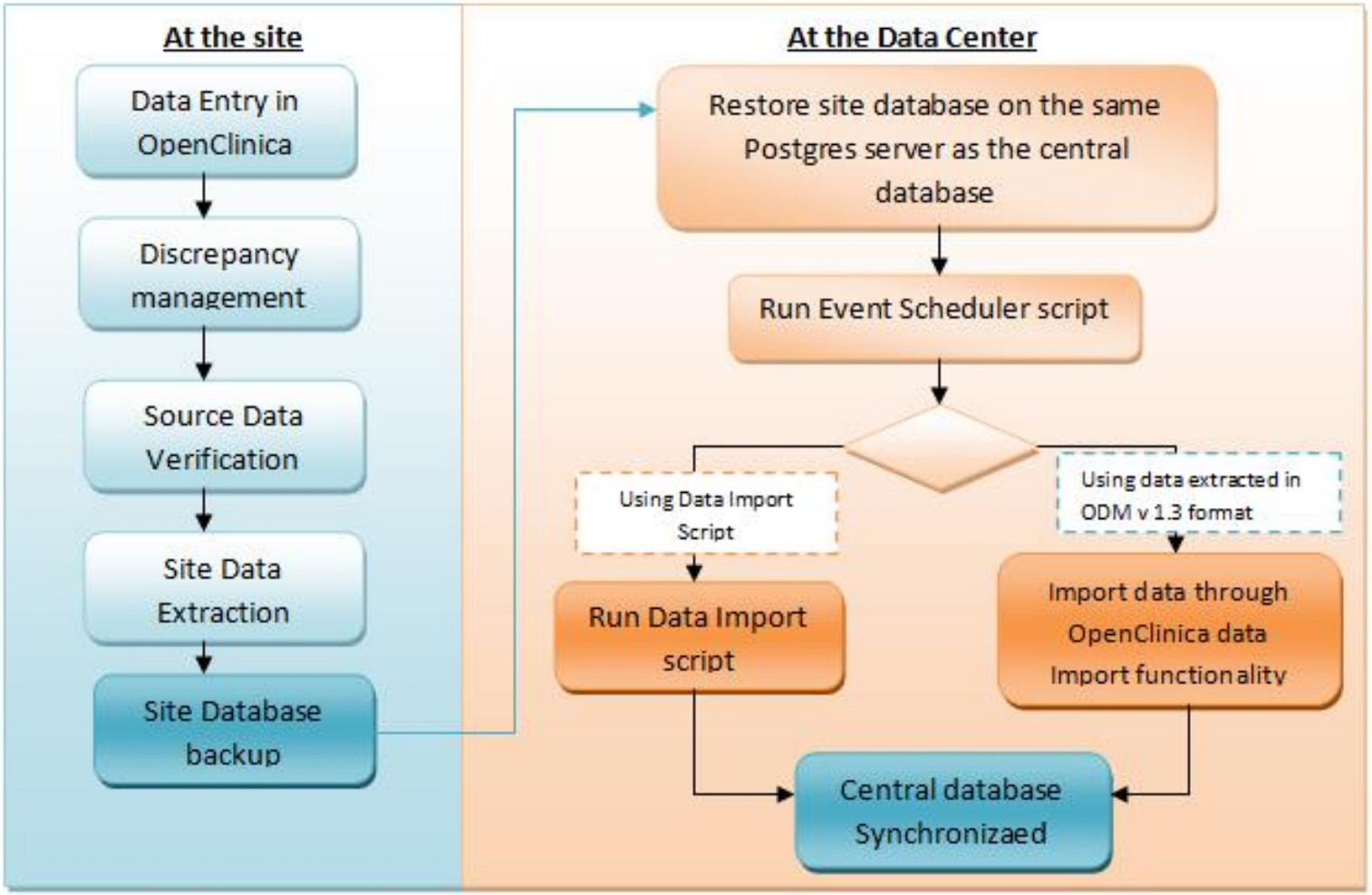
- 4.9 Records and Reports
- 4.9.1 The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.
- 4.9.2 Data reported on the CRF, that are derived from source documents, should be consistent with the source documents or the discrepancies should be explained.

Marco legal CRF

- 4.9.3 Any change or correction to a CRF should be dated, initialed, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e. an audit trail should be maintained); […]

- The investigator should retain records of the changes and corrections.

Flujo de datos en investigación clínica



http://blog.openclinica.com/category/standards-systems-integration/

Requisitos Datos Fuente

- A tribuible
- L egible
- C ontemporáneo
- O riginal
- E xacto

Ref.: 1999 FDA Guidance

Diseño Documento Fuente

- Se pueden diseñar hojas de trabajo (“worksheets”) para asegurar que se documenten los datos requeridos (ejemplo: checklist de elegibilidad)
- Si se deben incluir en la ficha clínica (ejemplo: seguimientos) requieren la autorización por parte de la institución

Requisitos CRF

- Deben capturar los datos requeridos para la investigación
- Constituye el primer paso de la traducción de un protocolo de investigación en datos analizables

Diseño CRF

- Un buen diseño de CRF asegurará que se capturen los datos que requiera el protocolo para poder cumplir los objetivos de éste

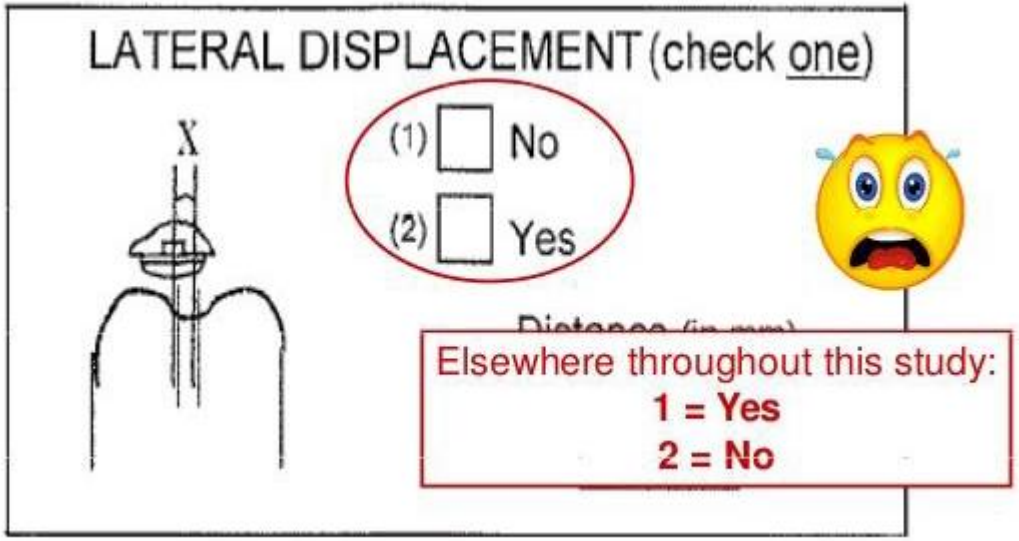
Consideraciones para un buen diseño de CRF

- Desarrollo acorde al protocolo
- Considerar los datos que se requieren para los objetivos planteados
- Incluir a todos los participantes en el desarrollo (investigador, estadístico, data manager, monitor clínico, etc.)

Lo que se debe evitar al diseñar un CRF

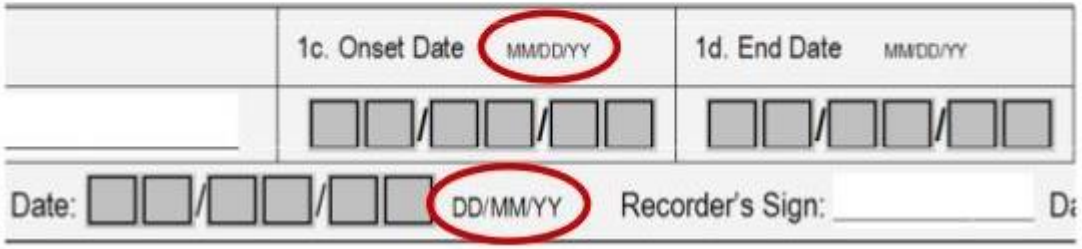
- Recolectar datos que no se analizarán
- Recolectar datos redundantes
- Ambigüedad en la interpretación de los campos
- Diseño poco claro, inductor a error
- Falta de consideración de las necesidades de los que trabajarán los datos

Evitar inductores de error



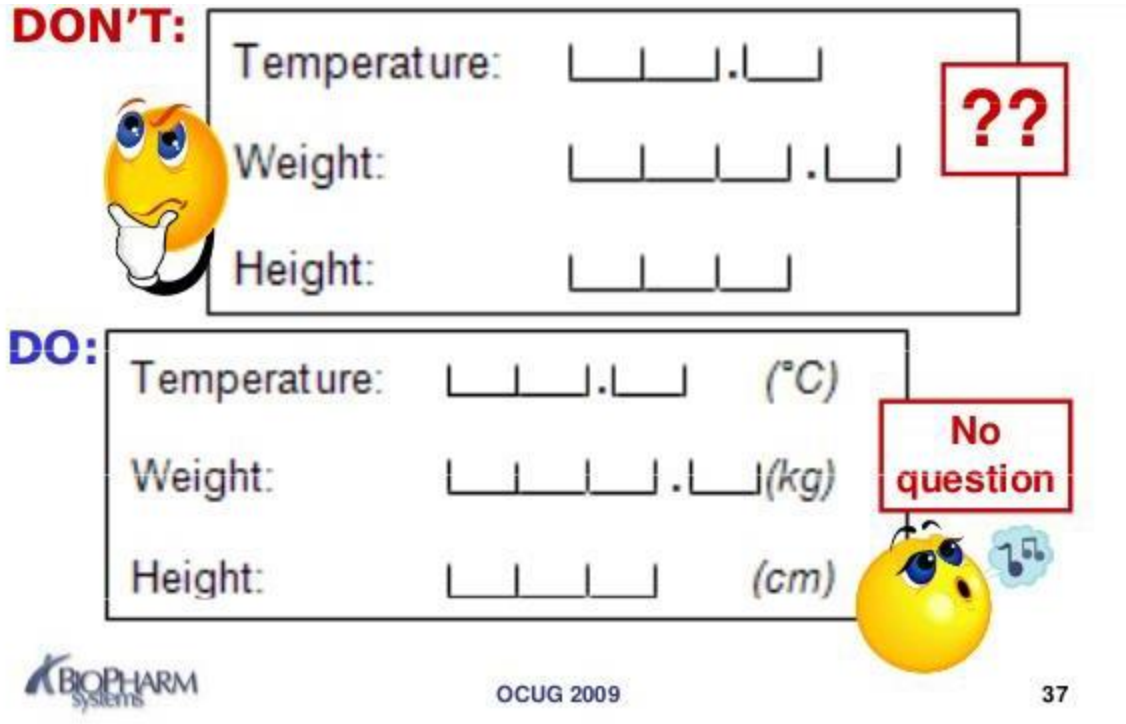
- Consistent format throughout study
  - U.S. vs European vs Standard

DON'T:



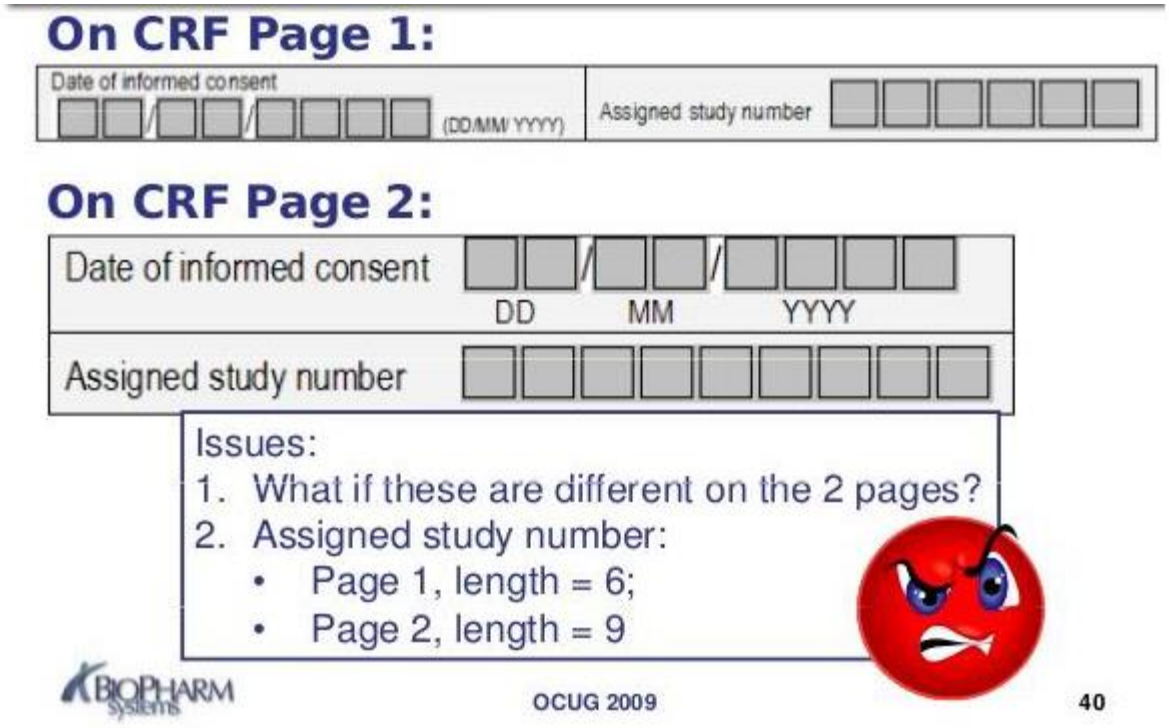
Ref.: Lori Tholkes Venable & Jane Hamilton
14th Annual OCUG Conference 2009

Evitar ambigüedad



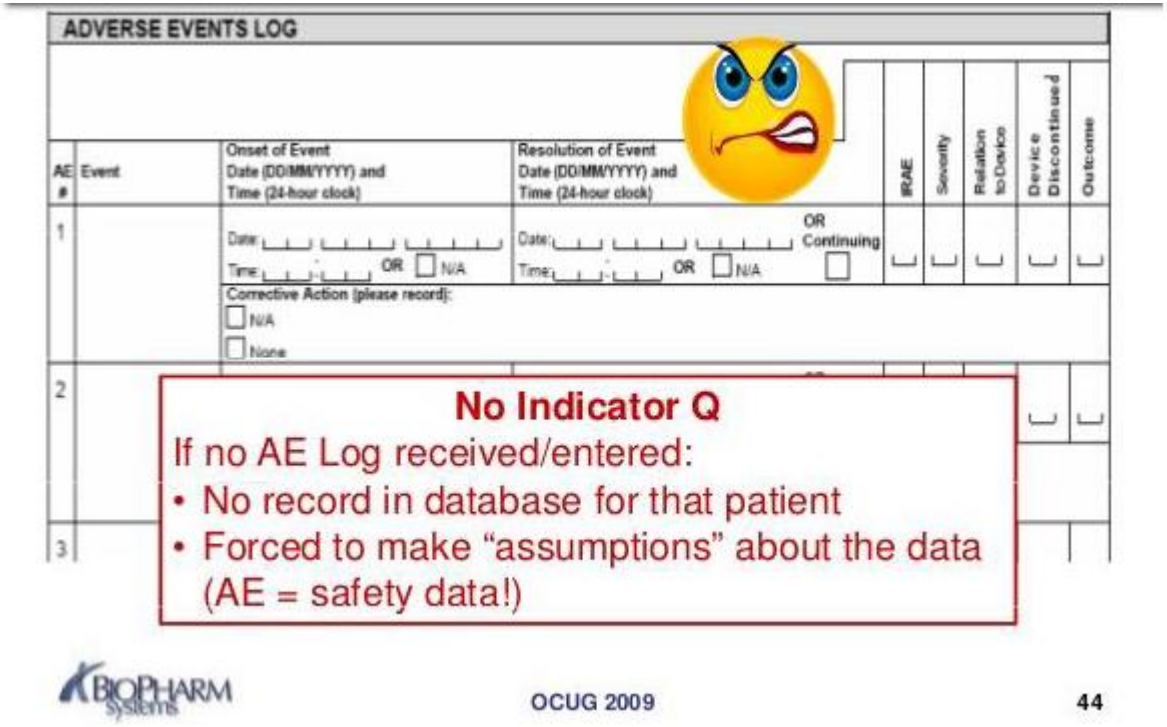
Ref.: Lori Tholkes Venable & Jane Hamilton
14th Annual OCUG Conference 2009

Evitar inductores de error



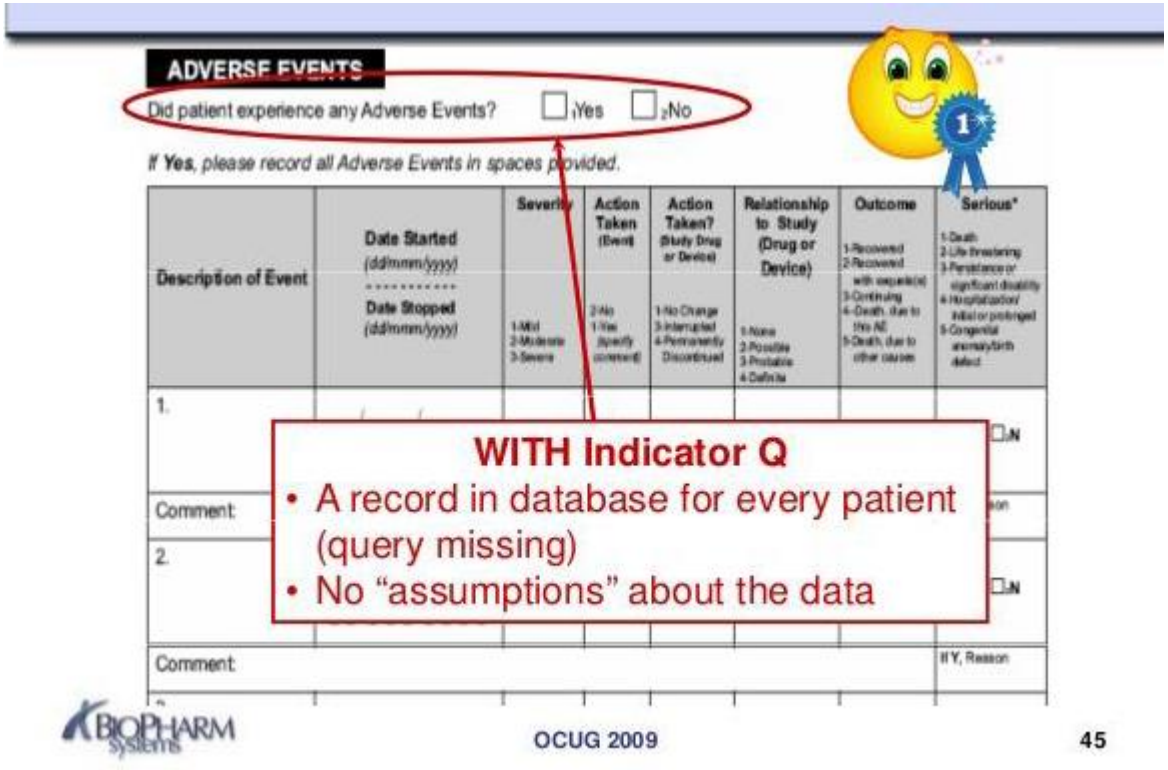
Ref.: Lori Tholkes Venable & Jane Hamilton
14th Annual OCUG Conference 2009

Evitar tener que presumir datos



Ref.: Lori Tholkes Venable & Jane Hamilton
14th Annual OCUG Conference 2009

En blanco # No



Ref.: Lori Tholkes Venable & Jane Hamilton
14th Annual OCUG Conference 2009

Evitar recolectar información irrelevante para la base de datos

Evitar recolectar información irrelevante para la base de datos

INCLUSION CRITERIA

Does the subject meet ALL of the inclusion criteria? ☐ 1 Yes ☐ 2 No

If NO:

Inclusion Criteria Number: ___

Protocol Deviation requested? ☐ 1 Yes ☐ 2 No

Protocol Deviation approved? ☐ 1 Yes ☐ 2 No

If YES, Date of Approval: ___ Day ___ Month ___ Year

This is the data you REALLY care about – for the CRF and the database!

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Measuring the Quality of Observational Study Data in an International HIV Research Network

Stephany N. Duda[1]*, Bryan E. Shepherd[2], Cynthia S. Gadd[1], Daniel R. Masys[1], Catherine C. McGowan[3]

1 Department of Biomedical Informatics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, United States of America, 2 Department of Biostatistics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, United States of America, 3 Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, United States of America

- Auditoría de datos de base de datos de red de investigadores en SIDA en LA que registra prospectivamente datos de pacientes con HIV/SIDA
- Se analizaron 7 centros en Argentina, Brasil, Chile, Haiti, Honduras, Mexico y Peru
- Se consideró error si: dato en base de datos # dato en documento fuente, dato faltante, dato sin dato fuente
- Errores menores no fueron considerados en análisis

Todos los centros tuvieron algún tipo de datos con errores de > 10%

Table 3. Total number of audited variables and percentage of erroneous data by data type during initial audits at seven sites[a].

	Audit Sites[b]														All	
	8/11	%err	9/11	%err	5/11	%err	10/11	%err	7/11	%err	1/11	%err	3/11	%err	*N*	%err
Variables																
Gender	29	0%	23	0%	17	0%	27	0%	27	0%	35	0%	26	0%	184	0%
Birth date	29	7%	23	9%	17	0%	27	19%	27	0%	35	0%	26	0%	184	5%
Weight	29	31%	37	41%	55	11%	26	38%	27	93%	268	1%	45	2%	487	14%
Weight date	29	21%	37	30%	55	15%	26	38%	27	100%	268	0%	45	9%	487	14%
Laboratory data																
CD4	29	14%	33	21%	31	6%	96	13%	132	5%	134	1%	88	5%	543	7%
CD4 date	29	21%	33	27%	31	10%	96	16%	132	17%	134	1%	88	8%	543	12%
Viral load[c]	29	7%	26	42%	0	–	57	25%	120	7%	112	1%	84	4%	428	9%
Viral load date[c]	29	17%	26	42%	0	–	57	28%	119	13%	112	0%	84	7%	427	12%
Antiretroviral regimen data																
Regimen	46	11%	54	26%	23	13%	38	21%	49	22%	67	7%	47	19%	324	17%
Start date	46	28%	54	56%	23	13%	38	32%	49	39%	67	12%	47	26%	324	30%
Stop date	30	27%	54	50%	7	29%	38	29%	49	33%	67	10%	47	38%	292	30%
All	354	17%	400	34%	259	10%	526	21%	758	20%	1299	2%	627	10%	4223	14%

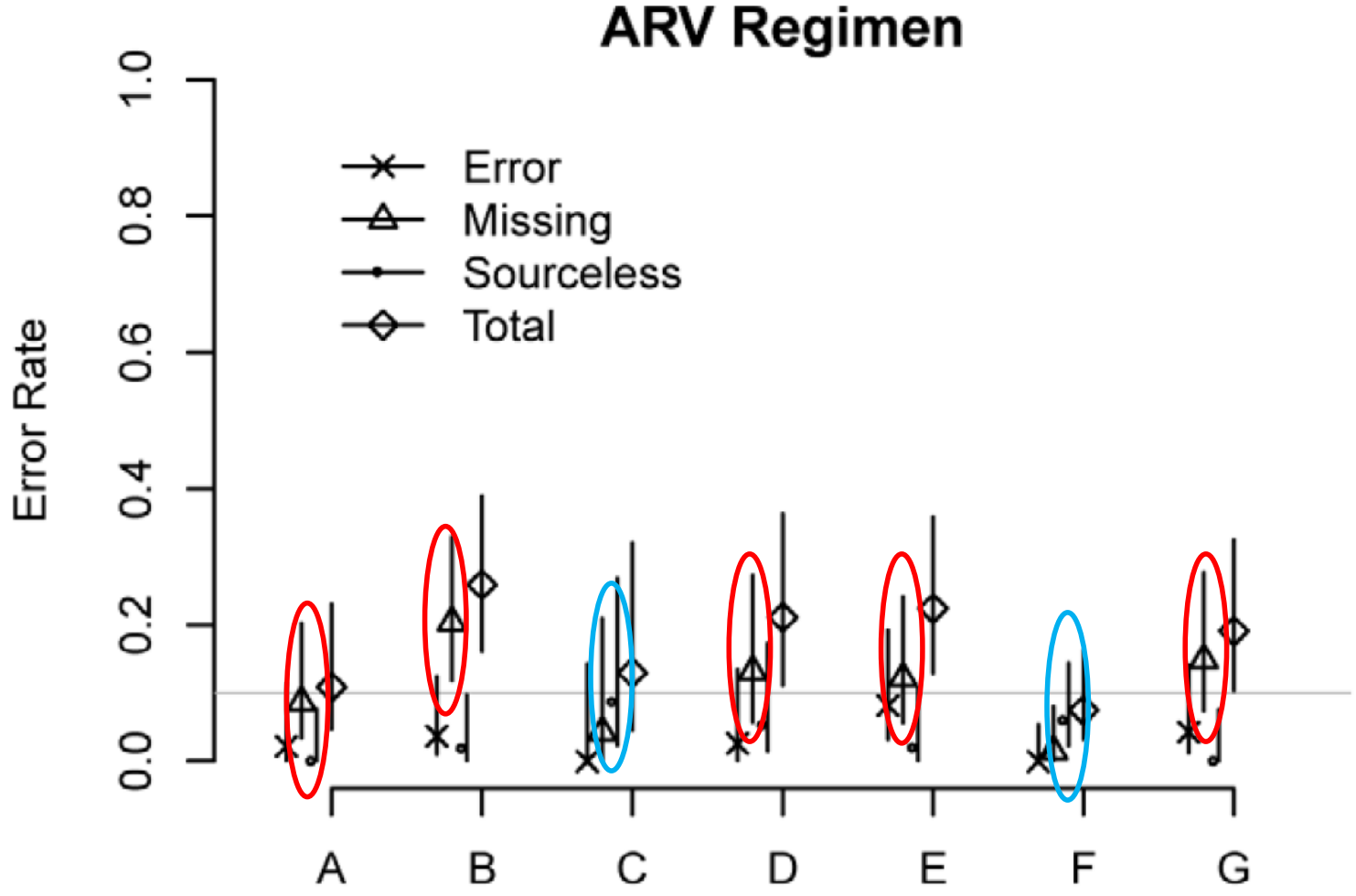


Figure 1. Error rates by error type for antiretroviral regimens. The chart shows the rates of overall, incorrect, missing, and sourceless data errors and their 95% confidence intervals for antiretroviral (ARV) regimens. The horizontal line represents error rates of 10%.
doi:10.1371/journal.pone.0033908.g001

Causas de inconsistencia y medidas recomendadas

- Forma de registrar/mantener datos en la FC
- *Usar formatos para las visitas médicas para evitar datos faltantes. Mantener archivos de documentos fuente*
- Forma de extraer los datos a los CRFs (entrenamiento de personal)
- *Estandarizar la extracción de datos a CRFs y el entrenamiento para los data entry (ej.: fecha del laboratorio = fecha de toma de muestra # fecha de informe; peso: 56,6 = 57 kg # 56 kg)*
- Forma de extraer datos a base de datos
- *Revisar nivel de exactitud requerida para la base de datos y manejar cuando la información disponible es solo parcial (ej.: fechas)*

Impacto de auditoría

Table 4. Variable counts and error rates by data category during initial and follow-up audits at a single site.

	Initial Site Audit		Follow-up Site Audit	
	N	%err	*N*	%err
Variables				
Gender	23	0%	26	0%
Birth date	23	9%	26	8%
Weight	37	41%	42	26%
Weight date	37	30%	42	21%
Laboratory data				
CD4	33	21%	35	6%
CD4 date	33	27%	35	6%
Viral load	26	42%	32	16%
Viral load date	26	42%	32	13%
Antiretroviral regimen data				
Regimen	54	26%	65	12%
Start date	54	56%	64	23%
Stop date	54	50%	64	33%
All	400	34%	463	17%

doi:10.1371/journal.pone.0033908.t004

Trabajo Práctico

Cada uno recibe la fotocopia de hoja de un documento fuente ficticia y un CRF

Por favor completen el CRF en base a la información registrada en el documento fuente

Grupo 1:

- FCE (hoja en blanco - Investigador) – CRF Estudio 1
- FCE (hoja en blanco – Médico no Investigador) – CRF Estudio 1

Grupo 2:

- FCE (hoja en blanco – Investigador) – CRF Estudio 2
- FCE (formato – Investigador) – CRF Estudio 2

Discusión