

**VÂNIA SOFIA
DE SOUSA
SOARES**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR
GESTÃO DE PROJETO EM UNIDADE DE ENSAIO
DE FASE I**



**Universidade de
Aveiro**
Ano 2021



NOVA MEDICAL
SCHOOL



**VÂNIA SOFIA DE
SOUSA SOARES**

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR GESTÃO DE PROJETO EM UNIDADE DE ENSAIO DE FASE I

Relatório de estágio curricular apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica, realizado sob a orientação científica da Doutora Teresa Catarina Páscoa Madeira, Investigadora Auxiliar da Nova Medical School da Universidade Nova de Lisboa.

Dedico este trabalho a todos aqueles que acreditaram e caminharam
junto de mim.

o júri

Presidente	Professora Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro, Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro
Arguente principal	Doutora Lúcia Maria Amaral Domingues, Técnica Superior, Nova Medical School da Universidade Nova de Lisboa
orientador	Doutora Teresa Catarina Páscoa Madeira, Investigadora Auxiliar, Nova Medical School da Universidade Nova de Lisboa

Agradecimentos

À BlueClinical, em especial ao Professor Luis Almeida, Doutora Susana Brandão, Doutora Cristina Lopes e Doutora Gisela Rocha, por me receberem na Gestão do Projeto com o mesmo carinho que sempre me recebem.

À Cecília Miranda pela compreensão, disponibilidade e todos os ensinamentos ao longo deste estágio.

À Professora Catarina Madeira, pela ajuda na elaboração deste relatório e pela força que me deu em termina-lo. Obrigada por ser tão eficiente!

À equipa da Gestão do Projeto, à Márcia Silva, Ana João Fernandes e Tiago Costa pela dedicação, simpatia e partilha de conhecimentos.

Ao Manuel Azevedo, pelo incentivo, confiança e apoio na realização deste Mestrado.

Ao meu Marido, Filipe Soares por ser o meu suporte, o meu apoio incondicional.

À minha família, aos meus pais, por todo o tempo que estive ausente.

Aos colegas do MEGIC pela companhia, disponibilidade e apoio ao longo do Mestrado.

palavras-chave

Investigação Clínica; Ensaio Clínico; Unidade de Fase I; Gestão do Projeto; Gestor do Projeto;

resumo

O presente relatório destaca a importância da Investigação Clínica, promovendo o conhecimento e a inovação para disseminação de novos saberes.

Relata o estágio realizado na BlueClinical, no departamento de Gestão de Projeto na Unidade de Fase I, que decorreu no ano letivo 2020/2021.

Foi elaborada uma abordagem aos Ensaios Clínicos de Fase I e ao papel crucial da Gestão do Projeto no sucesso dos mesmos.

Dos vários objetivos de aprendizagem, destaca-se a aquisição de competências na área da Gestão do Projeto e o desenvolvimento de soft skills.

Este Estágio Curricular permitiu aplicar e aprofundar conhecimentos de Investigação Clínica bem como o desenvolvimento de competências no planeamento das atividades do Projeto, ferramentas de gestão documental e informática, e, requisitos de operacionalização de Ensaios de Fase I.

Por este motivo, esta oportunidade constituirá uma ferramenta essencial na evolução do percurso profissional.

keywords

Clinical Research; Clinical Trial; Phase I Unit;
Project Management; Project Manager;

Abstract

This report highlights the importance of Clinical Research, promoting knowledge and innovation for the dissemination of new knowledge. It reports the internship held at BlueClinical, in the Project Management department in the Phase I Unit, which took place in the academic year 2020/2021.

An approach was developed to the Phase I Clinical Trials and the crucial role of Project Management in their success.

Of the various learning objectives, the acquisition of skills in the area of Project Management and the development of soft skills stand out.

This Curricular Internship allowed to apply and deepen knowledge of Clinical Research as well as the development of skills in planning the activities of the Project, document management and computer tools, and operationalization requirements of Phase I Clinical Trials.

For this reason, this opportunity will be an essential tool in the evolution of the professional path.

Lista de Abreviaturas

ADaM - *Analysis Data Model*

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

COV - *Close Out visit*

CPM - *Critical Path Method*

CRC - *Clinical Research Coordinator*

CRO - *Contract Research Organization*

CRP - *Clinical Research Partnership*

CTD – *Common Technical Document*

CV - *Curriculum Vitae*

eCRF- *Electronic Case Report Form*

EMA - *European Medicine Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

GCP - *Good Clinical Practices*

I&D - Investigação e Desenvolvimento

ICH - *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

IMP - *Investigational Medicinal Product*

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

MAD - *Multiple Ascending Dose*

MeDRA- *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MHRA - *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*

OMS - *Organização Mundial da Saúde*

PERT- *Program Evaluation and Review Technique*

R&D - *Research and Development*

RNEC – Registo Nacional de Estudos Clínicos

SAD - *Single Ascending Dose*

SAE - *Serious Adverse Event*

SAP - *Statistical Analysis Plan*

SDTM - *Study Data Tabulation Model*

SIV - *Site Initiation Visit*

SOP - *Stander Operation Procedures*

TFL - *Tables, Figures and Listings*

TMF - *Trial Master File*

UE - *União Europeia*

WBS - *Work breakdown Structure*

WHO - *World Organization Health*

Índice de Figuras

Figura 1- Pirâmide da medicina baseada em evidência	6
Figura 2- Fases de desenvolvimento da Investigação	10
Figura 3- Processo de determinação da dose inicial para ensaios de entrada no Homem (FIH)	11
Figura 4- Correlação entre os tipos de estudo e as fases de desenvolvimento clínico	12
Figura 5 - I&D pipeline 2001-2020	19
Figura 6- Novas moléculas em desenvolvimento por fases dos Ensaios Clínicos desde 2007 até 2021.....	19
Figura 7- Ensaio Clínicos no Mundo	20
Figura 8- Número de Pedidos de Autorização de Ensaios por Fases de Ensaio em Portugal	20
Figura 9- Ensaios Clínicos e o tipo de medicamento experimental em teste em Portugal	21
Figura 10- Ensaio Clínicos comerciais vs não comerciais	22
Figura 11- Ensaios Clínicos Fase I, II, III, IV em Portugal.....	25
Figura 12- Pastas administrativas de submissão.....	33
Figura 13- Triângulo Gestão do Projeto	36
Figura 14- Os 5 grupos do Processo da Gestão do Projeto	37
Figura 15- As interações do Gestor de Projeto de Ensaio Clínico	39
Figura 16- Impacto do Gestor de Projeto nos Ensaios Clínicos.....	40
Figura 17- Modelo de Francis et al	42
Figura 18- Processo de Ensaio Clínico de Fase I da BlueClinical	44
Figura 19 - Ensaios Clínicos Fase I em Portugal	81
Figura 20- Ensaios Clínicos Fase I em Portugal	81

Índice de tabelas

Tabela 1- Diferenças entre as Fases Clínicas	14
Tabela 2- <i>Guidelines</i> Internacionais e Nacionais de Ensaio Clínicos de Fase I .	18
Tabela 3- Principais diferenças entre uma unidade Fase I <i>early phase</i> e uma unidade de Fase II-IV	30
Tabela 4 - Documentos de Submissão do Ensaio Clínico à CEIC e INFARMED	34
Tabela 5- Exemplo de Métricas de Performance de Centro de Ensaio	41
Tabela 6- Marketing e Ensaio Clínicos	42
Tabela 7 - <i>Guidelines</i> Internacionais e Nacionais	79

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM	2
1.2 CARACTERIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO DE ACOLHIMENTO	2
1.2.1 BLUECLINICAL - INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO EM SAÚDE LDA.....	2
2. ESTADO DE ARTE	4
2.1 PROCESSO DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO	4
2.1.1 TIPOS E FASES DE ENSAIOS CLÍNICOS	7
2.1.2 DIFERENÇAS ENTRE AS FASES CLÍNICAS.....	14
2.2 ENSAIOS CLÍNICOS DE FASE I	15
2.2.1 <i>GUIDELINES</i> NACIONAIS E INTERNACIONAIS EM ENSAIOS DE FASE I	17
2.2.2 <i>OVERVIEW</i> DOS ENSAIOS DE FASE I SUBMETIDOS EM PORTUGAL.....	18
2.2.3. BASES DE DADOS DE REGISTO DE ENSAIO CLÍNICO	22
2.2.4. SUBMISSÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS DA FASE I.....	26
2.2.4.1. REQUISITOS DE OPERACIONALIZAÇÃO DE UM ENSAIO DE FASE I.....	26
2.2.4.2. ENTIDADES PARA SUBMISSÃO DO ENSAIO CLÍNICO FASE I.....	32
2.2.4.3. DOCUMENTOS ESSENCIAIS NO PROCESSO DE SUBMISSÃO	33
2.3. GESTÃO DO PROJETO EM ENSAIOS CLÍNICOS	36
3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO	43
3.1. PLANO DE ATIVIDADES PROGRAMADO.....	43
3.2. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	44
3.3 OPORTUNIDADES DE FORMAÇÃO.....	61
4. DESVIOS DO PLANO DE ATIVIDADES	64
5. DISCUSSÃO	64

6. CONCLUSÃO	68
7. BIBLIOGRAFIA	70
8. ANEXOS	76
8.1. ANEXO I - PLANO DE ATIVIDADES	76
8.2. ANEXO II - LEGISLAÇÃO INTERNACIONAL E NACIONAL	79
8.3 ANEXO III - RESULTADOS DE PESQUISA DE BASES DE DADOS.....	81

1. Introdução

Este relatório surge no âmbito do estágio curricular inserido no programa do Mestrado de Gestão em Investigação Clínica. Foi escolhida a realização do estágio pelo contacto com os vários *Stakeholders* que a Investigação Clínica envolve, pela oportunidade de desenvolver competências técnicas e não técnicas.

A eleição do local de estágio foi o departamento de Gestão do Projeto da Unidade de Fase I na empresa BlueClinical, pelo grande interesse e curiosidade na área da Gestão, e por se tratar de uma empresa em expansão, diferenciada em Ensaios Clínicos de Fase I, no Mercado Português.

O estágio curricular teve a duração de 534 horas, sob orientação da Doutora Catarina Madeira, Investigadora Auxiliar da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa, da Dr.^a Gisela Rocha, *Head of Phase I Project Management* da BlueClinical e da Dr.^a Cecília Miranda, *Phase I Project Manager* da BlueClinical.

Ao longo do relatório é feita uma exposição do contexto da Investigação Clínica e o seu desenvolvimento, retratando os Ensaios Clínicos de Fase I numa abordagem minuciosa, posteriormente, é destacado o papel da Gestão do Projeto e relatadas as atividades desenvolvidas enquanto *Phase I Project Manager*.

Procura-se impulsionar aqueles que sentem necessidade de se aproximarem da Investigação Clínica para se fazer mais, melhor e mais rápido.

1.1 Objetivos de Aprendizagem

- Adquirir competências na área da Gestão do Projeto, nomeadamente na gestão de tempo, qualidade e custos;
- Compreender e interagir com os diferentes *Stakeholders* enquanto Gestora de Projeto;
- Coordenar a preparação de documentos para a submissão de ensaios em colaboração com o Promotor e os Departamentos internos;
- Adquirir competências em ferramentas de Gestão;
- Avaliar os riscos associados ao Projeto;
- Desenvolver documentos inerentes ao Projeto;
- Aperfeiçoar competências de comunicação oral e escrita;
- Desenvolver relações interpessoais e de trabalho em equipa;
- Desenvolvimento de *soft skills*, como pensamento crítico e resolução de conflitos;

1.2 Caracterização da Instituição de Acolhimento

1.2.1 BlueClinical - Investigação e Desenvolvimento em Saúde Lda.

A BlueClinical é uma *Contract Research Organization* (CRO), uma empresa privada, Portuguesa, sediada no Porto, e com atividade dedicada à consultadoria, planeamento, realização e condução de Ensaios de Investigação Clínica.

Dispõem de três unidades de negócio independentes¹:

- *R&D* – Investigação e Desenvolvimento
 - Serviços de consultadoria a empresas, algumas delas *Start-up*, em Medicina Translacional, na área do medicamento relativamente ao seu desenvolvimento clínico, como o aconselhamento científico e regulamentar, a preparação da Brochura do Investigador e o Dossier do Medicamento Experimental;
 - Serviços de *CRO* no apoio às atividades da condução de Ensaios Clínicos.

- Fase I – Centro de Farmacologia Clínica
 - Centro de ensaio com condições adequadas á realização de Ensaio Clínicos de Fase I em voluntários saudáveis e estudos de provas de conceito em populações de doentes selecionadas.
- *Clinical Research Partnership (CRP)* - Centros de Investigação Clínica
 - Gestão e produção de atividades da Investigação Clínica, em doze Instituições de Saúde de Portugal, com a presença efetiva de Coordenador de Investigação Clínica (*CRC, Clinical Research Coordinator*) de forma contínua no apoio aos Investigadores Clínicos.

A Unidade de Farmacologia Clínica encontra-se localizada no Hospital da Prelada e tem a lotação máxima de 61 camas. A sua localização estratégica permite o acesso a cuidados diferenciados, isto é, apoio em emergência médica.

Esta Unidade tem uma larga experiência em realização de Ensaio de Bioequivalência e Biodisponibilidade em voluntários saudáveis e populações especiais, seguindo as recomendações da *European Medicine Agency (EMA)* e *Food and Drug Administration (FDA)*.

Realiza também ensaios do tipo *First in human* (entrada no Homem a primeira vez), estudos de Dose Múltipla Ascendente (*MAD, Multiple Ascendent Dose*, em inglês), estudos de Dose Única Ascendente (*SAD, single Ascendent Dose*, em inglês), interações com fármacos e efeito da comida.

Inspecionada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) e FDA com sucesso, a BlueClinical segue uma política centrada na Qualidade e dispõem de um conjunto de Valores¹ pelos quais se posiciona no mercado para conquistar metas:

- **Competência:** Experiência e Qualificações dos seus colaboradores;
- **Integridade:** Elevação máxima de padrões éticos;
- **Consistência:** Conduta transparente;

- **Conformidade:** Dados fidedignos em cumprimento com a Legislação em vigor aplicada à condução clínica - Boas Práticas Clínicas (*GCP, Good Clinical Practices* em inglês), Procedimentos Operacionais Normalizados (SOP, *Standard Operations Procedures*, no Inglês);
- **Pensamento Positivo:** Capacidade para ultrapassar desafios;
- **Inovação:** oportunidades de inovação inteligente tendo como objetivo criar valor;
- **Motivação:** manter relações de confiança com motivação para fazer e melhorar o trabalho;
- **Orientação para o cliente:** Foco na satisfação dos clientes e no cumprimento dos objetivos com qualidade, no tempo e orçamento previstos.

2. Estado de Arte

2.1 Processo de Investigação e Desenvolvimento

A Investigação Clínica é fundamental para o desenvolvimento, conhecimento e inovação em saúde, considerada como a base para uma boa prática clínica, de forma a que sejam proporcionados os melhores *outcomes* na saúde das populações.

A Investigação tem um amplo campo de ação. É definida de acordo com a Lei de Investigação Clínica Portuguesa 21/2014 de 16 de Abril de 2014, como “*todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde*”².

Os estudos clínicos envolvem estudos com seres humanos voluntários, com objetivo de aumentar o conhecimento médico³.

Não obstante, os estudos podem ser divididos em investigação primária ou secundária⁴. A investigação primária trata dados de estudos originais publicados e a investigação secundária resulta de dados dos estudos primários, que a partir

deles conseguimos proceder a metanálises, artigos de revisão e revisões sistemáticas da literatura.

A Investigação primária é dividida em três grandes áreas ⁴:

- Investigação médica básica

A Investigação médica básica refere-se aos estudos laboratoriais com animais ou humanos, isto é, experiências com animais, estudos em células, genéticos, bioquímicos e fisiológicos.

- Estudos epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos produzem dados, informação e conhecimento acerca da frequência, distribuição e fatores que determinam a saúde e a doença, e as suas consequências, nas populações⁵.

- Estudos Clínicos

Os estudos clínicos são os que irei abordar com maior profundidade. Estes dividem-se em estudos intervencionais ou experimentais e, estudos não intervencionais ou observacionais⁴.

Os estudos observacionais não envolvem a intervenção ativa do investigador e deste modo limitam-se a observar⁶. Os investigadores recolhem de grupos informação clínica, *outcomes* e agrupam de acordo com as mesmas características. Posteriormente fazem comparações ao longo do tempo⁷. Neste tipo de estudos, o diagnóstico, tratamento e monitorização é realizado de acordo com a prática clínica. Os estudos observacionais podem ser subdivididos em estudos de coorte, caso-controlo, estudos transversais, e estudos ecológicos. Dos estudos observacionais os que têm maior valor científico são os três primeiros (coorte pela semelhança a um desenho experimental, seguido dos caso-controlo e transversais) sendo que os ecológicos não contribuem de forma evidente para uma relação causa-efeito, no entanto, tem importância na consistência do conhecimento⁸ (Figura 1) .

Os estudos de intervenção indicam-nos uma intervenção ativa na população ou sujeito⁶. São definidos de acordo com a lei de investigação como “todos aqueles que preconizam uma alteração, influência ou programação dos cuidados de saúde dos comportamentos ou dos conhecimentos dos participantes ou cuidadores, com a finalidade de descobrir ou verificar efeitos na saúde²”.

Os estudos de intervenção incluem: Ensaios Clínicos, estudos com dispositivos médicos, estudos com técnicas cirúrgicas, uso de transfusão, terapia celular, exposição a quimioterapia, estudos clínicos de produtos cosméticos e de higiene corporal, participação em sessões de educação, entre outros.

Os estudos experimentais constituem o *Gold Standard* científico quando pretendemos estudar a relação causa-efeito⁸. O investigador ao recorrer à aleatorização e à ocultação ou dupla ocultação do estudo, produz maior evidência científica e menor enviesamento (Figura 1).

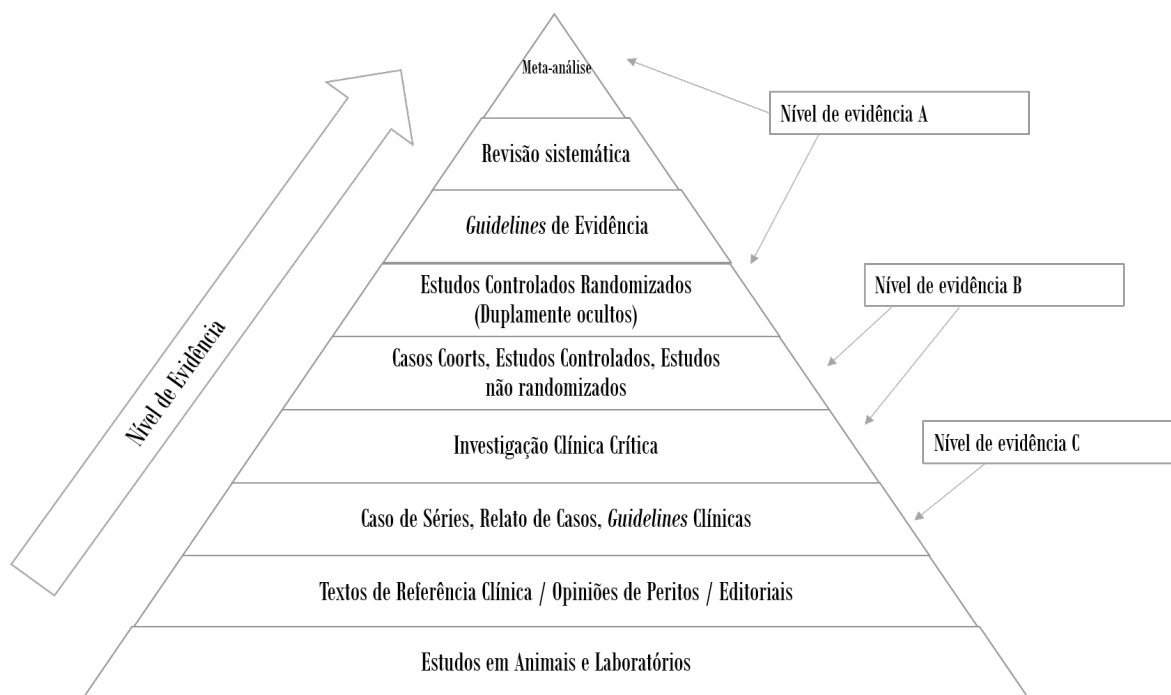


Figura 1- Pirâmide da medicina baseada em evidência, baseado em 9.

Os estudos clínicos podem ser da iniciativa do investigador ou da indústria. Os estudos da indústria nem sempre vão de encontro às questões que os

investigadores necessitam na prática clínica. Assim, os estudos da iniciativa do investigador respondem a questões que lhes permitem decidir pela melhor evidência no apoio à decisão clínica. Intitulada medicina baseada em evidência, origina *guidelines* da prática clínica, conduzindo a melhores *outcomes*, elevando a qualidade de vida dos doentes.

Os Ensaio Clínicos são considerados instrumentos de determinação do benefício e risco de intervenções terapêuticas, sendo fundamentais para a prática clínica¹⁰. O termo Ensaio Clínic refere-se a qualquer investigação conduzida no ser humano com a finalidade de verificar efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia ².

Não obstante, os estudos observacionais têm também um contributo importante na investigação científica, uma vez que, o uso de seres humanos nem sempre é eticamente aceitável. De acordo com *Emanuel et al.* existem sete princípios pelos quais todos os Ensaio Clínicos devem cumprir: Valor, Validade científica, Consentimento Informado, Rácio risco/benefício favorável, Revisão independente, Seleção justa dos participantes e Respeito pelos participantes¹¹.

Os Ensaio Clínicos apresentam-se como um processo moroso, caro, burocrático e altamente regulamentado, no entanto, expressam um valor inquestionável ao permitirem o acesso precoce a novos medicamentos, melhorando a saúde das populações.

2.1.1 Tipos e Fases de Ensaio Clínicos

Numa fase muito inicial o investigador desenvolve a questão de investigação que quer ver respondida e as respetivas hipóteses.

O desenho do estudo é decidido e deve ter-se atenção especial ao planeamento do mesmo no que respeita a escolha de população, seleção da amostra, o tipo de variáveis, colheita e análise de dados, de modo a garantir a validade do estudo⁸.

Podemos encontrar os seguintes tipos de desenhos de estudo em Ensaios Clínicos:

- **Ensaios Clínicos controlados não randomizados:** Neste tipo de ensaio, o Investigador coloca os participantes nos grupos de tratamento ou de controlo.
- **Ensaios Clínicos controlados randomizados:** Através de técnicas aleatórias, os participantes são distribuídos ao acaso por dois ou mais grupos de tratamento.
 - **Ensaios em paralelo:** O grupo de tratamento pode ser comparado com um ou mais grupos de controlo, sendo em paralelo quando há o acompanhamento em paralelo dos grupos¹².
 - **Ensaios Cruzados:** Na primeira fase os participantes são randomizados para grupos de intervenção e controlo e numa segunda fase há inversão da sequência, fazendo com que todos os participantes recebem intervenção e controlo em tempos diferentes¹².
- **Ocultação nos Ensaios Clínicos Randomizados**
 - **Ensaios sem ocultação:** estudo em que tanto o investigador como o participante sabem qual a medicação que está a ser administrada.
 - **Ensaios Simples:** estudo em que o investigador sabe que tratamento o participante está a receber, mas o participante não tem acesso a essa informação.

- **Ensaio Duplamente Cegos:** estudo em que nem o participante nem o investigador sabem qual o tratamento que o participante está a receber.
- **Ensaio Triplamente Cegos:** Nem o investigador, nem o participante nem a pessoa que vai tratar os dados sabe qual é o grupo de controlo e o experimental.

➤ **Ensaio de Superioridade, Não-Inferioridade ou Equivalência** ¹³,

Falamos de ensaio de superioridade quando num estudo comparativo o objetivo é o de superioridade, isto é, quando queremos demonstrar a superioridade de um tratamento experimental em relação a um placebo ou tratamento *standard*.

Os ensaio de não-inferioridade dizem respeito aqueles em que o objetivo é mostrar que a eficácia do medicamento experimental não é inferior à do tratamento já existente.

Os ensaio de equivalência quando pretendemos demonstrar que determinado produto é equivalente ao outro, isto é, contêm a mesma substância ativa, forma farmacêutica e na mesma dose, diferindo um do outro dentro de uma taxa de um intervalo de confiança aceitável por *Guidelines*, tornando-os similares.

Para que um medicamento experimental entre no mercado, os Promotores têm de provar às Autoridades de Saúde que o medicamento é seguro, têm qualidade e eficácia comprovada em Humanos.

A figura 2 ilustra o processo da Investigação Clínica na descoberta de um novo medicamento, desde a sua conceção/ideia, molécula numa fase precoce até ao resultado, isto é, Medicamento de uso Humano com fins terapêuticos utilizado na prática clínica.



Figura 2- Fases de desenvolvimento da Investigação, baseado em ¹⁴

➤ Fase da Descoberta

A fase da Descoberta é a fase em que após a validação do estudo, e de reunidas todas as condições com a substância identificada como alvo terapêutico, o investigador avança para a fase pré-clínica com a molécula ou produto biológico em estudo, que será alvo de vários estudos não clínicos *in vivo* ou/e *in vitro*:

- Farmacocinética
- Toxicologia
- Estudos de dose únicas e intervalo de dose
- Genotoxicidade
- Carcinogenicidade
- Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento
- Cálculo da primeira dose em seres humanos

Estes estudos revelam-se essenciais para se descobrir a toxicidade em órgãos alvo e posteriormente se efetuar a monitorização em seres humanos¹⁵.

O *NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)* é um elemento importante no cálculo da dose inicial, ao fornecer-nos a dose máxima tolerada e o nível de efeitos adversos não observados. Deste modo, em estudos clínicos exploratórios constitui

uma importante ferramenta para proteção dos participantes de ensaios de Fase I (Figura 3).

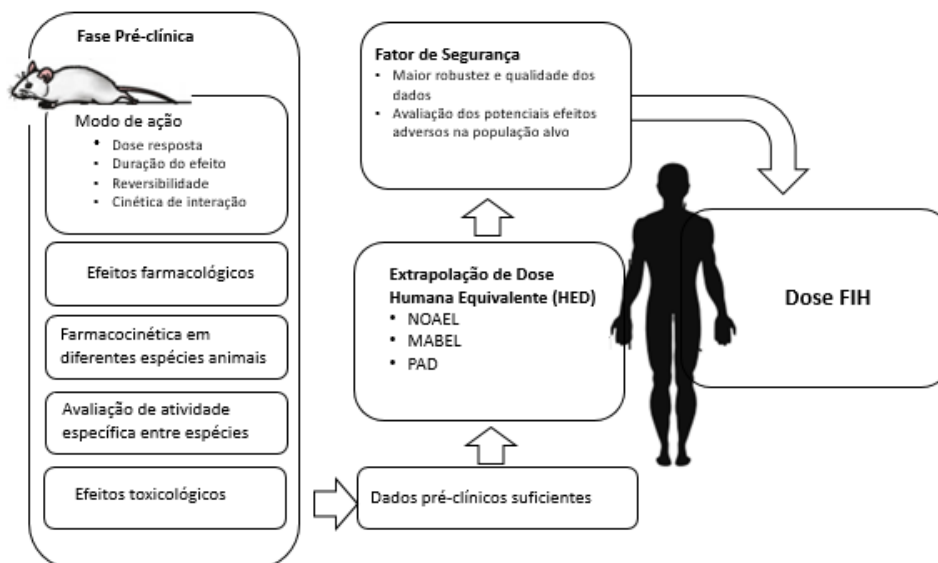


Figura 3- Processo de determinação da dose inicial para ensaios de entrada no Homem (FIH) baseado em¹⁶

A duração da fase pré-clínica poderá ser de 3 a 5 anos, onde aproximadamente 5-10 mil moléculas tentam chegar à fase pré-clínica, no entanto apenas cerca de 250 conseguem chegar a esta fase e, posteriormente apenas 5 passam à etapa de desenvolvimento¹⁷.

➤ Fase de Desenvolvimento

A etapa de desenvolvimento engloba as várias fases clínicas de experimentação humana pelas quais o medicamento tem de seguir. Seguem-se Ensaios Clínicos que vão demonstrar a segurança e eficácia do medicamento para numa fase posterior, junto das Autoridades Regulamentares obterem uma Autorização de Introdução no mercado.

Os Ensaios Clínicos englobam várias fases de desenvolvimento: Fase I, Fase II, Fase III, Fase IV e podem ser classificados de acordo com o seu objetivo em quatro categorias:

- 1) Farmacologia Humana
- 2) Terapêutica Exploratória
- 3) Terapêutica Confirmatória
- 4) Uso Terapêutico ou Farmacovigilância

Na figura 4 podemos verificar os círculos preenchidos que representam os tipos de estudo mais comuns nas fases de desenvolvimento clínico, observando assim a sua relação.

O mesmo ensaio pode juntar várias fases com objetivos diferentes ^{13,18}.

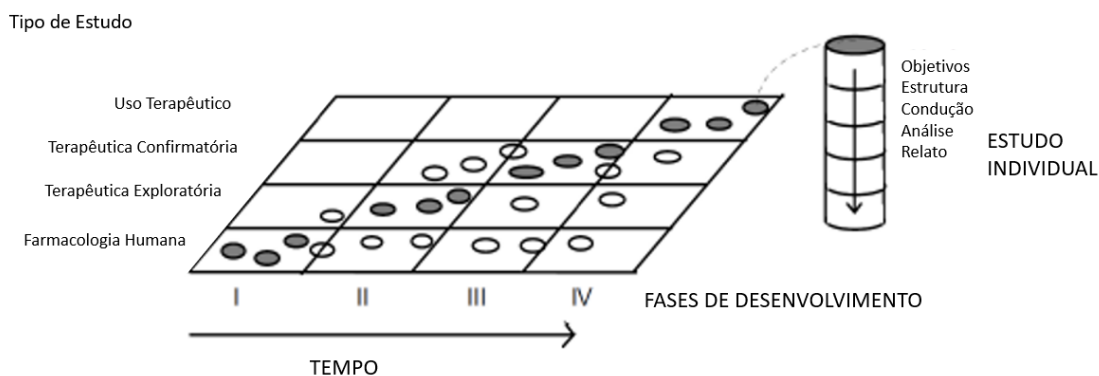


Figura 4- Correlação entre os tipos de estudo e as fases de desenvolvimento clínico, baseado em¹⁸.

Desde que a molécula é descoberta até chegar ao mercado demora cerca de 12-14 anos, sendo que a maioria dos compostos falham durante as fases de desenvolvimento clínico. A chamada “prova de conceito” (*PoC*), é um conjunto de testes onde o composto líder tem de demonstrar a sua eficácia e melhor relação benefício/risco. São utilizados biomarcadores, modelagem, simulação, bem como metodologia estatística avançada, para que assim o composto líder possa prosseguir para as fases seguintes¹⁹.

No paradigma tradicional, a *PoC* era realizada numa fase mais tardia, isto é, na Fase III, o que implicava um elevado número de insucessos e transportava custos elevadíssimos em tempo e recursos. Tal facto, levou a Indústria Farmacêutica a investir mais em I&D (Investigação e desenvolvimento), numa mudança de

paradigma foi criado o Modelo *Quick Win/ Fast Fail* “Falha rápida, Vitória rápida”¹⁹. A *PoC* é deslocada para a fase exploratória do ensaio, se houver falha na validação de um composto, não avança para fases seguintes, levando a uma poupança de tempo, dinheiro e recursos¹⁹.

Na Europa foi criada uma medida de incentivo governamental, *INI – Innovative Medicines Initiative* para acelerar os processos dos medicamentos que são avaliados por Projetos inovadores¹⁹.

➤ **Fase de Aprovação**

Se os resultados da Fase III forem positivos, efetua-se o pedido de Autorização Introdução no Mercado (AIM) junto das Entidades Reguladoras para o medicamento poder ser comercializado. Dependendo do mercado onde o produto vai ser comercializado os procedimentos para submissão de pedido de AIM são diferentes:

- 1) Procedimento Nacional
- 2) Procedimento Europeu
 - a) Procedimento de Reconhecimento Mútuo
 - b) Procedimento Descentralizado
 - c) Procedimento Centralizado

Os titulares de AIM têm de submeter o Dossier Técnico Comum (*CTD*)²⁰ com todos os dados clínicos e não clínicos, reunidos acerca do fármaco distribuídos por 5 módulos:

- Módulo 1 contém Informação Administrativa Regional
- Módulo 2: Sumários e Visões Gerais
- Módulo 3: Qualidade
- Módulo 4: Relatórios dos Ensaio não Clínicos
- Módulo 5: Relatórios dos Ensaio Clínicos

Após a comercialização do fármaco, os titulares de AIM, tem a obrigação legal da recolha de dados assegurando a Farmacovigilância. Esta, é crucial uma vez que

de forma contínua, monitoriza possíveis problemas relacionados com os medicamentos garantindo a segurança do seu uso da população ²¹.

2.1.2 Diferenças entre as Fases Clínicas

A Tabela 1 sumariza as principais diferenças entre cada uma das 4 fases clínicas no que diz respeito à população, duração, *Endpoints* principais, e tipo de estudo, entre outros.

Tabela 1- Diferenças entre as Fases Clínicas adaptado de ^{22,23,24, 18}

Objetivo	Fase de Desenvolvimento			
	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Descrição	Farmacologia Humana	Terapêutica Exploratória	Terapêutica Confirmatória	Uso Terapêutico ou Farmacovigilância
População	20-80 voluntários saudáveis ou populações especiais (doentes)	25-100 doentes com a condição em estudo, seleção homogénea	200-10.000 doentes com a condição em estudo	1000- Milhões de doentes
Duração	~ 1 anos	~ 2 anos	~ 3 anos	Variável
Timing	1º ensaio realizado	Conduzido após Relatório às Autoridades de ensaio de Fase I	Conduzido após Relatório às Autoridades de ensaio de Fase II	Conduzido após Autorização de Introdução no Mercado
Endpoint	Segurança e Tolerabilidade	Eficácia e continuação da Segurança	Segurança, Eficácia e Dose-resposta	Eficácia, Efetividade, Custos de efetividade
Questões	- O IMP é seguro em Humanos? -O que é que o corpo faz ao medicamento? (Farmacocinética) -O que é que o medicamento faz ao corpo? (Farmacodinamia) - O medicamento funciona em doentes?	- O IMP é seguro em Humanos? -O que é que o corpo faz ao medicamento? (Farmacocinética) -O que é que o medicamento faz ao corpo? (Farmacodinamia) - O medicamento funciona em doentes?	- Será que o medicamento é realmente seguro em doentes? - Será que o medicamento realmente funciona em doentes? - O medicamento experimental funciona	- Até onde o medicamento é seguro? (Farmacovigilância) - Os dados recolhidos até ao momento demonstram o seu comportamento/valor? -Como podemos comparar o medicamento experimental a outros do mesmo grupo?

			melhor do que outros na doença específica?	
Tipo de estudo	Biodisponibilidade Bioequivalência Entrada no Homem Interação fármaco-fármaco Farmacodinamia Farmacocinética Populações Especiais Diferentes indicações Dose Única Dose Múltipla	Placebo, Controlado, Escalonamentos de dose	Placebo, Controlado, <i>Follow up</i> em uso prolongado	Comparativo; Novas indicações;

2.2 Ensaio Clínicos de Fase I

Após a fase pré-clínica, os ensaios de Fase I são os primeiros a serem realizados em Seres Humanos.

Importa definir alguns conceitos quando falamos de Ensaio de Fase I²⁵:

- Fase Precoce (*Early phase*) – todos os tipos de Ensaio de Fase I usando voluntários saudáveis, doentes, incluindo estudo de entrada no homem e estudos de primeira vez no doente;
- Primeira vez no Homem (*First in Human*) – quando um medicamento experimental é administrado a primeira vez no Homem;
- Primeira vez em doentes (*First Time in Patient*) - é um tipo de estudo de primeira vez no Homem, no entanto aplica-se quando não seria ético ou não sendo possível a administração do medicamento experimental a um voluntário saudável;
- Voluntário Saudável (*Healthy Volunteer*) – Pessoa saudável, não doente, e que concorda em participar no Ensaio Clínic de forma voluntária, não obtendo nenhum benefício na sua saúde;
- Doente Voluntário (*Patient Volunteer*) – Pessoa com a condição médica (doença) em estudo, que aceita ser voluntário no Ensaio Clínic e onde não é expectável que receba benefício na sua doença pela sua participação.

- Doente (*Patient*) – Pessoa em tratamento de uma doença que é convidada a participar num Ensaio Clínico do qual poderá vir a receber benefício terapêutico. A sua participação é voluntária.

O principal objetivo destes ensaios é estudar a Segurança e Tolerabilidade, Farmacocinética e Farmacodinamia do Medicamento Experimental.

Maioritariamente são realizados em voluntários saudáveis, no entanto podem também ser conduzidos em doentes quando por razões biológicas o medicamento experimental não pode ser testado em voluntários saudáveis ou se o medicamento tem uma toxicidade elevada com riscos acrescidos, sendo testado em doentes que não têm alternativas terapêuticas.

Os ensaios chamados de *First in Human* representam um desafio importante nos estudos exploratórios. São conduzidos com base nos dados estudos pré-clínicos que irão determinar o desenho do estudo, a população, a monitorização da segurança e competências garantindo sempre a segurança dos participantes e qualidade dos Dados.

Os ensaios de Fase I podem estudar diferentes interações e *endpoints* do medicamento experimental permitindo a sua caracterização. Assim, podemos encontrar os seguintes estudos de Fase I²⁴:

- Interações entre alimentos/idade/etnia/genética na farmacocinética do *IMP*
- Relação entre a dose de *IMP* e a concentração no sangue de fármaco
- Possíveis Interações entre o medicamento experimental e fármacos já no mercado
- Estudar a Absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de medicamento radioativo
- Biodisponibilidade (determina a concentração de fármaco absorvida pelo corpo) e Bioequivalência (se o medicamento genérico é bioequivalente ao comercializado);
- O efeito do medicamento experimental na atividade elétrica, avaliando o tempo de Qt no eletrocardiograma²⁶.

2.2.1 *Guidelines* Nacionais e Internacionais em ensaios de Fase I

Devido aos avanços da Investigação Clínica e a violações éticas dos direitos humanos cometidas no passado na realização de estudos experimentais em Seres Humanos, surgiram *Guidelines* com o objetivo de proteger o Ser Humano nos seus princípios éticos e de conduzir estudos clínicos de acordo com as Boas Práticas Clínicas.

A condução de um Ensaio Clínico deve seguir a Legislação Nacional onde se realiza o Ensaio Clínico e todas as recomendações aplicáveis a nível Internacional. A Declaração de Helsínquia designou um conjunto de normas regidas por princípios éticos de investigação médica em seres humanos que todos os Ensaios Clínicos devem seguir²⁷.

A *ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)* vem responder à necessidade de harmonização do desenvolvimento de medicamentos com qualidade, seguros e eficazes²⁸. A *ICH E6 R(2)* cataloga recomendações sobre a conceção, realização, registo, notificação, publicação e revisão dos Ensaios Clínicos, garantindo a segurança, direitos e bem-estar dos participantes, e, a qualidade dos dados²⁹.

Países da Europa, Japão e USA seguem as *guidelines* da *ICH*, e comprometem-se a conduzir ensaios com humanos, de acordo com esta organização, independente da fase do ensaio, quer se trate de ensaios de iniciativa do investigador ou indústria. A comissão Europeia define a Legislação a ser aplicável aos países da UE, e, esta encontra-se no *Eudralex*. A Diretiva 2001/20/EC³⁰ é a que atualmente se encontra em vigor até que o novo Regulamento No 536/2014³¹ esteja operacionalizado.

A EMA é a Agência Europeia do Medicamento que garante a excelência científica na avaliação e fiscalização de medicamentos da Europa³². Se o medicamento for para aprovação nos Estados Unidos da América, a FDA é a entidade responsável pela segurança, eficácia e segurança dos medicamentos humanos³³.

O anexo I compila *Guidelines* Internacionais e Nacionais comuns às várias fases dos Ensaios Clínicos.

A tabela 2 pretende descrever as principais *Guidelines* Internacionais e Nacionais em Ensaio Clínicos Fase I.

Tabela 2- *Guidelines* Internacionais e Nacionais de Ensaio Clínicos de Fase I

Legislação Internacional
Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational Medicinal Products (EMA) ³⁴
Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (FDA) ³⁵
Phase I Accreditation Scheme Requirements (MHRA) ²⁵
Guidelines for Phase I clinical trials <i>2018 edition</i> ²⁴
Legislação Nacional
Pagamento aos Participantes ³⁶

2.2.2 *Overview* dos ensaios de Fase I submetidos em Portugal

Os dados revelam que a atividade de I&D tem vindo a crescer mundialmente nos últimos 10 anos.

O investimento em I&D proporciona benefícios sociais e conduz a oportunidades económicas³⁷.

O ano de 2020 conta já com 17732 novas moléculas em estudo (Figura 5).

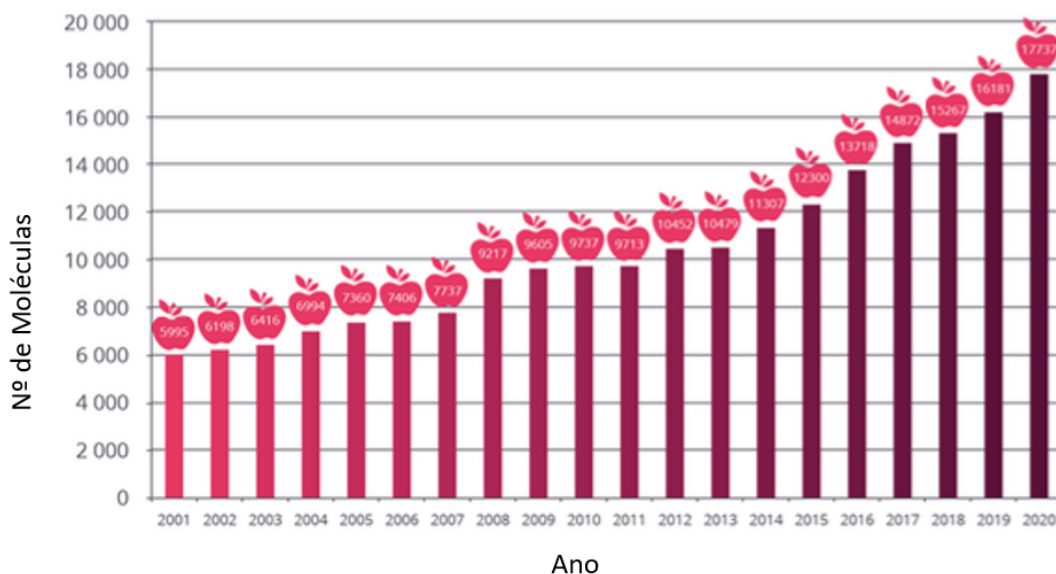


Figura 5 - I&D pipeline 2001-2020, baseado em³⁸

Os Ensaio Clínicos de Fase I e Fase II, mostram-nos através do gráfico da Figura 6, um crescimento mundial notório nos últimos anos em relação aos de Fase III. Os ensaios de Fase I aumentaram 6,4% enquanto que os de Fase II 2,0% e com um valor menos significativo os de Fase III com 0,9%³⁸.

Muitas moléculas falham a eficácia nos ensaios de Fase II, o que pode justificar o aumento pouco expressivo dos ensaios de Fase III³⁸.

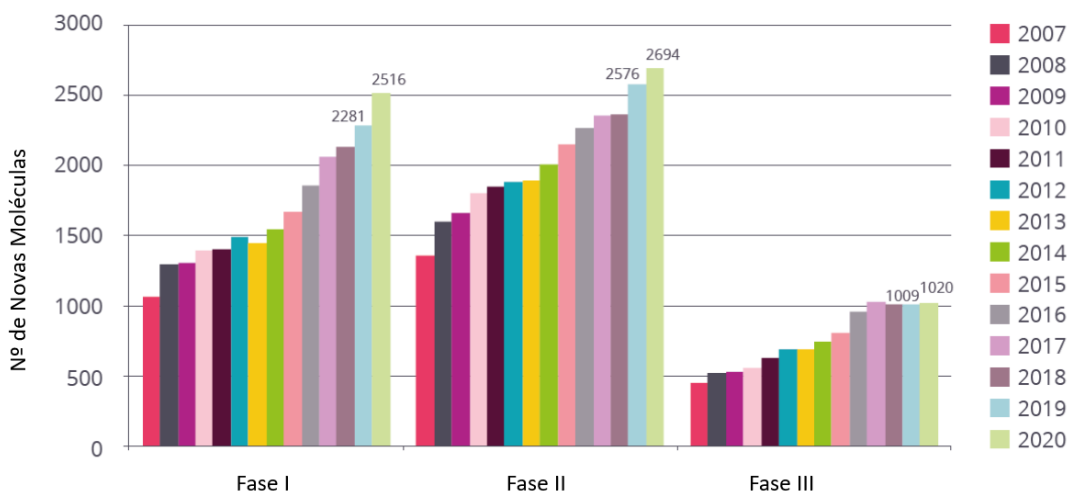


Figura 6- Novas moléculas em desenvolvimento por fases dos Ensaio Clínicos desde 2007 até 2021³⁸

Os números de Ensaio Clínicos no Mundo têm vindo gradualmente a crescer. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os números de ensaios de Fase I registados desde 1999 até 2020 foram 42856 ensaios de Fase I. (Figura 7).

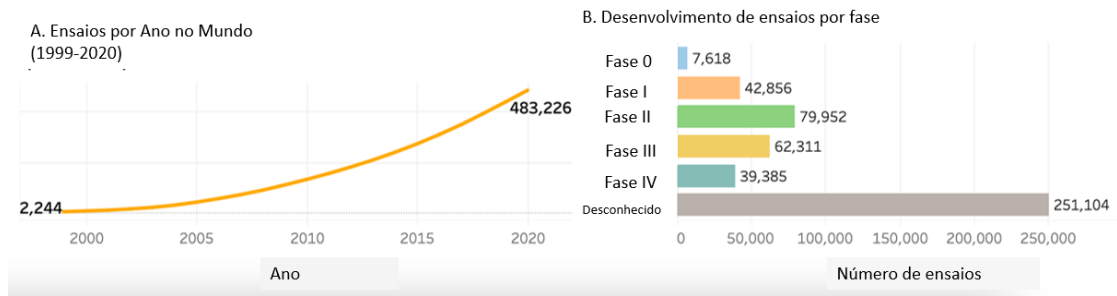


Figura 7- Ensaio Clínicos no Mundo³⁹

Em Portugal, o número de pedido de Ensaio de Fase I tem vindo a aumentar, sendo que os ensaios de Fase III são os que lideram o número de submissões. De acordo com dados do Infarmed, no ano 2020 foram submetidos 41 ensaios de Fase I, dos quais 24 correspondem a ensaios de Bioequivalência/Biodisponibilidade (Figura 8).

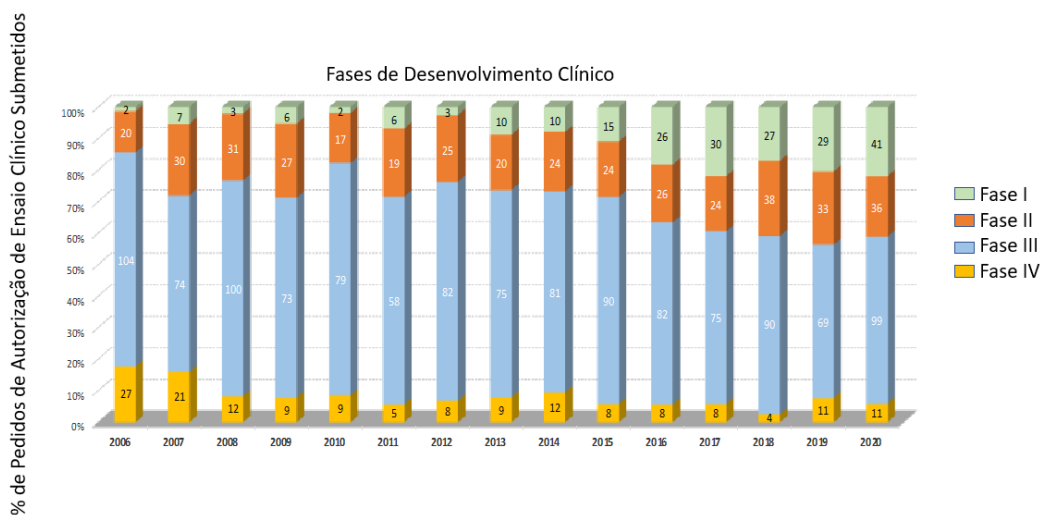


Figura 8- Número de Pedidos de Autorização de Ensaio por Fases de Ensaio em Portugal , baseado em⁴⁰

Começam também a visualizar-se maior número de expressões de fármacos e terapias inovadoras (figura 9), no entanto ainda em número residual.

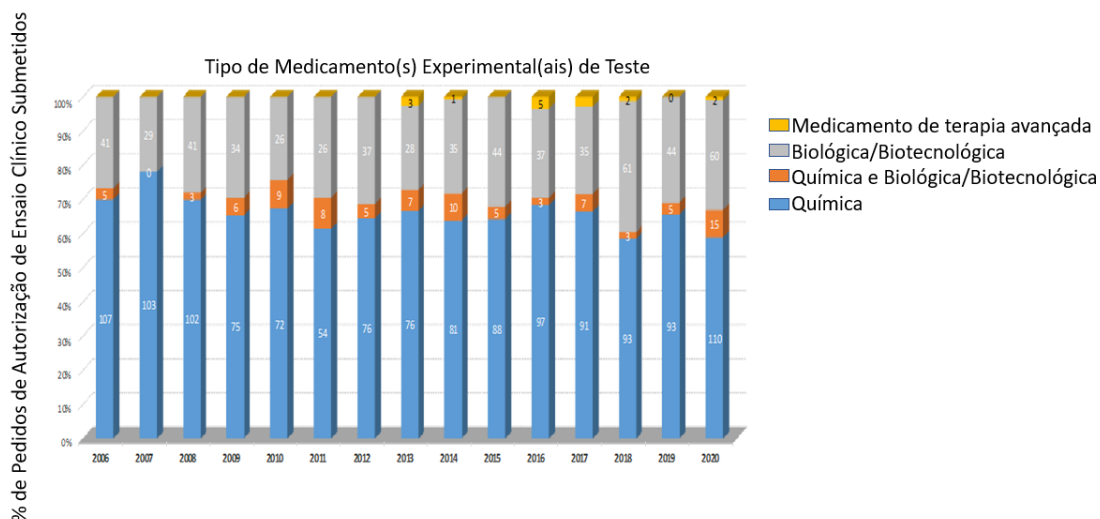


Figura 9- Ensaio Clínico e o tipo de medicamento experimental em teste em Portugal, baseado em⁴⁰

Relativamente a ensaios de *early phase* e *first in human*, não foi possível obter dados divulgados pelo Infarmed, pelo que dos 17 que restam não conhecemos o tipo de estudo.

Note-se que em 2006 apenas tinham sido submetidos 2 ensaios de Fase I, desde então, o número de ensaios submetidos tem evoluído. Este aumento no número de ensaios de Fase I, ainda que modesto em comparação com outros países, pode explicar-se a um possível aumento de confiança pelos Promotores que vêm cá realizar os seus ensaios.

Estes ensaios requerem condições especiais de operacionalização, pelo desafio que estes impõem, tanto na exigência de condições do Centro Clínico como na experiência e treino das equipas.

Da análise sobre os responsáveis *major* pelas submissões de ensaios, os Promotores da indústria farmacêutica ganham terreno sobre os ensaios de iniciativa

académica (Figura 10). Apesar da indústria farmacêutica contribuir com significância para a parte económica do país e representar uma fonte de financiamento para o Sistema de Saúde, os ensaios de iniciativa do investigador tem uma robustez maior na comunidade científica permitindo criar equipas e Centros de investigação de referência³⁷.

Os ensaios da iniciativa do investigador debatem-se com muitas barreiras, quer ao nível de financiamento, tempo, recursos, assim como ao nível burocrático pela forte regulamentação existente. Várias outras razões são apontadas pelos investigadores, que apesar de terem qualificações e competências enfrentam desafios enormes.

Não obstante, o envolvimento de políticas nacionais em criar infraestruturas, sem fins lucrativos, dedicadas à gestão deste tipo de ensaios é crucial para melhorar os cuidados de saúde e a sustentabilidade dos sistemas de saúde⁴¹.

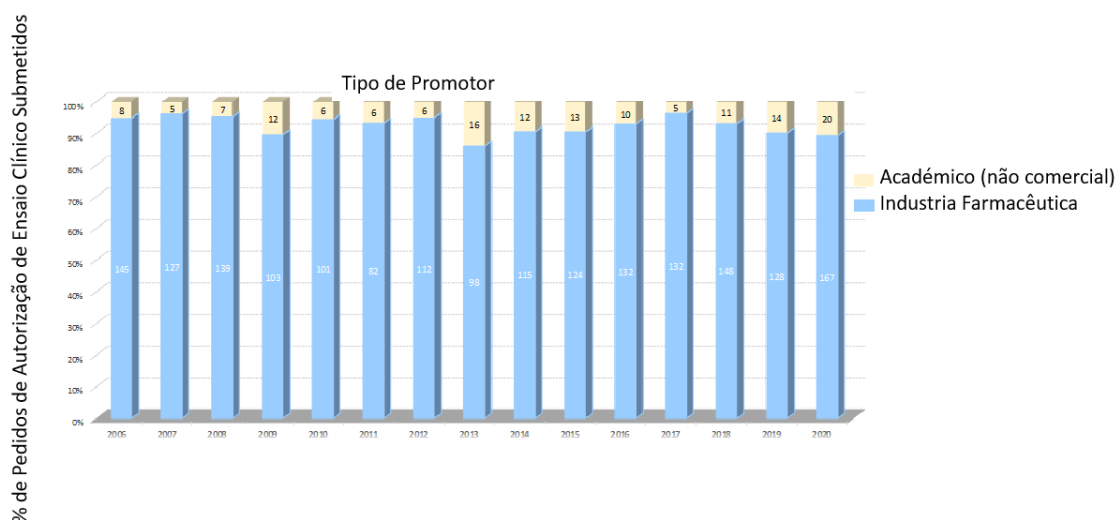


Figura 10- Ensaio Clínicos comerciais vs não comerciais, baseado em⁴⁰

2.2.3. Bases de Dados de Registo de Ensaio Clínico

No âmbito da Diretiva 2001/20/CE o registo de Ensaio Clínicos em curso e terminados deve ser efetuado. Também os quadros abaixo mostram a

regulamentação existentes sobre a necessidade de registo dos Ensaio Clínicos em bases de dados.

Lei 21/2014 Artigo 4.º Princípios de boas práticas clínicas²

Todos os estudos clínicos devem ser concebidos, realizados, registados e notificados e os seus resultados revistos e divulgados de acordo com os princípios das boas práticas clínicas, aplicáveis à investigação em seres humanos.

Declaração de Helsinquia^{42, 43}

“Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.” and that “Researchers have a duty to make publicly available the results of their research Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available”.

WHO (World Organization Health)^{43,44}

“The registration of all interventional trials is a scientific, ethical and moral responsibility”.

O registo dos Ensaio Clínicos em base de dados é importante por⁴⁵:

- Oferecer uma base de dados acessível ao público;
- Disponibilizar informação a possíveis participantes, investigadores e profissionais de saúde sobre os Ensaio Clínicos a decorrer e concluídos;
- Contribuir para o desenvolvimento/conceção de possíveis novos ensaios;
- Fornecimento de dados estatísticos para apoio à comunidade científica;
- Supervisão dos Ensaio Clínicos pelas Entidades Reguladoras;
- Proteção dos Participantes.

Podemos encontrar as seguintes Bases de Dados de Ensaio Clínicos⁴⁴:

- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- ClinicalTrials.gov
- ISRCTN registry
- Australian New Zealand Clinical Trials Registry
- The Netherlands National Trial Register
- Chinese Clinical Trial Registry

- Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)
- Clinical Trials Registry – India
- Clinical Research Information Service - Republic of Korea o Cuban Public Registry of Clinical Trials
- German Clinical Trials Register
- Iranian Registry of Clinical Trials
- Japan Primary Registries Network
- Pan African Clinical Trial Registry
- Sri Lanka Clinical Trials Registry
- Thai Clinical Trials Registry (TCTR)
- Peruvian Clinical Trials Registry (REPEC)

Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) – Base de dados Portuguesa

A OMS através da plataforma *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) coordena e estabelece normas de registo das bases de dados acima mencionadas⁴⁴. Com recurso a esta plataforma é possível recolher informações dos Ensaio Clínicos a decorrer e terminados das várias bases de dados do Mundo. No entanto, devido a exigências regulamentares dos vários países no registo de ensaios multicêntricos podemos encontrar duplicação de informação.

A base de dados EudraCT inclui Ensaio Clínicos sobre medicamentos para uso humano, com pelo menos uma localização na Comunidade Europeia e que tenham começado em pelo menos um Estado-Membro, no seguimento da transposição da Diretiva 2001/20/CE. É através desta base de dados que as Autoridades Competentes dos países da União Europeia (UE), EMA e Comissão Europeia mantêm sob supervisão os Ensaio Clínicos⁴⁵.

Explorando as Bases de Dados sobre Ensaio Clínicos de Fase I, efetuou-se uma pesquisa sobre o nº de ensaios de Fase I atualmente em Portugal na base de dados EU-CTR, e, apenas 22 Ensaio Clínicos de Fase I estão registados na plataforma (Anexo III A).

O motivo encontrado para o baixo número de ensaios registados, deve-se ao facto de os Ensaio de Fase I se encontrarem protegidos pela Autoridades, preservando os interesses dos Promotores, no que diz respeito à confidencialidade de dados ⁴⁵

:

- da caracterização do fármaco experimental;
- da conceção do ensaio;
- de informações sobre aspetos relativos à aprovação de lotes;
- do estatuto jurídico do Promotor;
- dos locais dos Ensaio Clínicos;
- de Informações de carácter pessoal;

Assim, estes ensaios ficam excluídos de publicação.

A base de dados Clinical Trials.Gov foi também explorada e foi possível encontrar 11 Ensaio Clínicos de Fase I registados (Anexo III B).

A partir da pesquisa anterior, e para ilustração de maior precisão, efetuou-se um gráfico, com os mesmos critérios de pesquisa, em Fase II, III e IV.

Da análise do gráfico, percebe-se que tal como já tinha sido referido os ensaios de Fase III são os que se encontram em maior número em Portugal e os de Fase I continuam com números mínimos.

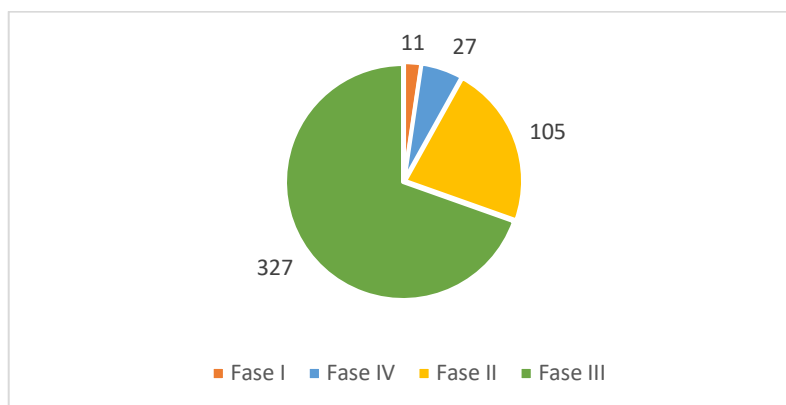


Figura 11- Ensaio Clínicos Fase I, II, III, IV em Portugal. Fonte: Clinical Trials.Gov acedido em 05/JUN/2021

Em termo de comparação foi feita uma pesquisa avançada, igualmente, na plataforma de Portugal “RNEC”, e, não é possível efetuar uma pesquisa com base na fase do ensaio ou no tipo de ensaio, o que constitui uma limitação à pesquisa de dados. Foram analisados os campos de resultados e foram encontrados apenas 5 ensaios de Fase I em doentes.

2.2.4. Submissão de Ensaio Clínicos da Fase I

2.2.4.1. Requisitos de Operacionalização de um ensaio de Fase I

Os ensaios de Fase I (*first in human*) são complexos, desafiantes e exigentes. Do ponto de vista operacional, requerem um planeamento cuidado com requisitos próprios que os diferencia assim de outros ensaios.

A *guideline* da EMA ³⁴ “*Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products*” atenta sobre importantes requisitos no planeamento e condução clínica do Ensaio, tais como:

- A escolha da população em estudo e número de sujeitos a inserir por coorte;
- A dose inicial e a dose máxima, qual a sequência a ser utilizada, como são os intervalos entre doses, como e quando o escalonamento de dose, e qual a duração do tratamento;
- A via de administração do medicamento experimental e qual a frequência;
- A semi-vida do medicamento (Farmacocinética / Farmacodinamia), tempo de *washout*, e se o mesmo participante estiver em mais do que uma coorte – acumulação de doses;
- Quando devemos interromper o estudo;
- A segurança dos voluntários com a monitorização de eventos adversos ou reações adversas.
- Quais os Centros de ensaios que podem realizar este tipo de ensaios;
- Qual a possibilidade de inclusão de placebo;

Dado que o Medicamento Experimental vai ser testado pela primeira vez em Humanos, dispomos apenas de dados pré-clínicos, é crucial e mandatário

salvaguardar a segurança e bem-estar dos participantes, monitorizando-os de forma regular e contínua, sempre com o objetivo de reduzir os potenciais riscos do Medicamento Experimental.

Assim, os Centros de Ensaio onde se operacionaliza o Ensaio Clínico têm de reunir condições e ter experiência na condução de Ensaio Clínicos precoces, dispondo de uma equipa clínica com treino e experiência, capazes de dar resposta a situações médicas emergentes que possam surgir.

Os Promotores devem avaliar o Centro de ensaio quanto à qualificação, treino e experiência da equipa clínica com ensaios *First in human*, a sua capacidade para assegurar a segurança dos participantes na resposta emergente, estabilizando-os e assegurando a transferência dos participantes para cuidados Intensivos. É importante analisar a experiência do Centro com medicamentos experimentais de vários riscos, a forma de operacionalização e a experiência com as decisões sobre os escalonamentos de dose em ensaios *MAD*²⁴.

Quando falamos em Treino das equipas clínicas, estamos a incluir a sua experiência médica profissional inerente à prática clínica, formação em Boas Práticas Clínicas, formação no Protocolo Clínico com conhecimento de todo o Mecanismo de ação do medicamento experimental para atuar em situações de perigo de vida como: paragem cardio-respiratória, anafilaxia, quadros hipotensivos, convulsões, entre outros que carecem de uma resposta rápida e adequada.

Os Centros de Ensaio devem dispor de um carro de Emergência devidamente equipado e de planos de evacuação do participante em caso de urgência. Deve existir disponibilidade de vaga em Unidades de Cuidados Intensivos para receber o/os participante(s) do estudo.

A utilização de Centro únicos deve ser priorizada às multicêntricas, no entanto, no caso de um estudo multicêntrico, o protocolo deve contemplar medidas de mitigação de riscos.

Após o incidente de 2006 com o TGN1412⁴⁶ e mais recentemente o da Bial em 2015 tem surgido publicações com foco nos riscos dos ensaios de entrada no Homem.

O Grupo de Peritos Especialistas de Análise do TGN1412 recomendou que os Centros de Ensaio de entrada no Homem fossem Acreditados de forma voluntária. Os Centros de Ensaio com base na Acreditação têm vantagem em relação a outros, uma vez que, os Promotores têm preferência por Centros que dispõem de condições superiores às mínimas regulamentares, com sistemas de qualidade e operações. No Reino Unido, a entidade reguladora *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)* disponibilizou um documento onde vem descrito os requerimentos para pedido voluntário de Acreditação das Unidades de Fase I “*Phase I Accreditation Scheme Requirements*” que servem também de base a unidades não acreditadas²⁵ :

Design do Estudo

- a) O Promotor faz a notificação imediata do Investigador se surgirem novos dados de Segurança/ Toxicologia;
- b) O Centro de ensaio avalia e monitoriza de forma continua o risco e cria um plano de mitigação de risco;

Instalações e Equipamento de Emergência

- a) Deve estar disponível um acordo com a equipa de emergência do hospital (informações como os horários de dose devem ser disponibilizados) e a necessidade de eventual transferência para a unidade de cuidados intensivos.
- b) Deve estar disponível um carro de Emergência com o equipamento previsto de acordo com as *guidelines* do conselho de ressuscitação. A sua utilização deve ser feita por pessoal devidamente treinado.
- c) Deve ser efetuada semanalmente a verificação de todo o equipamento e medicação, incluindo prazos de validade, contido no carro de emergência. O carro de emergência deve estar selado, com selo próprio contra violação, e deve ser verificado semanalmente;
- d) Deve estar disponível equipamento de monitorização continua de Eletrocardiografia, oximetria de Pulso e avaliação de Sinais vitais;

- e) As camas dos dias de dose devem permitir a sua regulação em inclinação/ altura;
- f) Devem existir alarmes em todos os espaços ocupados por participantes, e os mesmos devem ser testados regularmente e registados os testes.
- g) A equipa clínica deve ser capaz de abrir as portas das casas de banho pelo exterior;
- h) Deve ser efetuado um simulacro de emergência clínica e transferência do participante.
- i) Toda a equipa da unidade deve realizar com sucesso um teste de simulacro de urgência. Deve ser efetuado o registo do teste; A equipa clínica deve ter treino em Ressuscitação (Suporte Básico de Vida, Suporte Imediato de Vida ou Suporte Avançado de Vida) e uma vez por ano a realização de um simulacro de urgência.

Equipa Clínica

- a) Médicos co-investigadores autorizados pelo Investigador Principal com Documento comprovativo, por exemplo a descrição da sua função – *job description*, com registo de treino e *curriculum*.
- b) O investigador Principal tem de ser qualificado, treinado e experiente em Ensaios Clínicos. Para ensaios de entrada no Homem, o Investigador Principal deve ter uma Pós-graduação ou Mestrado em Farmacologia Humana;
- c) Nos dias de dose, deve estar presente equipa clínica com treino em suporte avançado de vida e experiência em emergências médicas durante um período pós dose ou o Centro estar localizado num hospital com equipa de emergência interna 24h que se desloca até ao local em minutos;
- d) Deve estar protocolado por *SOP* o número mínimo de staff clínico e qualificação necessária nos dias de dose e à noite;
- e) Equipa clínica com treino em Suporte Básico de Vida e um número limitado com Suporte imediato de vida, com atualizações de treino anuais;

Identificação dos Participantes

- a) Uso de identificação robusta de participantes – recurso à identificação fotográfica;
- b) Avaliar a história clínica para verificação dos critérios de inclusão/exclusão de forma rigorosa, ex: Médico de Família;
- c) O Centro deve ter o número de telefone dos participantes em caso de necessidade e os participantes devem ter um contacto 24h disponível para contacto;

Sistema de Qualidade

- a) Todos os procedimentos clínicos e não clínicos devem estar descritos em Procedimentos Operacionais Padrão (SOP);

Uma publicação no “*Journal of clinical research best practices*”⁴⁷ refere que a expansão de uma unidade de fases avançadas para uma Unidade de Fase I *early phase* tem implicações nos recursos humanos, físicos, operação do ensaio e até nos próprios participantes.

O quadro abaixo pretende resumir as principais diferenças entre uma unidade Fase I *early phase* e de uma unidade de Fase II-IV^{47,48}.

Tabela 3- Principais diferenças entre uma unidade Fase I *early phase* e uma unidade de Fase II-IV, baseado em^{47,48}.

Unidade Fase I	Unidades II-IV
Os voluntários saudáveis, são maioritariamente estudantes, desempregados, ou profissionais que têm flexibilidade horária;	Envolvência de todas as faixas etárias com várias condições de saúde;
Objetivo da participação relaciona-se com motivos altruístas e podem ser compensados pelo tempo despendido	Objetivo da sua participação relaciona-se com o acesso a terapia precoce e pelo bem da ciência
Requer a presença física dos Participantes por um ou mais dias consecutivos	Procura-se sempre que possível inserir as atividades do ensaio na prática clínica, podendo realizar-se em regime de ambulatório
Admitidos em Coortes com início e fim simultâneo	Admitidos no ensaio em tempo aleatorizado
Situações de emergência podem surgir com maior regularidade pela toxicidade do medicamento	Situações de Emergência relacionadas com o medicamento experimental são menos frequentes

Treino da equipa clínica em Ressuscitação é exigido	Treino em Ressuscitação das equipas faz parte da sua formação na prática clínica
Idealmente deve estar localizado dentro de um hospital	Não requer obrigatoriedade do local de realização do ensaio
Os voluntários podem permanecer nos dias de não dose em quartos com camas não medicalizadas; nos dias de dose requer a presença de camas medicalizadas.	No hospital é obrigatório o uso de camas medicalizadas.
No tempo livre os voluntários podem usar o computador, ler, jogar jogos de vídeos...etc.	Os doentes estão geralmente confinados no leito sempre que permanecem em regime de internamento
Os bens pessoais são guardados em cacifos e os participantes são revistados na entrada da unidade para garantir o cumprimento do protocolo	Os Participantes não são revistados e podem ter os seus bens pessoais acessíveis
As regras de permanência dentro da unidade têm de ser escrupulosamente cumpridas, sob supervisão e monitorização constantes	Supervisão e Monitorização de acordo com a prática clínica habitual
Não são permitidas visitas	Podem receber visitantes do exterior
Todo o circuito do medicamento experimental tem de estar registado, e, a Farmácia é destinada apenas ao Ensaio, com acesso condicionado e a pessoas autorizadas, onde habitualmente se prepara a medicação;	O medicamento experimental é integrado na farmácia do hospital. O circuito do medicamento também requer registo. A medicação habitualmente já é previamente preparada pelo Promotor;
A medicação não é administrada a todos no mesmo tempo de modo a mitigar riscos.	O medicamento experimental é administrado aquando o participante entra no estudo, portanto em timing diferente de outros.
As suas instalações são preparadas para a realização do Ensaio de Fase I: Farmácia, Salas de colheitas, Sala de Enfermagem, Laboratório onde se processa as amostras de sangue, arcas frigoríficas de -20° ou -70° para armazenamento de amostras e sempre com equipamentos <i>backup's</i> ; Sala de armazenamento da documentação, sala de equipamentos; etc..	As instalações utilizadas são as da prática clínica habitual.

Os tempos de horário dos procedimentos são realizados ao minuto	Tempo descritos em horas ou dias
A comida é padronizada, com tempos de ingestão controlados	As refeições seguem a prática clínica
O volume de dados gerados por participante é elevado e requer a existência de número superior de recursos humanos com <i>data entry on going</i> .	O volume de dados por participante gerados é menor.
Todos os procedimentos clínicos e não clínicos estão descritos em SOP e são cumpridos de forma rigorosa e com o devido registo de <i>tracking</i> .	Nem todas as atividades estão descritas em <i>SOP</i> . Alguns procedimentos são inseridos na prática clínica.
Pelo rigor da colheita de dados os Promotores dão a preferência a Centros com recursos especializados: controlo de qualidade; gestores de Projeto, gestores de dados, Farmacometria, escrita médica, equipas de recrutamento com bases de dados sólidas, equipas de documentação, equipas clínicas treinadas e experientes em Ensaio Clínicos, catering e instalações adequadas;	Equipas treinadas e qualificadas, mas pouco experientes/disponíveis em Ensaio Clínicos; Recursos humanos deficitários às necessidades do Projeto;
Maior flexibilidade orçamental	Menor flexibilidade de Orçamento;

2.2.4.2. Entidades para Submissão do Ensaio Clínico Fase I

A submissão de Ensaio Clínicos de Fase I em Portugal exige a autorização do INFARMED e parecer favorável da CEIC, tal como as restantes fases dos Ensaio Clínicos.

O requerente deve obter o número EudraCT no site antes do pedido de autorização. O número EudraCT funciona como o número do cartão de cidadão, permitindo a identificação do Ensaio Clínico pelo protocolo. Todo o procedimento é feito de acordo com as normas estabelecidas na Comissão Europeia, que vem descritas na *guidance “Detailed guidance on the European clinical trials database”*⁴⁹

A submissão ao INFARMED e CEIC podem ser efetuadas simultaneamente em paralelo ou não⁵⁰, e, é feita de modo eletrónico através da plataforma RNEC após pagamento da taxa fixada por lei.

O RNEC é a plataforma eletrónica Portuguesa onde é possível submeter às Autoridades Competentes ⁵¹:

- Pedido de autorização de Ensaio Clínico para medicamento de uso humano;
- Pedido de alteração substancial;
- Notificação de declaração de Conclusão de Ensaio Clínico;
- Notificação de Suspeita de reação adversa Grave inesperada (SUSAR);
- Relatório anual de segurança.

Em relação ao tempo de aprovação, o prazo previsto por lei (artigo 26º) de que as autoridades dispõem é de 30 dias úteis⁵⁰. No entanto, depois de submetidos os processos, no caso de existirem pedidos de informações complementares o relógio para a contagem do tempo. Estão disponíveis fluxogramas nos sites das entidades reguladoras^{52,53}.

2.2.4.3. Documentos essenciais no processo de submissão

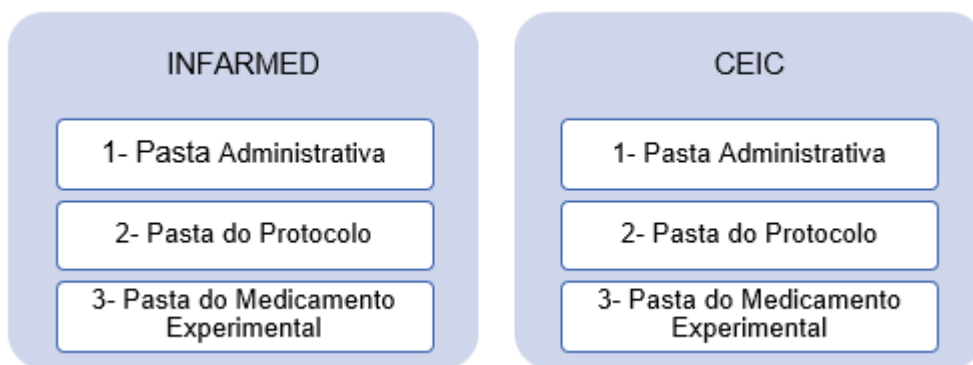


Figura 12- Pastas administrativas de submissão

A submissão do Ensaio Clínico às Entidades Reguladoras é feita informaticamente, e as pastas têm de seguir a disposição acima descritas, devidamente organizadas com a respetiva documentação requerida pelas Entidades ^{51, 54}.

Os documentos de submissão devem contemplar os documentos mencionados na Tabela 4 , com a ressalva de que devem ser ajustados mediante a Entidade:

Tabela 4 - Documentos de Submissão do Ensaio Clínico à CEIC e INFARMED baseado em ^{51, 54}.

1-Pasta Administrativa		
Entidade	CEIC	INFARMED
Requerimento	X	X
A carta de autorização onde consta quem será a entidade que irá implementar o ensaio em Portugal	X	X
Ficheiro XML	X	X
<i>CTA Form</i> ;	X	–
A carta de autorização onde consta o representante do Promotor na (UE);	X	X
A lista das autoridades competentes (dos Estados Membros envolvidos, às quais foi submetido o pedido);	X	X
A lista dos Comitês de Ética necessários (dos Estados Membros envolvidos, às quais foi submetido o pedido);	X	X
Comprovativo do pagamento da taxa ou isenção;	X	–
O comprovativo do Número EudraCT;	X	–
O Consentimento Informado com abrangência necessária em função do estudo (ex: para a recolha de dados sobre gravidez, trabalho de parto e bebê e para testar o novo coronavírus (SARS-CoV-2));	X	–
Cartão do participante;	X	–
O modelo de recrutamento;	X	–
O modelo do caderno de registo (CRF);	X	–

Justificação racional e ética da recolha dos dados;	X	–
Material de Divulgação;	X	–
Questionários;	X	–
Outros (ex: Informações sobre a pessoa de contato);	X	–
A Declaração de Condições do Centro;	X	–
A Declaração do Circuito do Medicamento;	X	X
Os CV de todos os Coordenadores Investigadores;	X	X
O CV do Investigador Principal;	X	X
Declaração Compensação/ Pagamentos aos Participantes;	X	–
Pagamento ao investigador coordenador;	X	–
O certificado de seguro;	X	–
O acordo financeiro entre as entidades.	X	–
2- Pasta do Protocolo		
Entidade	CEIC	INFARMED
O protocolo do estudo e adendas;	X	X
Sinopse do protocolo de Ensaio Clínico em português;	X	–
A lista dos Ensaio Clínicos a decorrer com o mesmo produto de investigação;	X	X
Avaliação Científica e Avaliação de Peritos Externos;	X	X
Avaliação ética pelo investigador coordenador / investigador principal;	X	–
3- Pasta do Medicamento Experimental		
Entidade	CEIC	INFARMED
A brochura do investigador;	X	X
Resumo das características do Medicamento;	X	X
O dossier do produto de investigação;	–	X
Protótipo de etiqueta do produto investigacional.	–	X

2.3. Gestão do Projeto em Ensaios Clínicos

Os Projetos nascem para morrer.

Autor desconhecido

De acordo com o *Project Management Institute*⁵⁵, um Projeto é definido como um esforço planejado temporário para criar um produto, serviço ou resultado único. Caracteriza-se como temporário por ter limites temporais bem definidos, início e fim, com um objetivo claro e recursos limitados (humanos, financeiros e materiais). É único pela exclusividade do Projeto, por ser capaz de envolver pessoas e organizações de diferentes localizações geográficas a trabalharem em conjunto. Os Projetos exigem uma gestão cuidada do tempo, orçamento e do seu objetivo (Figura 13).

A Gestão do Projeto (*Project Management*) através da aplicação de conhecimentos, competências e ferramentas dá resposta aos requisitos do Projeto de modo a garantir o seu sucesso.



Figura 13- Triângulo Gestão do Projeto, baseado em⁵⁵

Podemos distinguir entre Projetos e Operações, na medida em que os Projetos são temporários e únicos enquanto que as operações são contínuas e repetitivas³⁰.

Os *Gestores de Projeto* são considerados os “maestros” que reúnem um conjunto de características específicas, conferindo-lhes um papel estratégico numa

organização. Estes, têm um forte sentido de organização e orientação das suas equipas com foco no objetivo ao longo do ciclo de vida dos seus Projetos: início, planeamento, condução, monitorização e encerramento⁵⁶ dos mesmos, de modo a garantir a melhor *performance* dos seus Projetos (Figura 14).

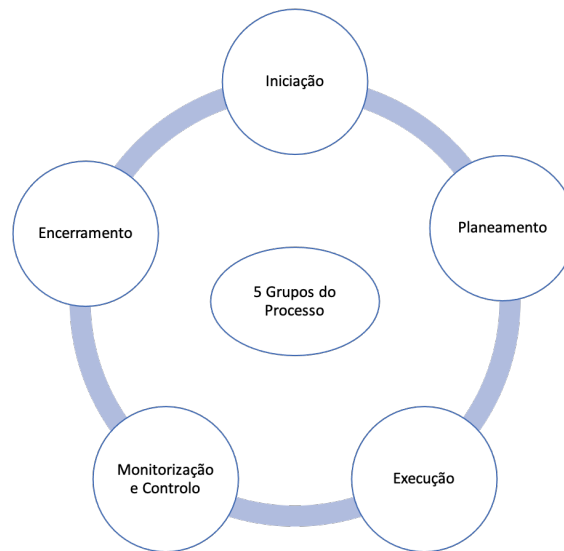


Figura 14- Os 5 grupos do Processo da Gestão do Projeto, baseado em⁵⁶

O ciclo de vida do Projeto envolve a Gestão do Projeto em dez áreas de conhecimento distintas^{55,57}:

1. Integração– Gestão dos processos que visa assegurar a coordenação dos elementos envolvidos no Projeto;
2. Objetivo – Gestão do conjunto de processos que foca nos objetivos do Projeto para que o mesmo seja terminado com sucesso;
3. Tempo – Gestão do cronograma que contempla os procedimentos essenciais para o cumprimento dos prazos previstos;
4. Custos – Gestão dos procedimentos essenciais para controlo e cumprimento do orçamento previsto;
5. Qualidade – Gestão de procedimentos necessários (Política de Qualidade, objetivos e responsabilidades) para garantir as necessidades às quais levaram ao desenvolvimento do Projeto serão cumpridas;

6. Aquisições – Conjunto de procedimentos para aquisição de bens e serviços fora da organização que desenvolve o Projeto;
7. Recursos Humanos – Gestão dos procedimentos necessários (organizar, gerir, liderar conjuntos de pessoas, identificando os seus papéis e competências) para proporcionar a melhor distribuição das pessoas envolvidas no Projeto;
8. Comunicação – Gestão dos procedimentos necessários para assegurar que todas as comunicações com informações do Projeto sejam criadas, planeadas, recolhidas, distribuídas, e armazenadas de forma adequada e no tempo certo;
9. Gestão do Risco – Gestão dos procedimentos relativos à identificação, análise, resposta e priorização dos riscos do Projeto;
10. Gestão de Stakeholders – Gestão dos procedimentos necessários para assegurar os interesses dos Stakeholders envolvidos no Projeto.

Um Ensaio Clínico é um **Projeto**, único pelos dados que gera ao produzir evidência, com limitação temporal e de recursos, com forte regulamentação pela exigência na qualidade dos dados e segurança dos participantes, que exige uma articulação cuidada entre os vários *Stakeholders* para satisfazer os requisitos dos mesmos.

A Gestão do Projeto em Ensaio Clínicos tem um papel crucial, pois a partir de um Protocolo com objetivo definido, tempo, custos, e a qualidade exigida, têm de operacionalizar o Ensaio Clínico para criar evidência científica.

A existência de um Gestor de Projeto beneficia tanto a própria gestão como os Outcomes dos resultados da investigação em saúde⁵⁸.

A figura 15 mostra as interações do Gestor de Projeto em contexto de Ensaio Clínico.



Figura 15- As interações do Gestor de Projeto de Ensaio Clínico, baseado em⁵⁹

Na Gestão do Projeto a mistura certa de pessoas e processos garante uma comunicação fluida entre todas as partes envolvidas⁶⁰.

O Gestor de Projetos nos Ensaios Clínicos é responsável pela conduta adequada da Investigação Clínica, liderando o Projeto através das ligações com os vários Stakeholders⁶¹.

Um estudo realizado mostrou que 75% dos inquiridos responderam que o Impacto da Gestão dos Projetos em Ensaios Clínicos era elevado⁶¹ (Figura 16).

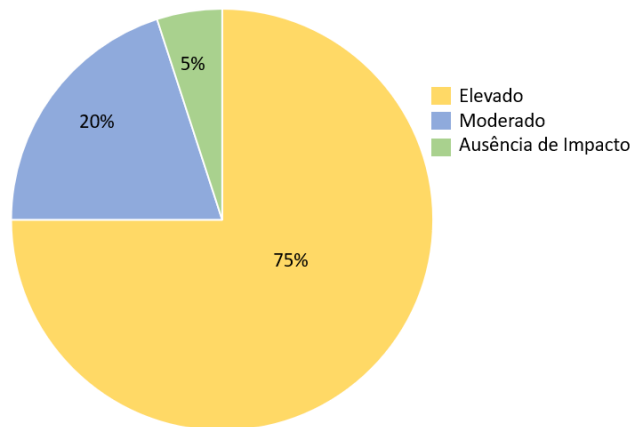


Figura 16- Impacto do Gestor de Projeto nos Ensaio Clínicos, baseado em⁶¹

Estão descritas ferramentas de Gestão de Projeto⁵⁶ como forma de auxílio ao trabalho da Gestão do Projeto, a *WBS* (Work breakdown Structure) – Estrutura analítica do Projeto, em que decompos de forma hierárquica o Projeto até obtenção de uma ou mais atividades de trabalho facilitando uma melhor gestão de tempo, custo e controlo. Alguns exemplos de *WBS* são: *CPM* (*Critical Path Method*), *Gantt Chart* ou *PERT* (*Program Evaluation and Review Technique*). As *Lessons Learned* também constituem uma ferramenta de análise ao Projeto, compila as experiências positivas e negativas do Projeto, tendo como objetivo uma melhor performance no Projeto seguinte.

Para desempenhar com sucesso a função de Gestor de Projeto, este deve possuir as seguintes habilidades⁵⁶:

- Liderança
- Proatividade
- Análise, planeamento e coordenação
- Trabalho em Equipa
- Delegação de tarefas
- Comunicação
- Gestão de Conflitos
- Motivação

- Angariação
- Tomada de Decisão
- Negociação
- Resolução de Problemas

Os Ensaio Clínicos são Projetos complexos e caros. O seu sucesso depende de um bom planeamento para conseguir resultados satisfatórios. Os Centros de Ensaio têm de ser selecionados por Promotores esperando que estes correspondam às suas expectativas para concluírem com sucesso o Ensaio Clínic e obtenham o seu produto no mercado.

Os Centros de ensaio que têm a capacidade de recrutar e reter participantes, originando dados com qualidade em tempo expedito são mais eficientes⁶².

Algumas métricas designadas de *KPI – Key performance indicators* têm sido descritas em Estudos que podem melhorar a condução de ensaios ajudando na identificação de problemas ⁶³. Estas métricas podem tornar os Centros de Ensaio competitivos, obtendo assim um maior número de ensaios e melhor *performance*.

As métricas de desempenho traduzem uma redução de custos e um menor desperdício e atrasos no desenvolvimento do Ensaio Clínic que muitas vezes é o resultado da baixa taxa de recrutamento e de dados inadequados dos Centros de Ensaio⁶².

A tabela 5 mostra o exemplo de algumas métricas de performance de Centro de Ensaio Clínic.

Tabela 5- Exemplo de Métricas de Performance de Centro de Ensaio, baseado em⁶².

Categoria	Exemplo de Métrica de Performance
Avaliação de Potencial Centro	Localização do Centro: Número de doentes/participantes no Centro com a doença de interesse
Monitorização do Recrutamento	Número de participantes randomizados por Centro

Monitorização da Retenção	Percentagem de abandono por Centro
Qualidade da colheita de dados	Número de <i>queries</i> aberta por participante
Condução Clínica	Desvios ao Protocolo por Centro ou por Participante
Segurança Clínica	Registo de Eventos Adversos Graves (SAE, <i>Serious Adverse Event</i> , no Inglês)

Um estudo realizado por *Francis et al. (2007)*⁶⁴ que relacionava Marketing e Ensaio Clínico demonstrou que os Ensaio Clínico poderiam ser melhorados se os investigadores tivessem em atenção um conjunto de fatores (Figura 17).

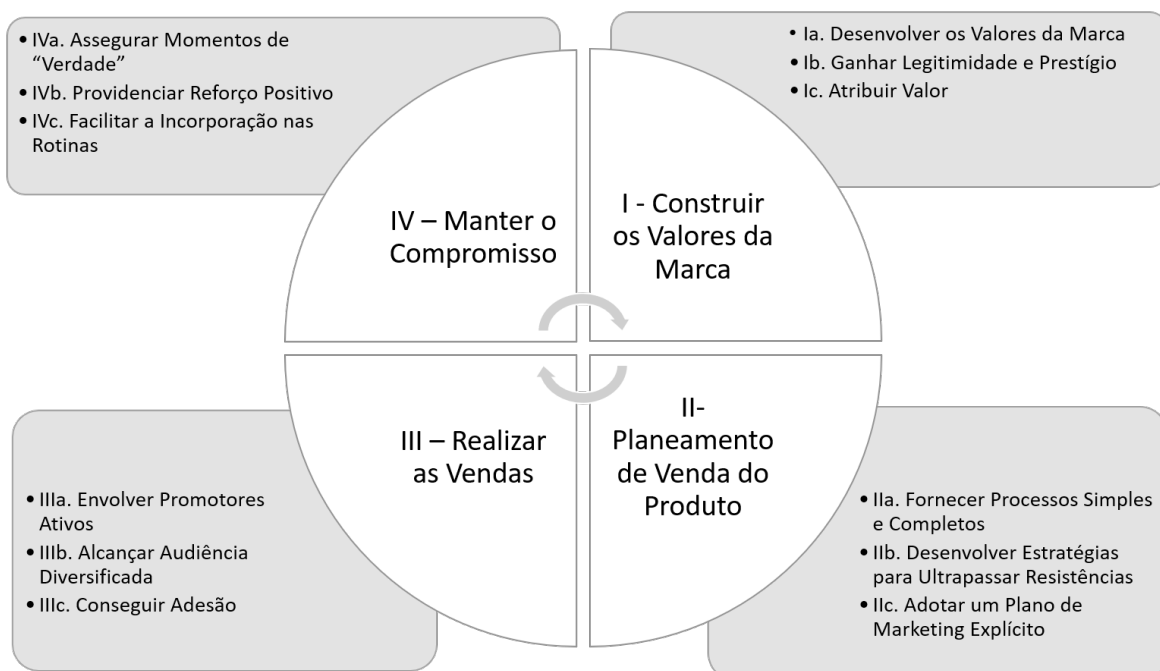


Figura 17- Modelo de Francis et al, baseado em⁶⁴

Este modelo inclui quatro domínios, sendo que cada um deles se encontra dividido em três subcategorias, tal como apresentado na Tabela 6:

Tabela 6- Marketing e Ensaio Clínico, baseado em⁶⁴

Ia. Desenvolver os valores da marca – Sem valores explícitos é impossível comunicar de forma coerente, isto é, mostrar o valor do Ensaio Clínico para a medicina, médicos, doentes, etc.

<p>Ib. Ganhar legitimidade e prestígio- Os ensaios clínicos precisam de legitimidade e prestígio das instituições de referência e equipes clínicas para obterem credibilidade.</p>
<p>Ic. Atribuir valor- Os participantes devem estar informados e esclarecidos sobre a sua participação.</p>
<p>Ila. Fornecer processos simples e completos- Tornar os processos simples, de modo a melhorar o envolvimento dos participantes.</p>
<p>Ilb. Desenvolver estratégias para ultrapassar resistências- manter os participantes esclarecidos, com transparência e verdade.</p>
<p>Ilc. Adotar um plano de Marketing explícito- Informar sobre a possibilidade de participação do ensaio.</p>
<p>Illa. Envolver Promotores ativos- Envolver Profissionais de referência, com intuito de informar e esclarecer possíveis Participantes acerca dos Ensaio Clínicos.</p>
<p>IIIb. Alcançar audiência diversificada – A comunicação com o grupo alvo deve ser adequada, acessível e completa.</p>
<p>IIIc. Conseguir adesão- Recrutar participantes com obtenção do consentimento informado (voluntário, esclarecido, decisão ponderada) pode levar à partilha de feedback sobre a sua participação no estudo.</p>
<p>IVa. Assegurar momentos de “verdade” - A verdade e transparência têm de ser valores inquestionáveis entre o médico e o participante criando uma relação de confiança.</p>
<p>IVb. Providenciar Reforço Positivo- Criar uma relação de compromisso com os participantes.</p>
<p>IVc. Facilitar a incorporação nas rotinas- os procedimentos devem ser incorporados na rotina das unidades onde são desenvolvidos.</p>

A comparação de modelos de Gestão do Projeto em áreas de Negócio podem ser duplicadas com sucesso nos Ensaio Clínicos⁶¹.

3. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio

3.1. Plano de Atividades programado

O estágio desenvolvido na BlueClinical foi integrado na equipa de Gestão de Projeto da Unidade de Fase I, com funções de Gestora de Projeto de Fase I estagiária.

No início do estágio foi programado um Plano de Atividades que se pode encontrar no Anexo I.

3.2. Descrição das Atividades Desenvolvidas

A Gestão de Projeto da Fase I envolve a gestão do ciclo de vida do Ensaio Clínico de Fase I, garantindo o sucesso do Projeto, com a entrega ao Promotor do Módulo 5 e 2.7.1, pertencentes ao Dossier Técnico Comum, necessário à obtenção de Autorização de Introdução do Mercado (Figura18).

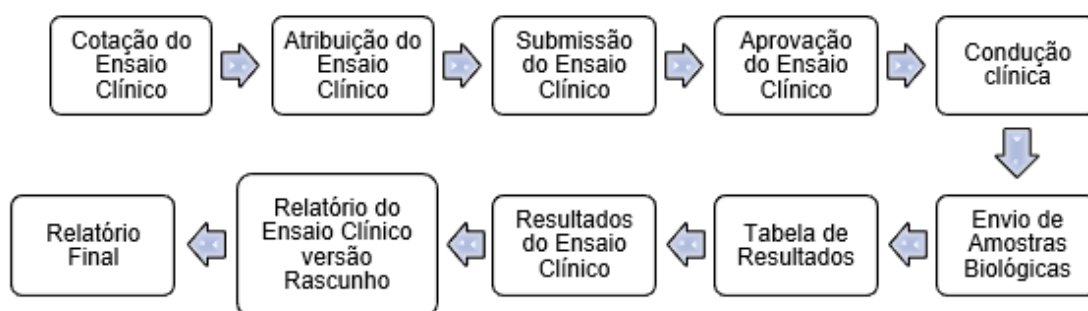


Figura 18- Processo de Ensaio Clínico de Fase I da BlueClinical

O Gestor de Projeto tem como função assegurar a comunicação entre os vários Departamentos internos e é ponto de contacto com o Promotor. Todas as comunicações sobre o Ensaio Clínico são geridas pelo Gestor de Projeto que distribui/delega a informação, fazendo a sua monitorização em função do objetivo, tempo e custo, para sempre que possível ir ao encontro das expectativas do Promotor.

Os Projetos são distribuídos por cada Gestor de Projeto, possibilitando ao Gestor responsável do Ensaio Clínico um conhecimento aprofundado do mesmo. Existem ainda substitutos de Gestor de Projeto, que permitem salvaguardar todas as

funções do colaborador na sua ausência, dando continuidade ao Projeto durante o período de ausência do Gestor principal.

Uma quantidade elevada de informação chega até ao Gestor de Projeto, requerendo uma excelente capacidade de organização e priorização na monitorização dos entregáveis.

Cotação do Ensaio Clínico

Quando um Promotor contacta a BlueClinical para obter uma proposta de cotação de um Ensaio Clínico, o Departamento de Gestão do Negócio fornece uma cotação com o custo global do ensaio .

A cotação contempla:

- o âmbito das atividades que abrange a proposta
- o cronograma geral das atividades
- o custo das atividades inerentes à realização do Ensaio Clínico

Para a cotação, é necessário ter em conta qual o Laboratório Bioanalítico para o Ensaio Clínico, o qual é selecionado tendo em conta os seguintes aspetos:

- método analítico requerido, isto é, se dispõe ou não do método validado ou se terá ainda que o validar
- tempo de entrega dos resultados.

Atribuição do Ensaio Clínico

A atribuição do Ensaio Clínico é definida no momento em que o Promotor dá “luz verde” para se iniciarem todos os procedimentos necessários à preparação do Ensaio Clínico.

Qualificação do Centro

Esta “luz verde” pode ser ainda precedida de visitas de qualificação do Centro de Ensaio Clínico, que podem ser realizadas física ou remotamente. Durante estas

visitas o Promotor analisa as condições do Centro de Ensaio, nomeadamente em relação às instalações, equipa clínica, sistemas de qualidade, entre outros.

Após a atribuição do Ensaio Clínico Clínico, o Gestor de Projeto pode dar início à elaboração do contrato com o Promotor.

Contratos Financeiros

A elaboração do Contrato Financeiro com as entidades externas, nomeadamente Promotor e Laboratório Bioanalítico é responsabilidade do Gestor de Projeto da Fase I.

Estes Contratos contêm toda a informação legal bem com as responsabilidades e obrigações de ambas as partes. Devem estar devidamente assinados por ambas as partes, e, depois são arquivados em local próprio pelo Gestor de Contratos.

A BlueClinical dispõe dos seguintes contratos: Contrato de Acordo do Estudo Clínico, Contrato de Serviço Geral e Ordem de Trabalho.

O Contrato de Acordo do Estudo Clínico contempla todas as disposições legais gerais e específicas, mas apenas relativas ao Ensaio Clínico em causa.

O Contrato de Serviço Geral, é um contrato onde se apresentam todas as cláusulas legais acordadas mutuamente e que serve por base a aplicações de futuros serviços, existindo em um nível inferior, o Contrato Ordem de Trabalho, específico para cada Ensaio Clínico. Em caso de conflito o Contrato de Serviço Geral prevalece sobre o Contrato Ordem de Trabalho.

Pela importância que os Contratos Financeiros têm, e por conter muita informação de base legal, é sempre feito um controlo de qualidade por um segundo Gestor de Projeto antes de seguir para a recolha de assinaturas.

Ao longo do estágio existiu a oportunidade de elaborar contratos que requerem muita atenção e perspicácia. Foram também realizados Contratos Financeiros com o Laboratório Bioanalítico, que seguem os mesmos princípios.

Carta de Autorização e Declaração de Representante

Outro documento necessário nesta Fase Inicial é a Carta de Autorização e a Declaração de Representante (caso se aplique). A Carta de Autorização é um documento em que o Promotor autoriza que a BlueClinical aja em seu nome perante as Autoridade Competentes, para o Ensaio Clínico proposto. A Declaração de Representante aplica-se nas situações em que o Promotor não está inserido no Espaço Económico Europeu , sendo necessária a designação do seu Representante Legal, de acordo com as normas orientadoras da EudraLex, volume 10⁶⁵ .

Houve a oportunidade de efetuar algumas Cartas de Autorização e de Declaração de Representante.

Compensação dos Participantes

A Compensação dos Participantes é também definida nesta fase. O Gestor de Projeto planeia a compensação a atribuir aos Participantes e pede validação do mesmo ao Diretor de Operações. Este valor tem em conta o tempo despendido com o Ensaio Clínico (de acordo com a duração do internamento e o número de ambulatorios) e as despesas de deslocação.

Reunião de Início

Reunidos os acordos financeiros, a Gestão de Projeto deve definir todo o cronograma do Ensaio Clínico, sendo agendada uma primeira reunião designada de Reunião de Início. Esta reunião, é um contacto entre o Promotor e o Gestor de Projeto. Nesta reunião são discutidos detalhes do Ensaio Clínico como o Plano de Comunicação, modelos dos documentos, plano de revisões de documentos e a disponibilidade de documentos fornecidos pelo Promotor necessários à Submissão, bem como o cronograma das tarefas a serem realizadas.

Durante o estágio foi dada a oportunidade de assistir algumas Reuniões de Início onde são discutidos todos os pontos essenciais para a preparação do Ensaio Clínico, e, posteriormente no final das mesmas é elaborada uma Minuta.

Realização de Minutas

A realização de Minutas acontece sempre que existe uma reunião entre o Promotor e Gestor de Projeto, onde são definidas estratégias do Ensaio Clínico, de modo a que fique registada a informação discutida, para futura consulta. A BlueClinical tem um modelo próprio de minutas, que são redigidas maioritariamente em Inglês e antes de serem arquivadas em pasta informática, são validadas pelas partes envolvidas na reunião.

Plano de Comunicação

A existência de um Plano de Comunicação num Projeto é essencial. Este Plano tem como principal objetivo definir todo o plano de comunicação, entre o Promotor e o Centro de Ensaio. São definidos pontos de contacto primários e substitutos, métodos de comunicação, frequência das reuniões, responsáveis pela elaboração de minutas e revisões associadas, e, momentos de notificação ao longo da condução do Ensaio Clínico.

Durante o estágio foi dada a oportunidade de realização de um plano de comunicação, e foi percebida a importância deste elemento na Gestão do Projeto. É fulcral que a informação chegue aos envolvidos pelas vias certas e no tempo certo.

Plano do Projeto

Definidos os pormenores do Ensaio Clínico é necessário planear todos os passos do Ensaio Clínico. É utilizado um Plano do Projeto, uma ferramenta em Excel, que permite integrar todos os Projetos, subdividindo grandes tarefas em pequenas atividades, que estão devidamente alocadas ao Departamento Responsável. Nesta ferramenta são incluídas as datas para realização e conclusão de cada atividade. Este Plano do Projeto está disponível para consulta de todos os Departamentos internos para que possam consultar todas as tarefas que têm de realizar ou cumprir no dia/semana/mês.

Semanalmente a Gestão de Projeto reúne com os Responsáveis dos Departamentos para monitorizar as atividades que estão a decorrer, com o intuito

de avaliar possíveis atrasos que impactem outros Departamentos, de modo a que atempadamente se possa fazer uma gestão adequada.

Ao longo do estágio existiu a oportunidade de programação das atividades dos Ensaio Clínicos. Esta tarefa requer um grande domínio em termos de conhecimento das atividades do Projeto, uma vez que é necessário de forma ajustada, distribuir dias úteis de trabalho aos Departamentos para conclusão das suas tarefas, e ainda definir as tarefas prioritárias em função de momentos e expectativas de Clientes.

O uso de ferramentas de Projeto adequadas garante uma maior produtividade e eficiência.

Novo projeto

O Gestor de Projeto informa todos os Departamentos das informações essenciais do novo Projeto, como por exemplo quem é o Promotor do ensaio, qual a data expectável de submissão do Ensaio Clínicico e toda a informação disponível e necessária, para que seja possível aos diferentes Departamentos iniciarem a preparação dos documentos necessários à submissão.

Nesta Fase Inicial, o Gestor de Projeto partilha também com todos os Departamentos os requisitos específicos do Promotor, bem como o documento modelo para recolha das Lições Aprendidas (*Lessons Learned*, no inglês), para que os Departamentos as recolham ao longo do ciclo de vida do Projeto e estas sirvam no futuro para melhorar processos.

Preparação dos documentos de submissão

Após esta passagem de informação relevante por parte do Gestor de Projeto, os Departamentos iniciam a preparação dos documentos do Ensaio Clínicico necessários à submissão, numa cascata de atividades:

- O Departamento de Assuntos Regulamentares é responsável pelo pedido do seguro do Ensaio Clínicico e pela submissão do Ensaio Clínicico, e de modo estratégico analisa possíveis momentos de submissão e aprovação para corresponder às expectativas do Promotor;

- A escrita do protocolo e do consentimento informado, se for responsabilidade da BlueClinical, é iniciada pelo Departamento de Escrita Médica sendo que estes documentos serão sempre revistos e aprovados pelo Promotor. Sempre que se considerar necessário é agendada uma reunião para definir estratégias;
- O Promotor fornece o Dossier do Medicamento Investigacional (que inclui resumos de informações relacionadas à qualidade, fabrico e controlo de qualquer medicamento experimental, dados de estudos clínicos e não clínicos⁶⁶) , a Brochura do investigador e/ou o Resumo das Características do Medicamento necessários à submissão do Ensaio Clínico. No entanto, a BlueClinical também faz a compilação deste dossier se este for um requisito do Promotor;
- O Departamento de Gestão de Dados com base nas informações requeridas por protocolo efetua o modelo de caderno do registo.
- A Farmácia é responsável pelo Circuito do Medicamento Experimental (aquisição, receção, armazenamento, prescrição, preparação, administração, devolução, destruição e contabilização) e o modelo do rótulo do medicamento;
- O Investigador Principal, com revisão do Gestor Médico, faz a avaliação ética do Ensaio Clínico.
- O Departamento da Documentação em conjunto com o Diretor de Farmacologia Clínica emite o documento de condições do Centro de Ensaio. Este documento é fulcral, pois vêm descritas as instalações, os equipamentos e os recursos humanos disponíveis para o Ensaio Clínico;
- O Departamento de Recrutamento e *Screening* elabora o documento do modelo de recrutamento e os cartões dos participantes.

Assim que todos os documentos listados acima se encontram finalizados, o Departamento de Assuntos Regulamentares compila todos os documentos e realiza a submissão do Dossier à Autoridade Reguladora e Comissão de Ética.

Submissão do Ensaio Clínico

O *dossier* compilado é validado pelas Autoridades Competentes e podem surgir questões adicionais que são comunicadas ao Departamento de Assuntos Regulamentares. Posteriormente é comunicado à Gestão do Projeto que gere a informação com os Departamentos internos e o Promotor de forma a que as respostas às questões sejam submetidas o quanto antes para haver a aprovação do Ensaio Clínico. Se durante o Ensaio Clínico houver alterações que tenham impacto na segurança dos participantes ou na validade científica do estudo, tem de ser notificada uma alteração substancial.

Validação do método analítico

Durante esta fase em que o ensaio se encontra em processo de avaliação, a Gestão de Projeto, juntamente com o Departamento de Laboratório e o Departamento de Farmacocinética/ Farmacodinâmica da BlueClinical, articula com o Laboratório Bioanalítico a validação do Método Analítico, bem como a Folha de Informação do Método Analítico, que é um documento que indica os requisitos necessários para manusear, processar, armazenar e transportar as amostras biológicas até as mesma serem transferida para ao Laboratório Bioanalítico.

A folha de informação do Método Analítico deve ser assinada pelo Laboratório Bioanalítico, pelo Departamento do Laboratório e/ou pelo Investigador Principal como registo de que tomaram conhecimento dos requisitos.

Reunião de Implementação

Em continuidade das atividades de preparação do Ensaio Clínico, o Gestor de Projeto agenda junto dos Departamentos internos uma Reunião de Implementação. Nesta reunião são discutidas todas as atividades e momentos necessários à implementação do Ensaio Clínico, entre elas, treinos específicos, elaboração de planos de trabalho das equipas clínicas, atividades de recrutamento, aquisição do medicamento experimental, atividades de laboratório, entre outros. Foi dada a oportunidade de assistir a reuniões de implementação que se revelaram muito estratégicas para o sucesso do Ensaio Clínico. No final das mesmas é elaborado

um documento dos temas abordados e respetivos prazos de validade, onde existiu a oportunidade de colaborar.

Nesta fase o Departamento de Recrutamento e *Screening* inicia uma avaliação de viabilidade, isto é, procede a pesquisas nas bases de dados interna de possíveis Participantes elegíveis ao Ensaio Clínico.

Matriz de Risco

Outra atividade inerente é a gestão da Matriz de Risco do Ensaio Clínico, que é uma atividade gerida pelo Gestor de Projeto, e tem como principal objetivo identificar, analisar, avaliar, e mitigar os riscos inerentes à realização do Ensaio Clínico.

Os riscos inerentes ao Ensaio Clínico são identificados pelos vários Departamentos, que o classificam quantitativamente e qualitativamente de acordo com a probabilidade de acontecimento e o impacto no Ensaio Clínico, posteriormente, o nível de risco é calculado em função destas duas premissas anteriores.

Após cálculo do nível de risco, importa definir um plano de mitigação de risco que envolva uma ação, com um responsável definido e num espaço temporal definido. O Gestor de Projeto compila todos os riscos, partilha com os vários Departamentos e faz a sua monitorização.

Aprovação do Ensaio Clínico

Após a obtenção de aprovação do Ensaio Clínico são iniciadas as atividades referentes ao Recrutamento e *Screening*.

Recrutamento e Screening

O Recrutamento e *Screening* é iniciado através do contacto com os participantes que se inscrevem de forma voluntária na base de dados e tem de responder a um breve questionário que os agrupa em função de critérios. Posteriormente são contactados para verificar a sua disponibilidade no estudo, e deslocam-se até à

Unidade onde tem acesso ao consentimento informado, que de forma livre, voluntária e esclarecida aceita ou recusa o seu consentimento para iniciar atividades do Ensaio Clínico. Se aceitar participar, a primeira atividade é a consulta de *Screening* onde realiza alguns exames médicos e é avaliado em consulta médica acerca dos critérios de inclusão/exclusão no Ensaio Clínico. Se o participante cumprir os critérios segue para a admissão do Ensaio Clínico, se falhar com um ou mais critérios de exclusão é excluído.

O Departamento de Recrutamento e Screening atualiza a Gestão do Projeto acerca das atividades de recrutamento, através de um e-mail em modelo próprio, de modo a que o Gestor de Projeto mantenha atualizado o Promotor.

Medicamento Experimental

O medicamento experimental e de referência tem de estar disponível no Centro de Ensaio com a devida antecedência para a condução clínica. O fornecimento do medicamento experimental e referência em quantidade suficiente é responsabilidade do Promotor. Este, deve garantir o cumprimento de retenção de amostras, que se dividem em dois tipos: amostras de referência e amostras de retenção. De acordo com as *Guidelines* Europeias de boas práticas de fabrico, os medicamentos são sujeitos a retenção de amostras com o objetivo de fornecer uma amostra para testes analíticos e fornecer uma amostra do produto acabado a partir de um lote acabado, no caso de virem a ser solicitadas pelas Autoridades Competentes.

A Gestão de Projeto articula juntos do Departamento da Farmácia da BlueClinical e Promotor as atividades de pedido, envio e posteriormente devolução dos medicamentos referidos.

O transporte do medicamento experimental e referência é efetuado por transportadoras, normalmente com controlo de temperatura e humidade, e todo o percurso desde a sua recolha até à sua entrega é monitorizado, registado e partilhado com o Promotor.

Toda a medicação é guardada na farmácia com controlo de temperatura e humidade, e, com acesso controlado, estando apenas acessível a pessoas devidamente autorizadas.

O fármaco experimental não utilizado deve ser devolvido ao Promotor para que o mesmo proceda a sua destruição, no entanto, o Promotor pode solicitar este serviço à BlueClinical. Neste sentido, um certificado de destruição deve ser elaborado e partilhado.

Lista de Randomização

O Departamento de Programação e Bioestatística, através de um programa informático que gera um código, vai aleatorizar os participantes.

Em Ensaio Clínicos duplamente ocultos, até acontecer a quebra de ocultação, apenas o farmacêutico que prepara a medicação e o responsável pela preparação da lista/envelopes de quebra de ocultação têm acesso à lista de randomização.

Verificação do TMF

Antes da Visita de Início ao Centro de Ensaio (*SIV, Site Initiation Visit*, em inglês) e antes da visita de Encerramento (*COV, Close Out visit*, em inglês) a Gestão de Projeto faz uma prévia verificação do Arquivo Principal do Estudo (*TMF, Trial Master File*, no inglês) para garantir que toda a informação se encontra arquivada. O *TMF*, é um arquivo que contém todos os documentos essenciais do Ensaio Clínico como prova de conformidade das Boas Práticas Clínicas, do Promotor, Investigador e Monitor.

A sua estrutura e utilização está previamente definida por Procedimentos de Operação normalizados, e os documentos são arquivados em diferentes dossiers de acordo com as responsabilidades Promotor ou Investigador. O *TMF* deve ser alimentado em modo contínuo.

Ao longo do estágio foram realizadas várias verificações do *TMF*, antes da visita de início e antes da visita de encerramento. Esta atividade é demorada em termos de tempo pois requiere a confirmação de toda a informação disponível. Existe uma ferramenta de registo dos documentos verificados, e no final da mesma, é feita uma

visão global da atividade. Se existirem documentos em falta, são devidamente identificados e planeadas datas máximas de arquivo dos devidos documentos. O Gestor de Projeto dispõe de benefício na realização desta atividade pelo seu acompanhamento abrangente e regular de todas as atividades do Ensaio Clínico.

Condução Clínica

Com o Ensaio Clínico já aprovado a fase da condução clínica é a próxima etapa. Esta fase diz respeito à operacionalização do Ensaio Clínico com os participantes do estudo.

Não obstante, antes de se efetivar a condução clínica são realizadas atividades que visam garantir que toda a equipa está preparada para a sua operacionalização. Importa definir/discutir estratégias para a melhor operacionalização do Ensaio Clínico. Nesse sentido o Gestor do Projeto convoca todos os responsáveis dos Departamentos para uma Reunião de Operacionalização.

Reunião de Operacionalização

Nesta reunião são monitorizadas as atualizações de todos os aspetos da condução clínica do Ensaio Clínico.

Existiu a oportunidade de assistir a reuniões de operacionalização onde os Departamentos demonstraram o cumprimento das atividades do Ensaio Clínico em tempo útil.

Reunião de Investigadores

Todos os colaboradores com funções no Ensaio Clínico têm de demonstrar conhecimento sobre o protocolo e ter treino comprovado no mesmo. Nesse sentido, é realizado um treino denominado de “Reunião de Investigadores” onde cada colaborador realiza um exame para o qual tem de obter a respetiva aprovação.

Plano Bioanalítico

Para que as amostras biológicas que vão ser recolhidas durante a condução clínica sigam para o Laboratório Bioanalítico tem que existir um Plano Bioanalítico finalizado. Este plano descreve todo o planeamento de análise das amostras biológicas para obtenção dos resultados, tais como: o material e métodos utilizados, as *Guidelines* de suporte, o registo e o arquivo dos dados/amostras, e por último como será apresentado o Relatório Final Bioanalítico. A Gestão de Projeto faz a gestão da comunicação na articulação entre o Laboratório Bioanalítico e o Departamento do Laboratório da BlueClinical, garantindo a finalização do mesmo, antes da análise das amostras. Nesse sentido, é tratado no início da condução clínica.

Admissão dos Participantes

O Departamento de Operações articula as equipas clínicas para o início do Ensaio Clínico. São admitidos os participantes e doseados de acordo com o cumprimento do protocolo.

Plano de Gestão de Dados

O Departamento de Gestão de Dados dispõe previamente de um Plano de Gestão de Dados onde especifica todo o percurso de como os dados vão ser recolhidos e tratados.

Caderno eletrónico de Registo de dados

Ao longo do Ensaio Clínico o Departamento de Documentação faz a introdução de dados no caderno de registo do participante eletrónico. Toda a informação introduzida é sujeita a um controlo de qualidade por parte do Departamento de Documentação, sendo que numa fase posterior o Departamento de Gestão de Dados faz a limpeza dos dados fazendo uma análise de todas as dúvidas que foram levantadas.

Monitorização

O Monitor está presente ao longo do Ensaio Clínico. Através de um Plano de Monitorização Clínica, dispõem do planeamento das atividades e visitas ao Centro de Ensaio, onde conduz a Visita de Início, Visitas de Monitorização e Visita de Encerramento. Destas visitas ao Centro de Ensaio poderão surgir dúvidas ou erros que terão de ser analisadas e corrigidas. No final de cada visita, o Monitor procede à realização de um relatório através do qual o Promotor obterá o conhecimento de todos os aspetos do Ensaio Clínico.

Sumário do Ensaio Clínico

O Gestor de Projeto informa o Promotor do primeiro voluntário randomizado e doseado e após término de cada período de Ensaio Clínico partilha um Sumário do Ensaio Clínico que contempla os seguintes itens: número total de sujeitos randomizados, número de sujeitos que completaram o estudo e excluídos, potenciais desvios ao protocolo e ocorrências clínicas. Houve a oportunidade de elaborar vários resumos de sumário do Ensaio Clínico, que exigem confirmação dos dados introduzidos. Esta atividade exige tempo e concentração na sua elaboração. Este sumário posteriormente é reportado ao Promotor.

Revisão Médica/Codificação

Após término da condução clínica e de introduzidos todos os dados clínicos, o Revisor Médico irá proceder a uma revisão do Caderno de Registo eletrónico, como a revisão médica dos eventos adversos, medicação concomitante e desvios ocorridos registados, análises de segurança, entre outros. Após esta revisão, o Departamento de Gestão de Dados procede à codificação da medicação concomitante com utilização de código internacional denominado de Código Químico Terapêutico Anatómico (*ATC, Anatomical Therapeutic Chemical*, no inglês)⁶⁷. Em seguimento, o Departamento de Farmacovigilância em conjunto com o Revisor Médico, procede à codificação dos eventos adversos e história médica com recurso ao Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (*MeDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities*, no inglês)⁶⁷. Este dicionário médico foi criado pela *ICH* com o propósito de uniformizar a terminologia médica.

Bloqueio Leve da Base de Dados

Finalizadas todas as dúvidas e a inserção dos dados no caderno eletrónico de dados, o Departamento de Gestão de Dados procede ao Bloqueio Leve da Base de Dados (*DBSL, Database Soft Lock*, no inglês) sendo que a base de dados deixa de estar disponível para alterações pelos vários utilizadores.

Envio de Amostras Biológicas

As amostras biológicas que foram recolhidas seguem o seu percurso até ao Laboratório Bioanalítico onde irão ser analisadas.

O Departamento de Programação e Bioestatística cria um Modelo para a tabela de resultados onde o Laboratório Bioanalítico insere os resultados obtidos em Excel. O objetivo desta tabela é a eficiência produzida na análise e comunicação dos resultados provenientes do Laboratório Bioanalítico com padronização de casas decimais, siglas entre outros parâmetros. O Gestor de Projeto faz a articulação com o Laboratório Bioanalítico, enviando este modelo de tabela de resultados.

Reunião de Revisão dos Dados Ocultos

Antes da chegada dos resultados do Laboratório Bioanalítico, o Departamento de Gestão de Dados, o Investigador Principal e o Departamento de Farmacocinética e Farmacodinâmica realizam uma reunião de revisão dos dados ocultos, (*DBRM, Data Blind Review Meeting*, no inglês). Esta reunião tem como objetivo avaliar o potencial impacto dos desvios na análise de Farmacocinética e definir qual a população de segurança e de Farmacocinética que vai ser escolhida para a análise de dados tendo em conta os desvios ocorridos, os eventos adversos e a medicação concomitante. No final da mesma é elaborada uma minuta que posteriormente irá ser incorporada no Plano de Análise Estatística.

Plano de Análise Estatística

O Plano de Análise Estatística (*SAP, Statistical Analysis Plan*, no inglês)⁶⁸ é um documento utilizado para definir a metodologia estatística que irá ser utilizada na análise dos dados do estudo, descrevendo as especificações do programa de estatística, com uso de tabelas, figuras e listas. É finalizado antes da condução clínica. Os desvios no Plano de Análise Estatística serão explicados no Relatório Final do Estudo.

A estrutura do plano de análise estatística é revista e aprovada pelo Promotor.

Tabela de Resultados

Recebida pelo Gestor de Projeto a tabela de resultados do Laboratório Bioanalítico, é enviada a informação ao Departamento de Programação e Bioestatística, que realiza confirmação dos mesmos, para garantir que no processo de transferência não houve alterações. Este processo de confirmação denomina-se de *Checksum* no inglês.

Os resultados do Ensaio Clínico são analisados pela equipa de Departamento de Farmacocinética/ Farmacodinâmica que desenvolve um *Memorandum* dos resultados preliminares, que é partilhado com o Promotor do estudo.

Base de Dados Integrada

A Base de Dados Integrada é então constituída por:

- Dados provenientes do Caderno de Registo Eletrónico (eCRF)
- Código do estudo desenvolvido pelo Departamento de Programação e Bioestatística para confirmação dos resultados
- Tabela de Resultados enviada pelo Laboratório Bioanalítico

Conjuntos de Dados

O conjunto de dados da Base de Dados Integrada vai originar Conjuntos de Dados (*Datasets* – no inglês). Os *datasets* seguem um conjunto de *Guidelines do Clinical*

Data Interchange Standards Consortium, *CDISC*⁶⁹, que visam tratar e preservar os dados. Estas *guidelines* são um requisito obrigatório para estudos da *FDA*.

Os *Datasets* podem ser divididos em *SDTM* (*Study Data Tabulation Model*) ou *ADaM* (*Analysis Data Model*):

- a) Os *SDTM* são os dados obtidos a partir do *eCRF* convertidos em tabelas usadas para análise. Estes conjuntos de dados vão permitir fornecer um padrão de modo a organizar os dados após o bloqueio da base de dados.
- b) Os *ADaM* são os dados da análise obtidos a partir da análise estatística dos resultados. Este conjunto de dados permitem estabelecer uma ligação com os dados de *SDTM* e as análises estatísticas finais.

Tabelas, Figuras e Listas

Os *Datasets* vão dar origem a Tabelas, Figuras e Listas (TFL, Tables, Figures and Listings, no inglês). As *TFL* podem ser relativas a dados de Segurança ou dados de Farmacocinética. Antes da sua versão final sofrem sempre um processo de controlo de qualidade.

Assinatura do Caderno de Registo de Dados e Bloqueio Total da Base de Dados

O Investigador Principal assina o *eCRF*, e a Gestão de Projeto envia um e-mail ao Departamento de Gestão de Dados confirmando que pode proceder ao Bloqueio Total da Base de Dados (Database Hard Lock, no Inglês). Esta base de dados só poderá ser novamente aberta se existirem erros nos dados que impactem a segurança e eficácia dos parâmetros que possam interferir na análise estatística e serem retiradas conclusões erradas do estudo. Este bloqueamento da base de dados é muito importante para não permitir alterações nos dados e, portanto, garantir a sua integridade.

Tabelas, Figuras e Listas Finais

É feita a importação final dos dados da Base de Dados Integrada que vai dar origem às TFL de segurança e de Farmacocinética que são partilhadas com o Departamento de Escrita Médica e o Departamento de Assuntos Regulamentares.

Relatório Bioanalítico

Nesta fase o Laboratório Bioanalítico envia o Relatório Bioanalítico onde relatam todas as atividades e resultados decorrentes da análise das amostras biológicas.

O corpo de texto do Relatório Final do estudo é preparado pelo Departamento de Escrita Médica e o Módulo 5 e 2.7.1 é compilado pela equipa de Assuntos Regulamentares.

Relatório Final do Ensaio Clínico

O Módulo 5 e 2.7.1 é revisto pelo Promotor e as alterações necessárias são implementadas. Assim que o Promotor indica que o relatório pode ser finalizado é realizado um controlo de qualidade ao modulo 5 pelo Departamento de Qualidade, que emite um certificado de garantia da qualidade que é incluído como anexo do Módulo 5.

A compilação final do Módulo 5 e 2.7.1 é efetuada pelos Assuntos Regulamentares, partilhada com o Promotor e posteriormente são recolhidas as assinaturas.

O módulo 5 e 2.7.1 é assinado e enviado ao Promotor.

Reunião de Encerramento /Lições Aprendidas

Finalizado o Ensaio Clínico é efetuada a reunião de Encerramento pela equipa de Gestão de Projeto onde todos os Departamentos contribuem com Lições Aprendidas detetadas ao longo do Ensaio Clínico. Houve oportunidade durante o estágio de assistir à reunião e o seu valor é inquestionável, pois é possível melhorar a performance tornando-se mais competitivos.

3.3 Oportunidades de Formação

A BlueClinical disponibiliza aos seus colaboradores um conjunto de formações, umas de carácter geral e, outras específicas inerentes à função que o colaborador vai desempenhar, que são uma mais valia no sucesso das suas posições.

Entre as formações de carácter geral são disponibilizadas por exemplo:

- Formação de Boas-Vindas – Introdução à Empresa
- Polícias de Tecnologias de Informação
- Regulamento de Proteção de Dados
- Farmacovigilância
- Garantia de Qualidade
- Recursos Humanos
- Processo de Estudo Clínico

São ainda disponibilizadas todas as formações de carácter específico à função de Gestor de Projeto, que englobam muito do que é descrito neste relatório

- Carta de Autorização
- Declaração de Representante Legal
- Contratos Financeiros
- Acordos Financeiro relacionados com Projeto
- Plano de Comunicação
- Cronologia do Projeto
- Plano de Projeto
- Submissão de Ensaio Clínico
- Comunicação (com Promotores e fornecedores)
- Sumário do Ensaio Clínico
- Gestão e mitigação de riscos
- Arquivo Principal do Estudo
- Arquivo Administrativo
- Armazenamento de amostras de estudo
- Sistema eletrónico de recolha de dados
- Inteligência do Cliente

- Lições Aprendidas

Além destas formações, disponibilizam formações que envolvem interações específicas com os diferentes Departamentos, permitindo que os colaboradores tenham conhecimento das tarefas específicas dos diferentes Departamentos:

- Treino em *Viedoc*
- Recrutamento e *Screening* da Unidade da Fase I
- Documentação da Unidade da Fase I
- Laboratório da Unidade de Fase I
- Farmácia da Unidade Fase I
- Operações da Unidade de Fase I
- Gestão de Dados Clínicos
- Programação de Dados Clínicos
- Estatísticas
- Assuntos Regulamentares

4. Desvios do Plano de Atividades

Todo o Plano de Atividades Programado inicialmente foi cumprido, no entanto, a sua atividade previa um contexto totalmente presencial. Devido às restrições impostas pela COVID-19, parte do estágio foi realizado via remota, impondo um desafio maior no processo de aprendizagem. Contudo, houve um aproveitamento positivo no acompanhamento das atividades de Estágio.

5. Discussão

Apesar da prévia ligação profissional ao sector da saúde, num Hospital Central, o tempo dedicado à Investigação Clínica é muito escasso, por variados fatores.

O gosto pela área dos Ensaio Clínicos foi descoberto aquando do convite para trabalhar na BlueClinical, Unidade de Fase I como *Research Nurse*, este foi o motor que fez crescer o empenho pelo conhecimento científico /regulamentar na área do Ensaio Clínicos.

Como *Research Nurse* foi possível adquirir experiência e conhecimentos na condução clínica de Ensaio de Fase I. O contacto com as boas práticas clínicas, os diferentes tipos de ensaios, alguns documentos essenciais do ensaio, o registo nos formulários dos participantes, e treinos específicos, foram um importante *background* ao longo deste Mestrado. Não obstante, o conhecimento abrangente sobre o ciclo de vida de um ensaio era muito reduzido, uma vez que o foco era sobretudo na parte clínica.

O MEGIC permitiu colmatar esta ausência de conhecimento, permitindo conhecer a abrangência dos Ensaio Clínicos, desde as áreas regulamentares e ética, até às exigências de gestão de todo o Ensaio Clínicos.

O maior desafio deste mestrado foi conseguir conciliar a atividade profissional com a vida acadêmica. Apesar da exigência da realização de um estágio, tornou-se claro, também por experiência prévia, que a sua concretização permite enriquecer e diversificar o conhecimento nesta área.

O estágio na área da Gestão do Projeto de Unidade de Fase I foi muito desafiante, desde logo pela quantidade de informação, a diversidade de áreas de conhecimentos com que contactava e as ligações com os vários *Stakeholders* do Ensaio Clínico.

A primeira dificuldade encontrada no início do estágio foi a quantidade de informação recebida via e-mail. Eram muitos Projetos, em diferentes fases do ciclo com várias atividades em simultâneo. Foram desenvolvidas estratégias de organização de e-mail e de gestão da informação por prioridades recorrendo a aplicações informáticas, que até então nunca haviam sido utilizadas, o que permitiu adquirir competências em ferramentas de gestão documental e informática.

Ao longo do estágio foi possível assistir às comunicações com Promotores onde ficou claro como estes são assertivos, rigorosos e exigentes, as respostas têm de ser fornecidas em tempo útil, de forma adequada. O Gestor de Projeto tem de estabelecer uma relação de confiança e de transparência em simultâneo.

Das reuniões com os Promotores era elaborada uma minuta. Inicialmente existiu uma maior dificuldade em perceber qual a informação essencial e necessária a registar, no entanto, devido à frequência das mesmas, foi possível adquirir competências que permitiram fazer uma triagem da informação e realizar as minutas de forma autónoma.

Não foi permitida a interação direta com o Promotor, no entanto, os e-mails com as comunicações necessárias foram elaborados sob supervisão. Este processo de resposta de e-mails, que inicialmente parecia fácil, obedecia a regras de escrita

com recurso a uma linguagem formal e padronizada, pelo que foi necessário adaptar a forma de escrita na elaboração dos mesmos. No final do estágio foi possível redigir estas comunicações de forma autónoma.

Devido às regras de confinamento impostas pela Covid-19, não houve oportunidade de acompanhar visitas físicas de clientes ao Centro durante a condução clínica.

No início da redação dos contratos financeiros foi sentida uma maior dificuldade na sua elaboração por apresentarem muita informação de base legal. Contudo, ao longo do estágio foi possível colmatar a dificuldade inicial, através dos vários momentos de experiência, que permitiram conhecer melhor, a informação contida nos contratos.

Na elaboração de Cartas de Autorização e de Declaração de Representante não foi sentida dificuldade acrescida, uma vez que, a sua execução é simples e de fácil compreensão.

Através do contacto com o Departamento de Assuntos Regulamentares foi possível assistir ao processo de submissão às Autoridades. A submissão não se resume simplesmente a reunir um conjunto de documentos. Envolve a coordenação entre os Departamentos internos e o Promotor, onde há partilha de conhecimentos, responsabilidades e decisões. Quando são pedidas questões adicionais é imperativo responder de forma atempada e com o maior rigor, onde a verdade, a qualidade e segurança são fulcrais.

Do contacto inicial com o Plano do Projeto, observando todas as atividades que o Ensaio Clínico envolvia, foi estimada de forma errada a morosidade do processo. No entanto, devido ao facto de existirem vários Departamentos, as atividades são executadas de forma bastante ágil e rápida.

O estágio desenvolvido na BlueClinical permitiu o acompanhamento de todas as fases do Ensaio Clínico, desde a cotação até á entrega do relatório final.

A BlueClinical, por dispor de todos os recursos necessários à realização das atividades do ensaio torna-se competitiva e eficiente.

Existiu uma maior dificuldade no planeamento do Plano do Projeto, com as respetivas datas de realização e conclusão das atividades dos vários Departamentos. Com o desenvolvimento do estágio foi possível conhecer melhor os processos, permitindo perceber o tempo necessário à execução de cada atividade.

O Gestor de Projeto é confrontado com muitas áreas de intervenção, por esse motivo, deve conhecer todo o processo de Ensaio Clínico, o que envolve uma área de conhecimento muito extensa. Ao longo do estágio foi possível contactar com documentos de novas áreas de conhecimento, como a validação do método analítico, plano de análise estatística, plano de Gestão de Dados, entre outros, o que requereu uma necessidade de estudo adicional, dada a dificuldade em acompanhar as reuniões com a discussão destes temas.

Existiu dificuldade em compreender os processos pertencentes ao Departamento de Programação e Estatística. Contudo, com a formação inicial e com tempo de estudo individual foi possível interiorizar o processo.

Das atividades realizadas pela Gestão do Projeto destaca-se o acompanhamento e participação nas decisões em todo o ciclo do Ensaio Clínico. O estágio proporcionou a oportunidade de colaboração em reuniões, onde foram definidas as estratégias de implementação de Ensaios Clínicos com populações especiais, observando-se as barreiras encontradas na sua implementação e desenvolvidas estratégias para a sua operacionalização.

Com a pesquisa bibliográfica efetuada sobre os requisitos de operacionalização do Ensaio Clínico de Fase I, verifica-se que os procedimentos, circuitos e registos são exaustivos a que os Colaboradores e Participantes da Unidade de Fase I da

BlueClinical são submetidos, devem-se ao cumprimento destes requisitos, sendo cruciais no sucesso do Ensaio Clínico e segurança dos Participantes.

Relativamente às ferramentas utilizadas na Gestão do Projeto da BlueClinical, o Excel é a ferramenta com maior uso. Fazendo a correlação com a parte teórica existem softwares avançados e direcionados à Gestão de Projeto que poderiam ser uma mais valia, em tempo e extração de dados para fins estatísticos.

Da pesquisa efetuada sobre as bases de dados de registo de Ensaio Clínico em Fase I, salvaguardando sempre os direitos de propriedade intelectual dos Promotores, observa-se que seria importante conhecer o número de Ensaios Clínicos de Fase I, em tempo real, e quais os Centros que detêm de um maior número de ensaios. O *Benchmarking* seria uma mais valia na melhoria e *performance* dos Centros.

6. Conclusão

Com o desfecho deste estágio foram adquiridos novos saberes e novas competências no ciclo de vida do Projeto do Ensaio Clínico.

Foram adquiridas competências em Gestão de Projeto atribuindo indubitavelmente um papel extremamente importante ao Gestor de Projeto por liderar, planear e coordenar as suas equipas conduzindo ao sucesso dos Ensaios Clínicos.

O Curso de Mestrado de Gestão da Investigação Clínica permite o desenvolvimento de conhecimentos científicos e competências de investigação que culminaram com o estágio onde foi possível efetuar a aplicação dos conhecimentos obtidos na parte teórica e a sua transposição para a prática.

É fundamental formar Profissionais qualificados na área dos Ensaio Clínicos, e, criar condições seguras de operacionalização dos ensaios com recursos suficientes, tornando as Instituições de Saúde Portuguesas competitivas com um maior número de Ensaio Clínicos, que vai refletir na produção de conhecimento e oferecer o acesso precoce a medicamentos inovadores à nossa população.

Pela abrangência e aprendizagem das atividades de estágio proporcionadas os objetivos do estágio foram cumpridos.

As aprendizagens adquiridas terão um papel relevante no desempenho profissional subsequente na área da Investigação Clínica.

7. Bibliografia

1. BlueClinical – Ensaio Clínicos / Clinical Trials. <https://www.blueclinical.com/about-us>.
2. Assembleia da República. Lei nº 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica. *Diário da República, 1.A série - Nº. 75 2450–65* (2014).
3. Learn About Clinical Studies - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs>.
4. Röhrig, B., Du Prel, J. B., Wachtlin, D. & Blettner, M. Studientypen in der medizinischen forschung - Teil 3 der serie zur bewertung wissenschaftlicher publikationen. *Dtsch. Arztebl.* 106, 262–268 (2009).
5. Bonita, R., Beaglehole, R. & Kjellstrom, T. *Epidemiologia básica.* (2010).
6. do Vale, M. Estudos observacionais. *Ceic* 9 (2007).
7. Pinheiro, M. & Andrade, D. A. Universidade de Lisboa Faculdade de Farmácia THE SCIENTIFIC IMPACT OF COMMERCIAL AND NON-. (2019).
8. Fronteira, I. Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos Observational Studies in the Era of Evidence Based Medicine: Short Review on their Relevance, Taxonomy and Designs Inês FRONTEIRA. *Acta Med Port* 26, 161–170 (2013).
9. Kapoor, M. C. Types of studies and research design. *Indian J. Anaesth.* 60, 626–630 (2016).
10. Vol, G. & Vaz Carneiro, A. 30 ANTÓNIO VAZ CARNEIRO COMO AVALIAR A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA. O EXEMPLO DA AVALIAÇÃO CRÍTICA DE UM ENSAIO CLÍNICO.
11. Tsoka-Gwegweni, J. M. & Wassenaar, D. R. Using the Emanuel et al. Framework to assess ethical issues raised by a biomedical research ethics committee in South Africa. *J. Empir. Res. Hum. Res. Ethics* 9, 36–45 (2014).
12. Nedel, W. L. & Da Silveira, F. Different research designs and their characteristics in intensive care. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 28, 256–260 (2016).

13. Speers, M. A. *Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. Medicina (Buenos Aires)* vol. 70 (2010).
14. Clinical Trials - GBS/CIDP Foundation International. <https://www.gbs-cidp.org/support/resources/clinical-trials/>.
15. Desenvolvimento não clínico: Tipos de estudos não clínicos - EUPATI Toolbox. <https://toolbox.eupati.eu/resources/desenvolvimento-nao-clinico-tipos-de-estudos-nao-clinicos/?lang=pt-pt>.
16. PMA - Pharmaceutical Medicine Academy. <https://www.pharmaceutical-academy.pt/index.html>.
17. How are drugs designed and developed? | Facts | yourgenome.org. <https://www.yourgenome.org/facts/how-are-drugs-designed-and-developed>.
18. *ICH Topic E 8 General Considerations for Clinical Trials Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS*. <http://www.emea.eu.int> (1998).
19. Orloff, J. *et al.* The future of drug development: Advancing clinical trial design. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8, 949–957 (2009).
20. Step. Committee for Medicinal Products for Human Use ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use-organisation of CTD. 4, (2021).
21. European Medicines Agency. ICH E2D Post-Approval Safety Data Management. 1–8 (1998).
22. Clinical Trial End Points At Different Phases of Clinical Development | BioStrategics Consulting Ltd Blog. <https://biostrategics.wordpress.com/2011/02/28/clinical-trial-end-points-at-different-phases-of-clinical-development/>.
23. Van Norman, G. A. Drugs, Devices, and the FDA: Part 1: An Overview of Approval Processes for Drugs. *JACC Basic to Transl. Sci.* 1, 170–179 (2016).
24. Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition 2 Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition. (2018).
25. MHRA. Phase I Accreditation Scheme. *Mhra* 3, 1–19 (2015).
26. Shah, R. R. The significance of QT interval in drug development. in *British*

- Journal of Clinical Pharmacology* vol. 54 188–202 (2002).
27. World Medical Association. Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Scientific Requirements and Research Protocols. *Bull. World Health Organ.* 79, 373 (2013).
 28. ICH Official web site : ICH. <https://www.ich.org/products/ctd>.
 29. European Medicines Agency (EMA). Guideline Good Clinical Practice E6(R2). *Comm. Hum. Med. Prod.* 6, 1–68 (2018).
 30. Appendix 4: Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. *Textb. Pharm. Med.* 827–843 (2007) doi:10.1002/9780470987391.app4.
 31. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) nº 536/2014 de 16 de abril de 2014. *J. Of. das Comunidades Eur.* L158, 1–79 (2014).
 32. European Medicines Agency & (EMA). About us. 31, (2019).
 33. What We Do | FDA. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>.
 34. Venkatakrisnan, K. & Ecsedy, J. A. EMA guideline of First-In-Human dose. *Clin. Pharmacol. Ther.* 101, 99–113 (2017).
 35. Services, H. Guidance for industry: Characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases. *Biotechnol. Law Rep.* 25, 697–723 (2006).
 36. CEIC. Pagamento aos Participantes. *Phys. Rev. E* (2011).
 37. Ensaios clínicos em Portugal. (2019).
 38. Lloyd, I. Pharma R & D Annual Review 2021. *Pharmaprojects* 1–44 (2021).
 39. Number of clinical trials by year, location, disease and phase. <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-trial-registrations-by-year-location-disease-and-phase-of-development>.
 40. INFARMED- Evolução anual 2005 a 2020.
 41. Madeira, C., Pais, A., Kubiak, C., Demotes, J. & Monteiro, E. C. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research

- Infrastructure Network (PtCRIN). *Contemp. Clin. Trials Commun.* 4, 141–148 (2016).
42. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
 43. Moorthy, V. S., Karam, G., Vannice, K. S. & Kieny, M. P. Rationale for WHO’s New Position Calling for Prompt Reporting and Public Disclosure of Interventional Clinical Trial Results. *PLoS Med.* 12, 1–5 (2015).
 44. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>.
 45. EU. Jornal Oficial L21/81. L21 2, 81 (2016).
 46. Kenter, M. & Cohen, A. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 368, 1387–1391 (2006).
 47. Gary, Z. & Goldfarb, N. Expanding a site into Phase I Trials. *J. Clin. Res. Pract.* 6, 1–6 (2010).
 48. Phase I Oncology Drug Development by Timothy A.
 49. Brussels, E. / & Ct. *EUROPEAN COMMISSION ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL Single market: management & legislation for consumer goods Pharmaceuticals: regulatory framework and market authorisations Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database)*. (2003).
 50. FAQs - Infarmed. https://www.rnec.pt/pt_PT/faqs.
 51. INFARMED, I. P. Formato da documentação a ser apresentada ao INFARMED, I.P., no âmbito de um pedido de Autorização de Ensaio Clínico. 1–5 (2019).
 52. Fluxograma Procedimentos CEIC.
 53. Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico. 102.
 54. CEIC. Organização do Dossier de Submissão. 3–4 (2021).
 55. What is Project Management | PMI. <https://www.pmi.org/about/learn-about-pmi/what-is-project-management>.

56. Chertow, M. R. *HBR Guide to Project Management*. Harvard Business School Press Books vol. 11 (2012).
57. PMKB | PMBOK (PMI) - PMKB Project Management Knowledge Base – Conhecimento e Experiência em Gerenciamento de Projetos. <https://pmkb.com.br/sig/padroes-frameworks/pmbok-pmi/>.
58. Payne, J. M. *et al.* Researchers' experience with project management in health and medical research: Results from a post-project review. *BMC Public Health* vol. 11 (2011).
59. Clinical Project management. <http://vietstar-research.com/clinical-project-management.htm>.
60. Farrell, B., Kenyon, S. & Shakur, H. Managing clinical trials. *Trials* vol. 11 1–6 (2010).
61. Madhukiran Parvathaneni, Pattarkine, M. & Chappidi., D. Y. Implementation of Project Management in Clinical Research. *Inven. Rapid Clin. Res.* 2018, 1–6 (2017).
62. Walker, K. F., Turzanski, J., Whitham, D., Montgomery, A. & Duley, L. Monitoring performance of sites within multicentre randomised trials: a systematic review of performance metrics. doi:10.1186/s13063-018-2941-8.
63. Whitham, D. *et al.* Development of a standardised set of metrics for monitoring site performance in multicentre randomised trials: A Delphi study. *Trials* 19, (2018).
64. Francis, D. *et al.* Marketing and clinical trials: A case study. *Trials* 8, 37 (2007).
65. EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines | Public Health. <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>.
66. IMP Dossier. <https://www.imp-dossier.eu/>.
67. English | MedDRA. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome>.
68. *ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS*. <http://www.emea.eu.int> (1998).
69. Global Regulatory Requirements | CDISC.

<https://www.cdisc.org/resources/global-regulatory-requirements>.

70. CEIC - Legislação. <https://www.ceic.pt/web/ceic/legislacao>.

8. Anexos

8.1. Anexo I - Plano de Atividades



Universidade Nova de Lisboa
NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública
Universidade de Aveiro, Departamento de Ciências Médicas
Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC)

Plano de Atividades

Nome da Instituição: BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda
Nome do Estagiário: Vânia Soares

Tipo de Instituição	
Clinical Trial Unit / CRO	X

Tópico do Estágio: Gestão de Projeto (Ensaios Clínicos)

Nome(s) do(s) responsável(is) pelo Estágio (tutor(es))	Formação académica	Cargo na Instituição acolhedora de estágio	Nº de anos de experiência no tópico de estágio	Nº de estágios acompanhados previamente
Gisela Rocha	Licenciatura	Chefe de Gestão de Projetos Fase I	5	2
Cecília Miranda	Doutoramento	Gestor de Projetos Fase I	3	1

Tarefas que constituem o plano de atividades:

Ao longo do estágio a aluna irá interagir com as atividades das áreas indicadas, pretendendo-se que adquira conhecimentos e que consiga executar os procedimentos. Desta forma, no final do estágio deverá ter adquirido autonomia na maioria das tarefas indicadas.

Elaboração de documentos	Assinalar com x
Desenvolvimento e/ou revisão de contratos e adendas	X
Desenvolvimento e/ou revisão de <i>Letter of Authorization</i> e <i>Legal Representative Declaration</i>	X
Desenvolvimento e/ou revisão de plano de comunicação	X
Desenvolvimento e/ou revisão de plano do projeto	X
Atividades de Gestão de Projeto	
Controlo da faturação e custos associados ao projeto	X
Criação, gestão e monitorização das <i>timelines</i> associadas ao projeto	X
Criação, gestão e monitorização do plano do projeto	X
Estabelecer a estrutura do projeto por etapas, que inclui todas as tarefas necessárias para atingir cada uma das entregas do projeto	X
Coordenar e acompanhar a preparação e submissão de pedido de autorização para a realização de novos projetos, em estreita colaboração e comunicação com o Promotor e as equipas multifuncionais internas	X
Acompanhamento diário das equipas de multifuncionais internas envolvidas no projeto	X
Reuniões com Promotores	X
Contribuir para a atualização do <i>Trial Master File (TMF)</i> e do <i>Investigator Site File (ISF)</i>	X
Vistas de verificação de TMF e ISF pré- <i>visita</i> de monitorização	X
Avaliação e monitorização dos riscos associados ao projeto	X
Principal ponto de contacto para clientes e fornecedores	X
Identificar de forma proativa e oportuna as atividades fora de âmbito do projeto	X

Data: 29 Outubro 2020

Assinatura do Aluno

Vânia Sofia de Sousa Soares

Assinatura do Tutor

Síndia Pereira

Assinatura do Tutor

Carsten Pereira

8.2. Anexo II - Legislação internacional e nacional

Tabela 7 - *Guidelines* Internacionais e Nacionais, baseado em ^{24,70}.

Legislação Internacional	Hiperligação
<i>International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline for GCP</i>	https://www.ich.org/
<i>European Union (EU) Clinical Trials Directive 2001/20/EC</i>	https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
<i>Regulamento CE 536/2014, do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014</i>	<u>Regulamento CE 536/2014, do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014, relativo aos Ensaios Clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE</u>
<i>Directive 2005/28/CE</i>	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0028&from=EN
<i>ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals</i>	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf
<i>ICH S6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals</i>	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
<i>ICH S9 Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals</i>	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s9-guideline-nonclinical-evaluation-anticancer-pharmaceuticals-questions-answers-step-5_en.pdf
<i>GMP for Medicinal Products. EudraLex Vol. 423, 24 and annexes, especially Annexes 1, 13 and 16</i>	https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf
<i>Directive 2003/94/EC on GMP for Medicinal Products and IMPs</i>	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32003L0094&from=EN
<i>Directive 2005/28/EC on GCP</i>	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32005L0028&from=EN
<i>European Commission - EudraLex, Vol. 10</i>	https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en
<i>Governance Arrangements for Research Ethics Committees</i>	https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/www.hra.nhs.uk/media/documents/GAfREC_Final_v2.0_26.03.2020.pdf
<i>Standard Operating Procedures (SOP) for Research Ethics Committees</i>	https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/www.hra.nhs.uk/media/documents/R

	ES Standard Operating Procedures Version 7.5 March 2021 Exported from pdf.pdf
Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational Medicinal Products (EMA)	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf
Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (FDA)	https://www.fda.gov/media/72309/download
Phase I Accreditation Scheme Requirements (MHRA)	https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/473579/Phase_I_Accreditation_Scheme.pdf
Guidelines for Phase I clinical trials <i>2018 edition</i>	https://www.abpi.org.uk/publications/guidelines-for-phase-i-clinical-trials-2018-edition/
Legislação Nacional	Hiperligação
Lei da Investigação Clínica n.º 21/2014	Lei n.º 21/2014, de 16 de abril
Lei n.º 73/2015, de 27 de julho	https://dre.pt/home/-/dre/69879383/details/maximized
Lei nº176/2006	https://dre.pt/pesquisa/-/search/540387/details/maximized
Lei n.º 58/2019, de 8 de agosto	Lei n.º 58/2019, de 8 de agosto
Pagamento aos Participantes	https://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+-Orientador+Sobre+o+pagamento+a+participantes+em+ensaios+cl%C3%ADnicos/63d23b24-e7e6-4d46-bd22-e24d3cc945e9

8.3 Anexo III - Resultados de pesquisa de Bases de Dados

III A)

Na página “EU Clinical Trials Register” selecionou-se a opção “pesquisa avançada” “Ensaio de Fase I”, “Portugal”, “ambos os géneros”.

Data da pesquisa: 05JUN2021 (Figura 19).

Trials with a EudraCT protocol (22) Paediatric studies in scope of Art45 of the Paediatric Regulation (18.700)

22 result(s) found. Displaying page 1 of 2. 1 2 Next»

EudraCT Number: 2013-003133-14	Sponsor Protocol Number: LUZ11-CDU-001	Start Date: 2014-02-07
Sponsor Name: Luzitin, S.A.		
Full Title: An open-label study to investigate the tolerability, pharmacokinetics and anti-tumor effect following photodynamic therapy (PDT) with single-ascending doses of LUZ11 in patients with advanced head ...		

Subscribe to this Search
To subscribe to the RSS feed for this search click [here](#). This will provide an RSS feed for clinical trials matching your search that have been added or updated in the

Figura 19 - Ensaio Clínicos Fase I em Portugal. Fonte: EU-CTR

III B)

Na página “Clinical Trials.Gov” selecionou-se a opção “Ensaio Clínicos em Portugal”, “por iniciar ou a decorrer”, “Fase I”, “early phase”.

Data da pesquisa: 05JUN2021 (Figura 20).

Showing: 1-10 of 11 studies 10 studies per page Download Subscribe to RSS Show/Hide Columns

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Not yet recruiting	A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Cenerimod	<ul style="list-style-type: none"> Healthy Hepatic Impairment 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Cenerimod 	<ul style="list-style-type: none"> BlueClinical Phase 1 Hospital de Prelado Porto, Portugal
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Stereotactic Hypofractionated Accelerated Radiotherapy Post-Prostatectomy	<ul style="list-style-type: none"> Prostate Cancer Adenocarcinoma Adjuvant Radiotherapy Salvage Radiotherapy (and 3 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Radiation: SBRT 	<ul style="list-style-type: none"> Champalimaud Foundation Lisboa, Portugal
3	<input type="checkbox"/>	Recruiting	End-stage Renal Disease (ESRD) Pilot Study	<ul style="list-style-type: none"> Renal Dialysis 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: BAY1213790 Drug: 0.9% sodium chloride solution 	<ul style="list-style-type: none"> California Institute of Renal Research - Chula Vista Chula Vista California

Figura 20- Ensaio Clínicos Fase I em Portugal. Fonte: Clinical Trials.Gov