Plano de monitoria: por que ele precisa ser proporcional ao risco do estudo?

No início de outubro de 2026, a Anvisa publicou a Nota Técnica nº 74/2026, que estabelece o plano de implementação dos guias ICH E8(R1) e ICH E6(R3) no Brasil. O cronograma prevê a atualização dos guias de inspeção de Boas Práticas Clínicas até julho de 2027 e define que, a partir de 1º de agosto de 2027, a Agência passará a se basear nas novas versões para conduzir suas inspeções (ANVISA, 2026a). Pouco antes, o Relatório de Métricas de Inspeções de BPC 2024-2025 havia registrado 136 achados em 11 inspeções concluídas, dos quais 31 foram classificados como críticos e 62 como maiores. Entre os achados críticos e maiores relacionados a procedimentos do patrocinador ou da ORPC, aparecem, de forma explícita, plano de monitoria inadequado ou descumprimento do plano, ausência de relatórios de visitas de monitoria e desvios importantes não identificados pelo monitor (ANVISA, 2026b). O plano de monitoria, portanto, não é apenas um documento operacional: é um ponto que a Anvisa já examina em suas inspeções e que ganhará ainda mais peso com a adoção do E6(R3).

A monitoria é uma das atividades centrais para assegurar que um ensaio clínico seja conduzido de acordo com o protocolo, as Boas Práticas Clínicas e os requisitos regulatórios aplicáveis. Entretanto, isso não significa que todos os estudos devam ser monitorados da mesma forma ou com a mesma intensidade. A estratégia de monitoria deve considerar as características específicas de cada protocolo e, principalmente, os riscos capazes de comprometer a segurança dos participantes e a confiabilidade dos resultados.

Essa abordagem está alinhada ao conceito contemporâneo de gestão da qualidade baseada em risco. O ICH E6(R3) estabelece que os processos e controles empregados em um ensaio clínico devem ser proporcionais à importância dos riscos identificados, especialmente aqueles relacionados aos direitos, à segurança e ao bem-estar dos participantes e à confiabilidade dos resultados. Da mesma forma, o ICH E8(R1) recomenda que, já no planejamento do estudo, sejam identificados os chamados fatores críticos para a qualidade, isto é, aspectos cuja falha poderia comprometer de maneira relevante a proteção dos participantes ou a interpretação dos resultados (ICH, 2021; ICH, 2025).

Nesse contexto, o plano de monitoria não deve ser entendido simplesmente como um cronograma de visitas aos centros. Ele é o documento que traduz a avaliação de risco do estudo em uma estratégia operacional de supervisão. De acordo com o ICH E6(R3), o plano deve ser adaptado aos riscos potenciais relacionados à segurança, à qualidade dos dados e à

confiabilidade dos resultados, descrevendo a estratégia, os métodos, as responsabilidades e as ferramentas utilizadas para a monitoria. A orientação também enfatiza que o foco deve estar nos aspectos críticos para a qualidade, particularmente nos processos relacionados à segurança dos participantes e aos principais desfechos do estudo.

A proporcionalidade, portanto, não se resume a reduzir a monitoria em estudos considerados de menor risco. Significa direcionar os controles para onde eles têm maior capacidade de prevenir, detectar ou corrigir problemas relevantes. A extensão e a natureza da monitoria podem variar conforme fatores como complexidade do protocolo, características da população, conhecimento prévio sobre o produto investigacional, perfil de segurança conhecido, desenho do estudo, cegamento, número de participantes, natureza dos desfechos e criticidade dos dados coletados. O E6(R3) indica que esses fatores devem orientar a intensidade e a frequência das atividades de monitoria.

Um estudo de fase 1, envolvendo uma intervenção ainda pouco caracterizada e procedimentos complexos, por exemplo, pode justificar controles mais intensos sobre critérios de elegibilidade, administração do produto investigacional, eventos adversos e outros processos relacionados à segurança. Já um estudo envolvendo uma intervenção com perfil amplamente conhecido pode permitir uma estratégia diferente, sem que isso represente menor compromisso com a qualidade. O elemento determinante não é simplesmente a fase do estudo ou o número de participantes, mas a avaliação integrada da probabilidade de ocorrência de um problema, da possibilidade de detectá-lo e de seu potencial impacto sobre os participantes e os resultados.

Essa avaliação também influencia como a monitoria será realizada. A estratégia pode combinar monitoria presencial, remota e centralizada, de acordo com as características do estudo e os riscos identificados. A análise centralizada de dados, por exemplo, pode permitir a identificação de tendências, dados ausentes, valores discrepantes, baixa variabilidade inesperada ou padrões de desvios entre centros. Na prática, essa análise costuma se apoiar em indicadores-chave de risco (*key risk indicators*, KRIs), como taxa de desvios, tempo de entrada de dados, volume de queries ou frequência de eventos adversos por centro, e em limites de tolerância predefinidos para parâmetros críticos, conceito já presente no E6(R2) e mantido no E6(R3). Quando um indicador ultrapassa o limite estabelecido, a informação deve orientar atividades direcionadas de monitoria e, quando necessário, justificar a intensificação da supervisão em determinado centro ou processo.

A abordagem baseada em risco também modifica a lógica da verificação de dados. Nesse ponto, é útil distinguir a verificação de dados-fonte (*source data verification*, SDV), que confere a correspondência entre documento-fonte e CRF, da revisão de dados-fonte (*source data review*, SDR), que avalia a qualidade da documentação, a aderência ao protocolo e a condução dos processos críticos no centro. A qualidade de um estudo não depende da verificação indiscriminada de todos os dados coletados, mas da capacidade de assegurar que dados e processos críticos sejam adequadamente controlados. O foco deve estar direcionado àquilo que pode alterar a avaliação de segurança, comprometer os desfechos relevantes ou prejudicar a confiabilidade das conclusões. A FDA segue a mesma lógica ao recomendar estratégias de monitoria baseadas em risco, direcionando os recursos para os aspectos do estudo mais importantes para a proteção dos participantes e para a qualidade dos dados (FDA, 2023).

A evidência disponível sustenta essa direção, ainda que com limitações. Uma revisão sistemática da Cochrane concluiu, com certeza moderada, que a monitoria baseada em risco não é inferior à monitoria presencial extensiva na detecção de achados críticos ou maiores (risco relativo de 1,03; IC de 95%: 0,81 a 1,33), enquanto a monitoria presencial extensiva consumiu até 3,4 vezes mais recursos, segundo estimativa de baixa certeza. Os próprios autores ressaltam que o volume e a qualidade dos estudos comparativos ainda são limitados (KLATTE et al., 2021). Os achados de inspeção da Anvisa ajudam a mostrar por que a escolha do que verificar importa: a subcategoria de achado crítico mais frequente nos centros foi a concordância entre dados-fonte, CRF e relatório, e o relatório registra, ainda, inconsistências entre documento-fonte e CRF em páginas já bloqueadas para análise e dados de CRF alterados após a análise pelo patrocinador (ANVISA, 2026b). O relatório não atribui essas falhas à estratégia de monitoria adotada nos estudos, mas elas recaem justamente sobre o tipo de dado que um plano orientado pela criticidade deveria priorizar, independentemente do percentual de verificação definido.

Outro aspecto essencial é que o plano de monitoria não deve ser fixo. A avaliação inicial de risco fornece a base para o planejamento, mas novas informações podem surgir durante a condução do ensaio. Aumento de desvios de protocolo, dificuldades recorrentes na obtenção do consentimento, inconsistências nos dados, problemas relacionados ao produto investigacional ou padrões inesperados de segurança podem exigir mudanças na estratégia inicialmente definida. O ICH E6(R3) prevê expressamente que a frequência e as atividades de monitoria sejam ajustadas à medida que novos conhecimentos sejam obtidos durante o estudo.

No Brasil, a realização de ensaios clínicos com medicamentos destinados a subsidiar registro é disciplinada pela RDC nº 945/2024 (ANVISA, 2024). A Lei nº 14.874/2024 conferiu base legal às inspeções de BPC em centros, patrocinadores e ORPCs (art. 58, § 4º) e estabeleceu que o descumprimento das normas de BPC constitui infração sanitária (art. 60) (BRASIL, 2024). A referência de BPC atualmente utilizada pela Anvisa nas inspeções é o ICH E6(R2), implementado pela Agência em 2019 (ANVISA, 2026b). A monitoria baseada em risco, contudo, não é uma exigência futura: o E6(R2) já orientava o patrocinador a desenvolver uma abordagem sistemática, priorizada e baseada em risco para a monitoria e a elaborar um plano específico para proteger os participantes e a integridade dos dados, com ênfase em dados e processos críticos (ICH, 2016, seções 5.18.3 e 5.18.7). O E6(R3) aprofunda essa lógica, e a Nota Técnica nº 74/2026 organiza a transição: os relatórios das inspeções realizadas em 2027 passarão a referenciar tanto o E6(R2) quanto o E6(R3); os Guias nº 35/2020 e nº 36/2020 serão atualizados e a implementação está prevista para 1º de agosto de 2027, sem impedimento de que os envolvidos com pesquisa clínica adotem as novas diretrizes antes dessa data (ANVISA, 2026a).

Os achados de inspeção também indicam onde os planos costumam falhar. Do lado do patrocinador e da ORPC, os problemas vão de planos inadequados à falta de aderência ao plano aprovado e à ausência de registros que comprovem a supervisão realizada (ANVISA, 2026b). Como a responsabilidade pelo plano permanece com o patrocinador, mesmo quando as atividades são delegadas a uma ORPC, convém que ele documente, no mínimo, a avaliação de risco que o fundamenta; os dados e processos críticos; a justificativa para a combinação de métodos presenciais remotos e centralizados; os indicadores e limites que acionam intervenções; os critérios de escalonamento e a periodicidade de revisão. Do lado do centro, a monitoria baseada em risco não reduz a responsabilidade pela qualidade dos dados; ao contrário, exige controles próprios. A própria Anvisa recomenda que os centros mantenham fluxos para identificar desvios e não reportem ao CEP apenas aqueles detectados pelos monitores, uma vez que a verificação de dados pode ser amostral (ANVISA, 2026b).

Dessa forma, um plano de monitoria proporcional ao risco não representa flexibilização dos padrões de qualidade, mas uma utilização mais racional e tecnicamente justificada dos mecanismos de controle. A monitoria baseada em risco desloca o foco de uma abordagem predominantemente quantitativa, centrada no número de visitas, na quantidade de documentos revisados ou no percentual de dados verificados, para uma abordagem orientada pela criticidade. Um plano de monitoria bem construído deve ser capaz de responder não apenas

quanto será monitorado, mas, principalmente, o que será monitorado, por quê, de que forma e em quais circunstâncias será necessário intervir.

Com a implementação do E6(R3) prevista para agosto de 2027, este é o momento de revisar planos e procedimentos. A Invitare apoia patrocinadores e ORPCs na avaliação de risco de protocolos e na elaboração ou revisão de planos de monitoria e apoia centros de pesquisa na estruturação de controles internos de qualidade e na preparação para inspeções de Boas Práticas Clínicas. Entre em contato para conversar sobre o seu estudo.

#PesquisaClínica #MonitoriaClínica #PlanoDeMonitoria #MonitoriaBaseadaEmRisco #GestãoDeRiscos #BoasPráticasClínicas #QualidadeEmPesquisaClínica #EnsaiosClínicos

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024. Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando à posterior concessão de registro de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Nota Técnica nº 74/2026/SEI/COPEC/DIRE2/ANVISA: plano de implementação do Guia ICH E8(R1) sobre considerações gerais para estudos clínicos e Guia ICH E6(R3), princípios e Anexo 1, sobre Boas Práticas Clínicas (BPC). Processo nº 25351.941297/2019-24. Brasília: Anvisa, 2026a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC). Relatório de métricas de inspeções de BPC 2024-2025. Brasília: Anvisa, 2026b.

BRASIL. Lei nº 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 maio 2024.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). E6(R2): Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. Geneva: ICH, 2016.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). E8(R1): General Considerations for Clinical Studies. Geneva: ICH, 2021.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice: Principles and Annex 1. Geneva: ICH, 2025.

KLATTE, K. et al. Monitoring strategies for clinical intervention studies. Cochrane Database of Systematic Reviews, Londres, n. 12, art. MR000051, 2021.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations: Questions and Answers. Guidance for Industry. Silver Spring: FDA, 2023.

Este material foi elaborado pelo Departamento Técnico-Científico da Invitare

Dúvidas ou sugestões? Entre em contato conosco!

(11) 99124-3090 / (11) 99911-5560

lidiane@invitare.com.br

lousana@invitare.com.br