



Universidade  
de Aveiro  
Ano 2023



NOVA MEDICAL  
SCHOOL



universidade de aveiro  
theoria poiesis praxis

**Afonso  
Manuel  
Gomes  
Viana**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM GESTÃO DE PROJETO PARA  
ENSAIOS CLÍNICOS, UMA ANÁLISE DE PROCESSOS QUE  
CONSTITUEM DESAFIOS NA SUA CONDUÇÃO**

**INTERNSHIP REPORT IN PROJECT MANAGEMENT FOR  
CLINICAL TRIALS, AN ANALYSIS OF PROCESSES THAT  
CHALLENGE THEIR CONDUCT**



Universidade de  
Aveiro  
Ano 2023



NOVA MEDICAL  
SCHOOL



universidade de aveiro  
theoria poiesis praxis

Afonso Manuel Gomes  
Viana

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM GESTÃO DE PROJETO PARA ENSAIOS CLÍNICOS, UMA ANÁLISE DE PROCESSOS QUE CONSTITUEM DESAFIOS NA SUA CONDUÇÃO**

### **INTERNSHIP REPORT IN PROJECT MANAGEMENT FOR CLINICAL TRIALS, AN ANALYSIS OF PROCESSES THAT CHALLENGE THEIR CONDUCT**

Relatório de Estágio apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica (curso ministrado pela Universidade Nova de Lisboa, através da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, da NOVA Information and Management School, da Escola Nacional de Saúde Pública e pela Universidade de Aveiro), realizado sob a orientação científica da Doutora Joana Batuca, Investigadora da NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa.

## **o júri**

presidente

Professora Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro  
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

vogal – Arguente Principal

Doutora Teresa Catarina Páscoa Madeira  
Diretora Executiva, Colab Trials

vogal – Orientador

Doutora Joana Rita Ramos Pires Batuca  
Investigadora, Universidade Nova de Lisboa - Nova Medical School

## **agradecimentos**

Ao Professor Doutor Luís Almeida e à Susana Brandão pela oportunidade de poder ter realizado o estágio curricular na BlueClinical em Gestão de Projeto, e pela confiança depositada em mim.

À Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro e à Professora Doutora Lúcia Domingues, coordenadoras do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, pela possibilidade de poder ingressar neste estágio curricular.

À Doutora Joana Batuca pela orientação dada para a concretização do presente relatório.

À Gisela Rocha, Márcia Silva e Bárbara Martins pela sua disponibilidade, mentoria e acolhimento, que me permitiram evoluir profissionalmente e pessoalmente.

Aos restantes membros da equipa de Gestão de Projeto, nomeadamente a Maria Pedro Silva, o Bruno Guimarães e o Jorge Lourenço pelo ambiente de trabalho positivo e pela entajuda.

À Cristina Lopes e Ana Pereira, pelo apoio imprescindível da Direção de Operações na Gestão de Projeto.

Ao Doutor Serafim Guimarães por me ter inspirado a desenvolver o tema do presente relatório.

Aos colaboradores da BlueClinical, pela sua dedicação e espírito de equipa.

À minha família, estando sempre presente nesta etapa marcante e motivando-me para alcançar mais.

À Inês, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, que me ajudaram a superar os desafios neste percurso.

## palavras-chave

Ensaio Clínico, Investigação Clínica, Gestão de Projeto, BlueClinical, Processo, Fase Precoce, Ensaio Unicêntricos, Ensaio Multicêntricos, Desafios

## resumo

O presente relatório descreve conteúdos abordados no estágio curricular em Gestão de Projeto realizado na BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda., no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica realizado na Universidade de Aveiro em parceria com a NOVA *Medical School*, da Universidade NOVA de Lisboa. O estágio curricular teve a duração de nove meses, de 20 de setembro de 2022 até 30 de junho de 2023, cujo objetivo principal consiste no desenvolvimento das competências num ambiente real de trabalho na área de gestão de ensaios clínicos pela aplicação prática dos conteúdos lecionados no Mestrado.

A revisão bibliográfica do presente relatório oferece uma visão geral sobre a investigação clínica e princípios de gestão de projeto. As atividades realizadas no estágio curricular são detalhadas de forma a abordar a experiência de um gestor de ensaios clínicos de fase precoce conduzidos em Portugal, explorando os pontos mais desafiantes sentidos na área. A gestão de um ensaio clínico multicêntrico, as revisões ao *Trial Master File*, o acompanhamento das atividades de gestão de projeto realizadas, a presença em reuniões com Promotores, a escrita de minutas de reunião, o arquivo de documentação no servidor interno e a participação em atividades de recrutamento relacionadas com o controlo da alocação de novos participantes e do pagamento a centros de investigação foram algumas das principais atividades exercidas no estágio curricular.

A discussão do tema de processos *bottleneck* propõe estratégias de resolução ou mitigação dos principais problemas levantados durante a condução de ensaios clínicos.

O estágio curricular foi um empreendimento bem-sucedido, atendendo que os seus objetivos e grande parte das atividades propostas no Plano de Atividades foram cumpridas, permitindo o desenvolvimento de competências profissionais cruciais para a finalização do ciclo de estudos e para o começo de uma carreira profissional na área de Gestão da Investigação Clínica.

**keywords**

Clinical Trial, Clinical Investigation, Project Management, BlueClinical, Process, Early Phase, Unicentric Trials, Multicentric Trials, Challenges

**abstract**

This report describes the contents covered during the curricular internship in Project Management carried out at BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda., as part of the Master's degree in Clinical Research Management conducted at the University of Aveiro in partnership with the NOVA Medical School, University NOVA of Lisbon. The curricular internship lasted for nine months, from 20<sup>th</sup> of September 2022 to 30<sup>th</sup> of June 2023, with the objective of developing skills in a real work environment in the field of clinical project management by applying the practical knowledge taught in the Master's program.

The bibliographic review in this report provides an overview of clinical investigation and project management principles. The activities carried out during the curricular internship are detailed to address the experience of managing early-phase clinical trials conducted in Portugal, exploring the most challenging aspects in the field. Managing a multicentric clinical trial, reviewing the Trial Master File, following project management activities in multi-center clinical trials, attending meetings with sponsors, drafting meeting minutes, archiving documentation on the internal server and participating in recruitment-related activities regarding the allocation of new participants and payment to research centers were some of the main activities performed during the internship.

The discussion of the bottleneck processes theme proposes strategies for resolving or mitigating the main problems encountered during the conduct of clinical trials. The curricular internship was a successful endeavor, as it met its objectives, and a significant portion of the activities outlined in the Activity Plan were completed, enabling the development of crucial professional skills for the completion of the Master's degree program and the start of a professional career in the field of Clinical Research Management.

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	i
LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE TABELAS .....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS .....	v
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 ÂMBITO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 ESTADO DA ARTE .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.1 Investigação Clínica.....</b>	<b>2</b>
1.2.1.1 Definição e classificação de estudos clínicos.....	2
1.2.1.2 Estatísticas globais e nacionais .....	5
1.2.1.3 Contextualização ética .....	6
1.2.1.4 Harmonização internacional e Boas Práticas Clínicas.....	8
1.2.1.5 Partes envolvidas nos ensaios clínicos e as suas responsabilidades .....	10
1.2.1.6 Agências Regulamentares .....	11
1.2.1.7 Contexto Legal e plataformas para a submissão de ensaios clínicos .....	13
<b>1.2.2 Gestão De Projeto.....</b>	<b>14</b>
1.2.2.1 Visão Geral .....	14
1.2.2.2 Áreas de Conhecimento.....	16
1.2.2.3 Grupos de Processo.....	17
1.2.2.4 Programas para a Gestão de Projeto.....	18
<b>2. INSTITUIÇÃO DE ACOLHIMENTO .....</b>	<b>23</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 OBJETIVOS DA ATIVIDADE EM GESTÃO DE PROJETO .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 OBJETIVOS DO PLANO DE ATIVIDADES.....</b>	<b>25</b>
<b>4. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS (PLANO DE ATIVIDADES) .....</b>	<b>26</b>
<b>4.1 PROCESSOS DE UM ENSAIO CLÍNICO.....</b>	<b>26</b>
4.1.1 <i>Start-Up</i> .....	26
4.1.2 Implementação .....	34
4.1.3 Clínica .....	38
4.1.4 Análise.....	40
4.1.5 Reporte.....	40
<b>4.2 ATIVIDADES EFETUADAS NO ESTÁGIO CURRICULAR .....</b>	<b>43</b>

4.2.1 Funções principais.....	45
4.2.1.1 Acompanhamento como <i>Clinical Project Assistant</i> em projetos .....	45
4.2.1.2 Gestão de um projeto como <i>Clinical Project Manager</i> .....	46
4.2.1.3 Manutenção da caixa de correio individual e do departamento de gestão de projeto .....	46
4.2.1.4 Presença em reuniões com o Promotor e escrita de minutas de reunião .....	47
4.2.1.5 Arquivo de documentação relevante no servidor da BlueClinical.....	47
4.2.1.6 Revisão do Trial Master File .....	48
4.2.1.7 Manutenção de um rastreador de doentes envolvidos no recrutamento para controlar pagamentos aos centros .....	49
4.2.1.8 Participação numa central telefónica dedicada à atribuição de kits de laboratório na admissão de participantes para a dose.....	49
4.2.1.9 Realização de Controlo de Qualidade a documentação .....	50
4.2.2 Funções secundárias .....	50
4.2.2.1 Validação de faturas .....	50
4.2.2.2 <i>Confidentiality Disclosure Agreement</i> : Controlo de Qualidade e criação de uma versão bilingue .....	51
4.2.2.3 Contacto telefónico com os centros de investigação nos ensaios multicêntricos ..	52
4.2.2.4 Comunicações internas com equipas .....	52
4.2.2.5 Construção de um <i>Investigator Site File</i> .....	53
4.2.2.6 Atualização de Plano de Comunicação e Lista de Contactos .....	53
4.2.2.7 Recolha de informação de Memórias Económicas de contratos celebrados com centros de investigação.....	53
4.2.2.8 <i>Referral Binders</i> .....	53
4.2.2.9 Recolha de informação em questionários de viabilidade .....	54
5. DESVIO AO PLANO DE ATIVIDADES .....	55
6. DISCUSSÃO.....	58
7. CONCLUSÃO .....	64
8. BIBLIOGRAFIA .....	65



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas no desenvolvimento de um novo medicamento.....	4
Figura 2 - Percentagem de ensaios clínicos submetidos em Portugal dividida por fases, adaptado de (12) .....	6
Figura 3 - Exemplo da organização de um espaço atribuído a um projeto fictício no Click-Up .....	20
Figura 4 - Exemplo de uma tarefa fictícia e as funcionalidades disponíveis para a sua personalização.....	21
Figura 5 - Organograma da BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda .....	24
Figura 6 - Exemplo do Plano de Projeto utilizado na BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda. ....	28
Figura 7 - Diagrama representativo do processo de ciclos de revisão aplicados ao desenvolvimento de documentação.....	30
Figura 8 - Diagrama representativo do processo de avaliação de uma CTA pelas autoridades regulamentares .....	36
Figura 9 - Diagrama representativo das atividades realizadas em paralelo ao processo de avaliação do ensaio clínico durante a etapa de Implementação .....	37
Figura 10 - Diagrama representativo das atividades realizadas durante a condução clínica de um ensaio clínico .....	38
Figura 11 - Diagrama representativo dos processos realizados no recrutamento de participantes para um ensaio clínico.....	39
Figura 12 - Diagrama representativo do Reporte e finalização de um ensaio clínico.....	42

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Os treze princípios estabelecidos pelas Boas Práticas Clínicas das ICH .....	9
Tabela 2 - Relação entre as Áreas de Conhecimento e Grupos de Processo aplicada a um Projeto, adaptada de (34,35) .....	15
Tabela 3 - Atividades previstas no Plano de Atividades para o estágio curricular em Gestão de Projeto na BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda.....	43

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**GLP** – *Good Laboratory Practices* (Boas Práticas Laboratoriais)

**MTD** – *Maximum Tolerated Dose* (Dose Máxima Tolerada)

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**PoC** – *Proof of Concept* (Prova de Conceito)

**EUA** – Estados Unidos da América

**ICH** - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (Conferência Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos de Registo dos Medicamentos para Uso Humano)

**UE** – União Europeia

**CTD** – *Common Technical Document* (Documento Técnico Comum)

**CSR** – *Clinical Study Report* (Relatório do Ensaio Clínico)

**GCP** – *Good Clinical Practices* (Boas Práticas Clínicas)

**GMP** – *Good Manufacturing Practices* (Boas Práticas de Fabricação)

**IRB** – *Independent Review Board* (Quadro de Revisão Institucional)

**IEC** – *Independent Ethics Committee* (Comissão de Ética Independente)

**IMP** – *Investigational Medicinal Product* (Produto Investigacional ou Medicamento Experimental)

**CRO** – *Contract Research Organization*

**PI** – *Principal Investigator* (Investigador Principal)

**CSP** – *Clinical Study Protocol* (Protocolo do Estudo)

**ICF** – *Informed Consent Form* (Formulário de Consentimento Informado)

**EMA** – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**CEIC** – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

**CEE** – Comunidade Económica Europeia

**CHMP** - *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Comissão para o Uso de Produtos Medicinais em Humanos)

**SAWP** - *Scientific Advice Working Party* (Grupo de Trabalho para Aconselhamento Científico)

**PRAC** - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (Comissão de Avaliação do Risco em Farmacovigilância)

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**NDA** – *New Drug Application*

**EM** – Estado-Membro

**RNEC** – Registo Nacional de Ensaio Clínicos

**CTIS** – *Clinical Trials Information System* (Sistema de Informação de Ensaio Clínicos)

**PMBOK** - *Project Management Body of Knowledge*

**CAPA** – *Corrective Actions Preventive Actions* (Ações Corretivas Ações Preventivas)

**WBS** – *Work Breakdown Structure* (Estrutura de Decomposição de Trabalho)

**PMS** – *Project Management Software* (Programa de Gestão de Projeto)

**R&D** – *Research and Development* (Pesquisa e Desenvolvimento)

**CRP** – *Clinical Research Partnership* (Parceria de Pesquisa Clínica)

**CRA** – *Clinical Research Associate* (Monitor de Ensaio Clínicos)

**IT** – *Information Technologies* (Tecnologias de Informação)

**QMS** – *Quality Management System* (Sistema de Gestão de Qualidade)

**QA** – *Quality Assurance* (Garantia de Qualidade)

**RAPhV** – *Regulatory Affairs and Pharmacovigilance* (Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância)

**CPM** – *Clinical Project Manager / Clinical Project Management* (Gestor de Projeto / Gestão de Projeto)

**CDM** – *Clinical Data Management* (Gestão de Dados Clínicos)

**CDP** – *Clinical Data Programming* (Programação de Dados Clínicos)

**PHI** – *Phase I* (Fase I)

**CTM** – *Clinical Trial Management* (Gestão de Ensaio Clínicos)

**MW** – *Medical Writing* (Redação Médica)

**PK** – *Pharmacometrics* (Farmacometria)

**BD** – *Business Development* (Desenvolvimento de Negócios)

**CM** – *Contract Management* (Gestão de Contratos)

**HR** – *Human Resources* (Recursos Humanos)

**MSA** – *Master Services Agreement*

**WO** – *Work Order*

**LoA** – *Letter of Authorization* (Carta de Autorização)

**LRD** – *Legal Representative Declaration* (Declaração de Representante Legal)

**CTA** – *Clinical Trial Application* (Submissão do Ensaio Clínicos)

**IB** – *Investigator Brochure* (Brochura do Investigador)

**SmPC** – *Summary of Product Characteristics* (Resumo das Características do Medicamento)

**IMPD** – *Investigational Medicinal Product Dossier* (Dossiê do Produto Investigacional)

**AxMPD** – *Auxiliary Medicinal Product Dossier* (Dossiê do Produto Medicinal Auxiliar)

**AxMP** – *Auxiliary Medicinal Product* (Produto Medicinal Auxiliar)

**PIP** – *Paediatric Investigation Plan* (Plano de Investigação Pediátrica)

**RGPD** – *Regulamento Geral da Proteção de Dados*

**XEVMPD** - *Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (Dicionário de Produtos Medicinais Extendido da EudraVigilance)

**MRAMP** – *Medical Risk Assessment and Mitigation Plan* (Plano de Avaliação e Mitigação de Risco Médico)

**SMP** – *Safety Management Plan* (Plano de Gestão de Segurança)

**MOP** – *Manual of Operations and Procedures* (Manual de Operações e Procedimentos)

**RFI** – *Request for Information* (Pedido de Informação)

**EMR** – Estado-Membro Relator

**AMIS** - *Analytical Methodology Information Sheet* (Folha de Informação da Metodologia Analítica)

**eCRF** – *Electronic Case Report Form*

**CRF** – *Case Report Form*

**SAP** – *Statistical Analysis Plan* (Plano de Análise Estatística)

**SOP** – *Standard Operation Procedure* (Procedimento Operacional Padrão)

**SIV** – *Site Initiation Visit* (Visita de Início)

**TMF** – *Trial Master File*

**ISF** – *Investigator Site File*

**FSI** – *First Subject In* (Primeiro Participante a entrar)

**LSO** – *Last Subject Out* (Último Participante a sair)

**EoS** – *End of Study* (Visita de Final de Estudo)

**SDR** – *Source Data Review* (Revisão de Dados-Fonte)

**SDV** – *Source Data Verification* (Verificação de Dados-Fonte)

**CMP** – *Clinical Monitoring Plan* (Plano de Monitorização Clínica)

**MM** – *Medical Manager* (Gestor Médico)

**ToR** – *Table of Results* (Tabela de Resultados)

**TFLs** – *Tables, Figures and Listings* (Tabelas, Figuras e Listas)

**QC** – *Quality Control* (Controlo de Qualidade)

**CPA** – *Clinical Project Assistant* (Assistente de Gestor de Projeto)

**KOM** – *Kick-Off Meeting* (Reunião de Arranque)

**CDA** – *Confidentiality Disclosure Agreement* (Acordo de Confidencialidade)

**ISR** – *Incurred Sample Reanalysis* (Reanálise de amostras incorridas)

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 ÂMBITO

O presente relatório foi elaborado no âmbito do estágio curricular em Gestão de Projeto realizado na BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda., durante o segundo ano do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica (MEGIC), da Universidade de Aveiro e em parceria com a Universidade Nova de Lisboa, *NOVA Medical School*. O estágio curricular possibilitou o contacto direto com a realidade da investigação clínica em Portugal, marcando o começo de uma carreira profissional na área. A duração do estágio curricular foi de nove meses, com início a 20 de setembro de 2022 e término a 30 de junho de 2023. Os objetivos do estágio curricular consistiram na angariação de experiência e competências profissionais na gestão de ensaios clínicos e no cumprimento do seu Plano de Atividades.

A primeira parte do presente relatório faz uma revisão bibliográfica sobre o estado da arte da investigação clínica e da gestão de projetos e descreve a instituição de acolhimento. A definição e classificações de ensaios clínicos, contextualização ética e regulamentar, a harmonização e as boas práticas clínicas são os pontos principais relativos à investigação clínica. A revisão bibliográfica sobre a gestão de projetos explora os seus princípios gerais e a utilização de programas dedicados às atividades no seu âmbito. A BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda. é uma empresa especializada na condução de ensaios clínicos de fase precoce e na prestação de serviços de *Contract Research Organization (CRO)*.

As etapas de um ensaio clínico são detalhadas na segunda parte do presente relatório, oferecendo uma visão geral sobre os processos inerentes à sua condução e contextualizando a descrição das atividades realizadas durante o estágio curricular. As atividades descritas foram organizadas entre funções principais e funções secundárias, de acordo com a sua importância e frequência, tendo sido maioritariamente realizadas em ensaios multicêntricos. Os desvios ao Plano de Atividades descreveram as funções planeadas para o estágio curricular que acabaram por não ser realizadas.

A discussão aborda o tema da análise dos processos que mais desafiam o desenvolvimento e condução de ensaios clínicos, onde foram descritos os principais processos *bottleneck* em cada uma das etapas de condução de um ensaio clínico e apresentadas sugestões para mitigar o seu impacto. O presente relatório termina com uma apreciação final sobre as atividades realizadas, os principais desafios e conclusões alcançadas durante a realização do estágio curricular.

## 1.2 ESTADO DA ARTE

### 1.2.1 Investigação Clínica

A investigação clínica envolve toda a investigação realizada em seres humanos, cujo objetivo principal consiste na obtenção de conhecimento sobre doenças que permita desenvolver novas abordagens diagnósticas e terapêuticas.

#### 1.2.1.1 Definição e classificação de estudos clínicos

A investigação clínica é conduzida através de estudos realizados com seres humanos, estudos clínicos, podendo estes ser intervencionais ou observacionais (1,2).

Estudos observacionais são estudos em que uma exposição a um certo elemento é analisada perante uma população de indivíduos, sem o envolvimento direto da equipa de investigação nessa exposição, com o intuito de alcançar uma conclusão sobre o seu impacto na saúde humana. A presença de um grupo de controlo determina se o estudo é analítico e a ausência deste grupo caracteriza um estudo descritivo. Os estudos analíticos são posteriormente categorizados de acordo com a direção temporal entre a exposição e o resultado: *Cross-Sectional*, *Cohort* e *Caso-Controlo*. No estudo *Cross-Sectional* a exposição e o resultado são analisados ao mesmo tempo. O estudo de *Cohort* acompanha a exposição desde o início até ao resultado. Nos estudos de *Caso-Controlo* observam-se primeiro os resultados e estudam-se as exposições no passado (3).

Estudos intervencionais diferem de acordo com a presença de randomização na alocação de sujeitos. Os estudos de intervenção randomizados, também chamados de ensaios clínicos, são o desenho mais importante na investigação clínica. A seleção aleatória de um grupo de participantes na atribuição de uma determinada exposição permite uma redução exponencial dos vieses associados ao estudo. A robustez dos dados gerados, assim como a experimentação direta de uma intervenção com o seu devido acompanhamento, tornam o ensaio clínico o padrão para a geração de conhecimento científico sobre a saúde humana. A intervenção em questão poderá ser de um medicamento experimental, dispositivo médico, método de diagnóstico, entre outros, com o objetivo de produzir resultados que tirem uma conclusão significativa de que a intervenção testada é uma alternativa viável ao que já se encontra estabelecido em termos de prática clínica corrente. (2–4)

O desenvolvimento de um novo medicamento começa com a descoberta ou criação de uma molécula com potencial terapêutico no Homem ou com uma formulação inovadora de uma molécula já existente. O período pré-clínico procura validar a possibilidade da nova molécula ser testada em seres humanos, através da condução de estudos em laboratório (*in vitro*) e com animais (*in vivo*) para determinar perfis de farmacocinética, farmacodinâmica, segurança, pureza e toxicidade. Os estudos pré-clínicos deverão obrigatoriamente seguir um conjunto de regras internacionalmente

reconhecidas, as Boas Práticas Laboratoriais ou *Good Laboratory Practices* (GLP). O sucesso em estudos pré-clínicos permite determinar se a molécula poderá avançar para estudos em seres humanos, com a devida aprovação pelas autoridades competentes. (4–6)

Os ensaios clínicos são classificados por fases, definindo o progresso em que se encontra a nova molécula em desenvolvimento desde o começo da sua pesquisa até após a sua entrada no mercado, cuja complexidade, escala e número de indivíduos envolvidos aumenta proporcionalmente. A conclusão de cada uma das fases permite delinear a pesquisa e métodos para a fase seguinte. (6)

A Fase I envolve geralmente um único centro de investigação, recrutando desde dez até oitenta indivíduos. Os indivíduos recrutados geralmente são voluntários saudáveis, mas certos ensaios podem ser conduzidos com doentes de populações especiais. Os ensaios clínicos de Fase I têm o propósito de determinar a interação da molécula com o ser humano, estabelecendo os perfis farmacocinético e farmacodinâmico, a *Maximum Tolerated Dose* (MTD) e a segurança. Informação limitada sobre eficácia terapêutica pode ser obtida nos estudos de Fase I, mas estes priorizam o carácter exploratório e não o terapêutico. Aproximadamente 30% de todas as drogas testadas não passam para a fase seguinte. (4–6)

Os ensaios de Fase II são multicêntricos, testando em pequena escala a eficácia terapêutica e averiguando com maior profundidade a dose, a segurança, efeitos secundários e os perfis farmacocinético e farmacodinâmico do medicamento experimental em populações especiais de doentes. A Fase II geralmente recruta cerca de cem participantes para um estudo, mas esta população mostra-se insuficiente para produzir dados que confirmem a eficácia terapêutica do medicamento. De acordo com a *U.S. Food and Drug Administration*, apenas 33% dos medicamentos testados na Fase II são elegíveis para avançar para a Fase III. Os ensaios de Fase I e Fase II também podem ser categorizados como ensaios de Fase Precoce. (4–6)

Os ensaios clínicos de Fase III são de uma escala muito superior, chegando ao recrutamento de milhares de participantes em múltiplos centros de ensaio. A Fase III é o passo decisivo para a obtenção de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), em que o medicamento é devidamente disponibilizado ao público. A eficácia e segurança do medicamento experimental são avaliadas numa população mais numerosa e diversa, assim como são contabilizados os principais efeitos adversos do medicamento. Os estudos de Fase III são terapêutica confirmatória, onde aproximadamente 25 a 30% dos medicamentos são aprovados com sucesso. (4–6)

Os estudos de Fase IV são conduzidos após a obtenção de AIM, sendo designados pela EMA como Estudos Pós-Autorização, podendo estes ser ensaios clínicos ou estudos não intervencionais. Constituindo um esforço de acompanhamento da população real de doentes que irá utilizar o novo medicamento, estes estudos permitem aferir sobre o impacto geral e a longo termo do medicamento em termos de eficácia e segurança, possibilitando a determinação dos efeitos adversos e interações



medicamentosas menos comuns. A qualquer momento pós-AIM, se for concluído que o medicamento deixou de ser uma alternativa terapêutica viável, este poderá vir a ser retirado do mercado ou passar a ter restrições no seu uso (4,5,7).

A medição do progresso de uma molécula do seu desenvolvimento até ao mercado também pode ser classificada alternativamente por ensaios Piloto, *Proof of Concept* (PoC) e Pivotal, designação que se encontra alinhada com a classificação por fases. (8,9)

Um ensaio clínico Piloto é conduzido em pequena escala para testar a metodologia e logística associadas à investigação com determinado produto pela primeira vez, onde são validados métodos de recrutamento, adesão ao tratamento, avaliação de parâmetros, entre outros. Correlacionando com as fases de um ensaio clínico, a classificação de ensaios piloto é atribuída em ensaios clínicos de Fase I, onde se verifica a viabilidade de empreendimentos mais complexos no futuro. O objetivo de um ensaio piloto, em termos estratégicos, não difere dos objetivos de um ensaio de Fase I. (8)

O ensaio PoC é desenvolvido nos períodos anteriores à tomada de decisão para um investimento maior de recursos na fase final do desenvolvimento de um novo medicamento. Estes ensaios encontram-se situados entre as Fases I e II, sendo o seu objetivo a demonstração de eficácia do produto investigacional numa população especial de doentes para justificar o avanço ou término das ambições relacionadas com o mesmo. Ao ser conduzida uma avaliação de viabilidade numa etapa inicial do desenvolvimento de um novo produto, reduz-se o risco de se tomar uma decisão errada sobre o potencial do produto. (9)

O ensaio Pivotal encontra-se associado aos ensaios clínicos de Fase III e consiste no maior investimento de recursos por parte de um Promotor. Estes estudos representam uma tentativa sólida de comprovar que determinado produto cumpre com os requisitos necessários para a sua aprovação e acesso ao mercado. A Figura 1 sumariza o desenvolvimento de um novo medicamento. (10)

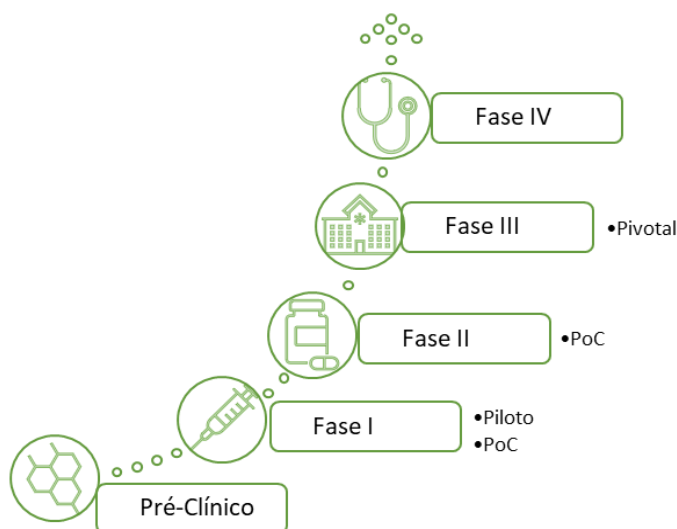


Figura 1 - Etapas no desenvolvimento de um novo medicamento

Um ensaio clínico é desenhado de acordo com um modelo que permita explorar mais adequadamente o seu propósito. O desenho Paralelo é o mais utilizado, em que para cada grupo é atribuído apenas um tipo de tratamento ou placebo (se aplicável). O desenho Cruzado (*Crossover*) consiste em todos os indivíduos receberem o tratamento no decorrer do estudo, em períodos diferentes. Outros desenhos, como o Fatorial, *Randomized Withdrawal*, Pares Combinados e Adaptativos também são utilizados. (5)

A classificação de um ensaio clínico também poderá ser feita em função da metodologia utilizada. Os ensaios randomizados atribuem de forma aleatória participantes aos grupos. Um estudo *Open-Label* não exercita a ocultação, estando todos os intervenientes cientes do tipo de intervenção a ser aplicada. Nos estudos com ocultação (*Blinded* ou *Single-Blind*) os participantes estão ignorantes do grupo a que foram atribuídos, de tratamento ou de controlo. Um estudo de dupla ocultação (*Double-blind*) é semelhante ao estudo com ocultação, a diferença sendo a ocultação da equipa de investigação relativamente à intervenção a ser administrada. Os estudos de Placebo são aqueles em que é administrada uma substância inócua ao grupo de controlo, servindo de comparador ao grupo que recebe o tratamento com medicamento experimental. (5)

#### **1.2.1.2 Estatísticas globais e nacionais**

A esmagadora maioria dos estudos são conduzidos nos Estados Unidos da América (EUA) e nos países europeus. O papel europeu e americano no mundo da investigação clínica é indispensável, mas outros países têm tido um envolvimento crescente. A tendência relativa ao número de estudos a serem conduzidos a nível mundial tem sido um crescimento exponencial, onde a maior parte são ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos. (11)

A investigação clínica em Portugal também tem acompanhado a tendência de crescimento verificada globalmente, com um recorde de 230 ensaios clínicos submetidos no INFARMED no ano de 2022. O mundo dos ensaios clínicos em Portugal, à semelhança de outros países, é dominado pelo desenvolvimento de novos medicamentos promovido pela Indústria Farmacêutica, em estudos de Fase III, conforme descrito na figura 2.

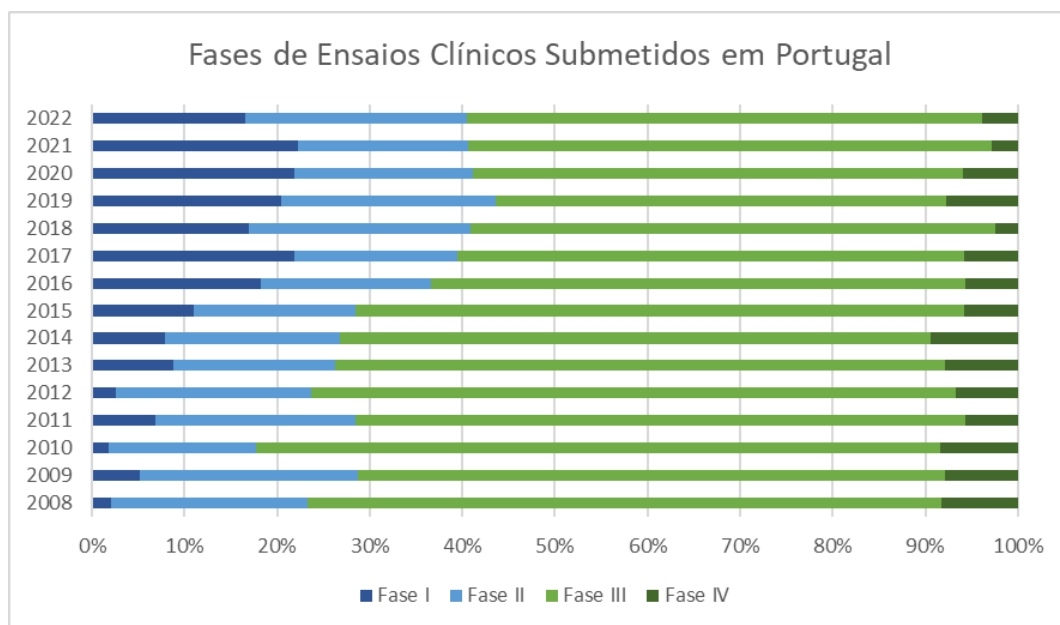


Figura 2 - Percentagem de ensaios clínicos submetidos em Portugal dividida por fases, adaptado de (12)

Na figura 2 é evidente que em Portugal há um predomínio de ensaios clínicos de Fase III, mas tem-se observado um crescimento nos estudos de Fase Precoce, podendo este número aumentar no futuro. (12)

### 1.2.1.3 Contextualização ética

Os ensaios clínicos, apesar de beneficiarem a humanidade como um todo, não podem estar isentos de escrutínio ético e legal. Na condução de ensaios clínicos é prioritária a garantia da integridade e segurança, tanto dos participantes como dos dados gerados pelo estudo. O Código de Nuremberga, o Relatório de *Belmont* e a Declaração de Helsínquia são exemplos dos principais documentos criados para o estabelecimento de princípios éticos e morais na investigação com seres humanos.

O Código de Nuremberga foi criado no rescaldo da Segunda Guerra Mundial, marcada por experiências atroztes em seres humanos, onde foram estabelecidos princípios éticos fundamentais que delinearão as regras para a investigação clínica. A obtenção de consentimento voluntário daqueles que serão sujeitos a qualquer tipo de experiência é obrigatória. O propósito da investigação clínica consiste em alcançar resultados que beneficiem a sociedade como um todo, sem que os indivíduos envolvidos saiam prejudicados. Estudos com seres humanos apenas poderão ser conduzidos por indivíduos qualificados, com o bem-estar do participante sempre em mente, havendo total liberdade de este abandonar o estudo a qualquer momento sem qualquer justificação. Nenhum estudo poderá ser conduzido se existir uma alternativa à experimentação humana. A experiência que envolva seres

humanos deverá sempre antecipar benefícios que ultrapassem os riscos previstos, com a possibilidade de qualquer dano, sofrimento e invalidez desnecessários culminar na paragem do estudo. O Código de Nuremberga estabeleceu limites éticos que conceberam a atual realidade da investigação em seres humanos, mas foram necessários passos adicionais para garantir a condução ética apropriada e preservação dos direitos individuais (13).

O Relatório de *Belmont* foi criado em resposta ao estudo *Tuskegee* de Sífilis nos EUA, onde foi feita a privação de tratamento existente na prática clínica aos doentes e conduzida a seleção de participantes direcionada e omissora de informação a uma minoria étnica. O Relatório de *Belmont* defende os princípios éticos de Respeito pelas Pessoas, Beneficência e Justiça. O Respeito pelas Pessoas indica que as pessoas são autónomas no seu poder de decisão e aqueles com autonomia diminuída deverão ser protegidos. O princípio da Beneficência afirma que as pessoas têm direito não só a estarem protegidas dos males, mas também têm o direito à garantia do seu bem-estar. A Justiça defende que ninguém deverá ser sujeito a riscos desnecessários enquanto os benefícios lhes são negados. (14)

A Declaração de Helsínquia é o documento que mais aprofundou as delimitações éticas nos estudos com seres humanos. O documento apresenta como pontos-chave:

- O consentimento informado dado preferencialmente por escrito;
- O bem-estar do participante acima dos interesses da sociedade;
- Beneficência e não maleficência;
- Validade científica do estudo;
- Direito à confidencialidade de informações pessoais do participante;
- Proteção de populações vulneráveis;
- Acesso aos benefícios do estudo;
- Compensação e cuidados médicos aos que tenham sido prejudicados;
- Prevenção de conflitos de interesse;
- Revisão independente por uma Comissão de Ética;
- O uso de terapias já estabelecidas em detrimento do placebo ou não da intervenção;
- Fomento da cooperação internacional;
- Razão favorável de riscos e benefícios previsíveis para o participante.

A Declaração foi atualizada múltiplas vezes de forma que acompanhasse os desenvolvimentos tecnológicos, sociais e científicos. Algumas adições consistiram na compensação aos participantes, o registo de ensaios clínicos e a publicação de resultados obrigatória, mesmo que sejam negativos. Os pressupostos estabelecidos pela Declaração de Helsínquia foram adotados a nível global e transpostos para a legislação de cada país. No entanto, a Declaração de Helsínquia

apenas delinea princípios éticos e não cobre requisitos técnicos, que por sua vez seriam diferentes consoante cada nação. (15)

#### **1.2.1.4 Harmonização internacional e Boas Práticas Clínicas**

A Conferência Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos de Registo dos Medicamentos para Uso Humano (ICH) é uma organização que estabeleceu normas internacionais para o desenvolvimento de medicamentos para uso humano, com o objetivo de criar um padrão reconhecido internacionalmente. As agências regulamentares e parceiros da Indústria Farmacêutica em países da União Europeia (UE), EUA e Japão foram os fundadores da ICH, existindo um estatuto de observador para organizações de outros países. A ICH ao promover a harmonização a nível internacional procura guiar o desenvolvimento, produção e registo de novos medicamentos, incrementando a prevenção da duplicação de estudos e da investigação desnecessária em animais sem comprometer padrões de segurança e eficácia. (16,17)

A ICH produziu uma série de orientações técnicas aplicadas a todas as suas regiões, estando organizadas de acordo com quatro categorias: QSEM – Qualidade, Segurança, Eficácia e Multidisciplinaridade. A ICH desenvolveu o Documento Técnico Comum ou *Common Technical Document* (CTD) para recolher toda a documentação necessária para o processo de submissão de um estudo às autoridades reguladoras cujo formato é universalmente aceite. O CTD encontra-se repartido por módulos, onde o Módulo 1 é específico de cada região, o Módulo 2 é uma compilação da informação presente nos Módulos 3, 4 e 5, o Módulo 3 detalha informações sobre Qualidade, o Módulo 4 representa os relatórios alusivos a estudos não-clínicos e o Módulo 5 engloba os relatórios dos estudos clínicos ou *Clinical Study Reports* (CSR). (17,18)

A terminologia médica relacionada com os produtos farmacêuticos em questão deverá seguir o Dicionário MedDRA, que serve de repositório para toda a informação clínica relevante, incluindo a sua respetiva codificação e eventos adversos associados. O MedDRA é utilizado por todos os intervenientes na investigação clínica para avaliar o perfil de segurança de um produto farmacêutico, recolher dados alusivos a eventos adversos e garantir o cumprimento das normas regulamentares. (16,17,19)

A mais importante das orientações da ICH no contexto da investigação clínica é a ICH E6 (R2) – Boas Práticas Clínicas ou *Good Clinical Practices* (GCPs). As GCPs são normas específicas para o desenho, conduta, documentação e relato de ensaios clínicos, criadas para garantir a condução ética, segura e eficaz da investigação com seres humanos. No alinhamento com os objetivos da ICH, as GCPs são reconhecidas internacionalmente como o “*gold standard*” das metodologias a implementar na condução de estudos em humanos. As metodologias descritas nas GCPs salvaguardam o bem-estar e segurança dos participantes envolvidos tal como garantem a integridade

científica dos dados gerados em ensaios clínicos. As GCPs não são uma orientação isolada, estando intrinsecamente ligadas às outras orientações desenvolvidas pela ICH, como por exemplo as *Good Laboratory Practices (GLP)* e as *Good Manufacturing Practices (GMP)*. Ainda que estas normas tenham criado um exemplo a seguir e reconhecido por todo o mundo, não exigem o seu cumprimento só por si. A legislação redigida e ratificada por cada nação e empregue pelas suas agências reguladoras, com base nos princípios e métodos estabelecidos pelas GCPs, é o que obriga a sua implementação na investigação clínica. (17,20)

Nas GCPs estão definidos treze princípios fundamentais que guiaram a criação da orientação, descritos na tabela 1. (20)

*Tabela 1 - Os treze princípios estabelecidos pelas Boas Práticas Clínicas das ICH*

<b>Princípio GCP</b>	<b>Descrição</b>
<b>1</b>	Ensaio clínicos devem ser conduzidos de acordo com os princípios éticos que têm a sua origem na Declaração de Helsínquia e que são consistentes com as GCP e os requisitos regulamentares aplicáveis.
<b>2</b>	Antes do início de um ensaio, os riscos e as inconveniências previsíveis deverão ser pesados contra os benefícios antecipados para o sujeito do ensaio e para a sociedade. Um ensaio deve ser iniciado e continuado apenas quando os benefícios antecipados justificarem os riscos.
<b>3</b>	Os direitos, segurança e bem-estar dos sujeitos do ensaio são as considerações mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.
<b>4</b>	As informações não clínicas e clínicas disponíveis sobre um produto investigacional devem ser adequadas para sustentar o ensaio clínico proposto.
<b>5</b>	Os ensaios clínicos devem ser cientificamente robustos e descritos num protocolo claro e detalhado.
<b>6</b>	Um ensaio deve ser conduzido em conformidade com o protocolo que recebeu aprovação/opinião favorável prévia do quadro de revisão institucional (IRB)/comissão de ética independente (CEI).
<b>7</b>	A assistência médica providenciada aos sujeitos e as decisões médicas tomadas em nome dos mesmos devem sempre ser da responsabilidade de um médico qualificado ou, quando apropriado, de um dentista qualificado.
<b>8</b>	Cada indivíduo envolvido na condução de um ensaio deve ser qualificado por educação, treino e experiência para realizar as suas respetivas tarefas.

<b>9</b>	O consentimento informado dado livremente deve ser obtido de cada sujeito antes da participação no ensaio clínico.
<b>10</b>	Todas as informações de ensaios clínicos devem ser registadas, manuseadas e armazenadas de maneira que permita o seu relato, interpretação e verificação precisos.
<b>11</b>	A confidencialidade de registos que possam identificar os sujeitos deve ser protegida, respeitando as regras de privacidade e confidencialidade de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis.
<b>12</b>	Produtos investigacionais devem ser fabricados, manuseados e armazenados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (GMP) aplicáveis. Devem ser usados de acordo com o protocolo aprovado.
<b>13</b>	Sistemas com procedimentos que assegurem a qualidade de todos os aspetos do ensaio devem ser implementados.

#### **1.2.1.5 Partes envolvidas nos ensaios clínicos e as suas responsabilidades**

Os ensaios clínicos envolvem uma vasta quantidade de recursos humanos e materiais, com um grande número de interações entre as partes envolvidas. As GCPs descrevem detalhadamente as entidades e os documentos essenciais presentes na condução de um ensaio clínico.

Os ensaios clínicos procuram testar e comprovar a viabilidade de um *Investigational Medicinal Product* (IMP). O IMP é um ingrediente ativo ou inócuo testado sob uma determinada forma farmacêutica, podendo este ingrediente ser uma nova molécula nunca testada no Homem ou uma formulação diferente de um produto previamente aprovado. (20)

A entidade responsável por conceber e gerir o ensaio clínico, assim como garantir o financiamento é o Promotor. O Promotor poderá ser uma empresa da Indústria Farmacêutica como poderá ser uma instituição ou indivíduo sem fins lucrativos. O Promotor do estudo pode contratar uma organização representante para efetuar algumas das suas funções no ensaio, uma *Contract Research Organization* (CRO). (20)

As atividades que fazem parte de um ensaio clínico são conduzidas nos Centros de Investigação, geralmente sendo hospitais ou clínicas. O *Principal Investigator* (PI) é quem lidera a equipa no centro de investigação e responsabiliza-se pela condução das atividades do ensaio. O PI poderá ser auxiliado por subinvestigadores na tomada de decisões e nos procedimentos-chave do ensaio clínico, sob a sua supervisão. O Participante é o indivíduo recrutado para ingressar no ensaio, estando sujeito à intervenção definida no protocolo. (20)

O cumprimento dos requisitos regulamentares previstos na lei do país onde o ensaio clínico irá ser conduzido é obrigatório. Estes requisitos são aplicados pelas autoridades regulamentares, entidades a nível nacional que regulam a condução de ensaios clínicos, emitem a aprovação ou

reprovação dos ensaios e são responsáveis pela condução de inspeções. Um ensaio deverá ter também o parecer positivo de um *Institutional Review Board* (IRB) ou *Independent Ethics Committee* (IEC), entidades independentes compostas por indivíduos tanto formados em áreas científicas e de saúde como leigos, com o objetivo de proteger os direitos, segurança e bem-estar dos participantes do ensaio. Estes órgãos avaliam os procedimentos, metodologia, centros de investigação e a aptidão do PI através da análise do protocolo e consentimento informado do ensaio. (20)

O *Clinical Study Protocol* (CSP) detalha todos os aspetos relacionados com o desenho e a condução do ensaio clínico. Os objetivos, métodos e considerações estatísticas estão entre os pontos principais do documento. O *Informed Consent Form* (ICF) descreve o processo em que o participante confirma a sua livre vontade de participar no estudo, estando devidamente detalhada a informação de todos os procedimentos que tenham impacto direto ou indireto no participante e a forma como os seus dados serão tratados. (20)

#### **1.2.1.6 Agências Regulamentares**

A escala dos mercados da UE e dos EUA no mundo da investigação clínica obriga a existência de agências regulamentares com um elevado grau de qualidade. No caso da UE, ainda que cada estado-membro tenha a sua respetiva agência reguladora, a entidade predominante é a *European Medicines Agency* (EMA). Nos EUA a investigação clínica é regulada pela *Food and Drug Administration* (FDA).

A EMA é a entidade responsável pela avaliação e aconselhamento científicos, supervisão e monitorização da segurança de medicamentos na UE. O principal objetivo da EMA consiste em trazer benefícios para a saúde pública dentro do espaço da UE, garantindo qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos comercializados. A agência trabalha junto com as agências regulamentares dos estados-membro da UE, outros países da Comunidade Económica Europeia (CEE) e a Comissão Europeia através de uma rede regulamentar, que permite um alto nível de cooperação internacional a nível europeu. (21,22)

O aconselhamento científico por parte da EMA é direcionado a dados relativos à segurança, qualidade e efetividade de um determinado produto investigacional. O aconselhamento é pedido pela empresa desenvolvedora do novo produto para que o desenho e os métodos do estudo sejam os mais apropriados para uma condução mais segura e eficaz, demorando menos tempo, gerando dados mais robustos e aumentando a probabilidade futura de o produto poder ser autorizado para comercialização no espaço da UE. O *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) e o *Scientific Advice Working Party* (SAWP) são os órgãos responsáveis pelo aconselhamento científico. (22,23)

A agência trabalha continuamente na monitorização e farmacovigilância de produtos farmacêuticos presentes no mercado. O *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) é



uma comissão da EMA dedicada à monitorização dos medicamentos presentes no mercado com o intuito de garantir a segurança dos seus consumidores. Nas situações onde a segurança do medicamento é questionada, o seu uso poderá vir a ser limitado ou mesmo suspenso. A plataforma *EudraVigilance* é utilizada para o registo de efeitos adversos associados aos produtos medicinais utilizados no mercado. O PRAC também desenha e avalia estudos do medicamento após a introdução no mercado. (21,22,24)

A comercialização de produtos farmacêuticos no espaço da UE só é possível com a atribuição de uma AIM válida para os estados-membro. O sistema de procedimentos implementados pela EMA na atribuição de AIMs em múltiplos países consiste nos procedimentos Centralizado, Descentralizado e de Reconhecimento Mútuo. Nos casos em que se procure a AIM para um único país, opta-se pelo Procedimento Nacional. A AIM só é atribuída quando é comprovado que os benefícios do tratamento em questão excedem os riscos numa relação favorável. (21,22,24)

O Procedimento Centralizado permite o acesso e a comercialização do produto em todo o mercado da UE. Este procedimento é obrigatório no desenvolvimento de produtos medicinais para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), cancro, diabetes, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes, infeções virais, entre outros. O pedido é feito diretamente à EMA, onde o CHMP efetua uma revisão aos dados científicos, de qualidade, segurança e eficácia e emite o seu parecer. A Comissão Europeia é a entidade que emite a AIM, permitindo a comercialização do produto em todos os estados-membro da UE, assim como outros países da CEE. O Procedimento Descentralizado é aplicado quando uma empresa submete um pedido de AIM simultaneamente a vários estados-membro da UE. O Procedimento de Reconhecimento Mútuo é utilizado quando um estado-membro emitiu uma AIM prévia a nível nacional, podendo ser reconhecida por outros estados-membro. O Procedimento Nacional é conduzido ao critério específico de cada estado-membro da UE, onde o produto farmacêutico passa a ser comercializado única e exclusivamente no país em questão. (22,25)

A FDA é a agência regulamentar dos EUA que regula não só produtos farmacêuticos como também produtos alimentares, cosméticos, tabágicos, entre outros. A FDA no mercado americano desempenha funções similares à EMA no mercado europeu. O objetivo da FDA é promover a saúde pública e garantir a segurança e eficácia dos produtos disponíveis, anteriormente mencionados. À semelhança dos seus homólogos europeus, a FDA envolve-se em processos de avaliação e de aprovação de pedidos para a comercialização de produtos, sendo a designação de *New Drug Application* (NDA) utilizada para os descrever. Em termos de disparidades, as entidades diferem entre si mais evidentemente na sua área geográfica de jurisdição e no contexto regulamentar, sendo a FDA uma agência reguladora que efetua todas as suas decisões a nível nacional e a EMA uma organização que colabora diretamente com autoridades reguladoras dos países europeus. (26,27)

Abordando a investigação clínica conduzida em Portugal, a agência regulamentar para os produtos medicinais é o INFARMED. O INFARMED é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, cujo propósito é regular os produtos que impactem a saúde pública no mercado português, mais especificamente medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos. O objetivo do INFARMED é garantir a qualidade, segurança, eficácia e o uso devido destes produtos. O INFARMED atua de forma muito semelhante à EMA e à FDA, exercendo as funções de supervisão, fiscalização e monitorização em todas as atividades relacionadas com ensaios clínicos e a utilização de produtos medicinais, assim como a colaboração internacional com outras agências regulamentares. (28)

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) é a entidade responsável pela avaliação e supervisão dos aspetos deontológicos na investigação conduzida em seres humanos em Portugal. A CEIC procura promover a segurança, bem-estar e os direitos dos participantes envolvidos e garantir o cumprimento dos requisitos éticos aplicáveis à investigação clínica, através da revisão ética por parte de equipas multidisciplinares independentes. A CEIC e o INFARMED cooperam estritamente para garantir a condução adequada dos ensaios clínicos em Portugal. (29)

#### **1.2.1.7 Contexto Legal e plataformas para a submissão de ensaios clínicos**

No contexto europeu, a legislação que fiscaliza a condução dos ensaios clínicos corresponde à que foi ratificada por cada estado-membro e esta, por sua vez, foi criada com base na lei europeia. A legislação com maior influência nos ensaios clínicos conduzidos na Europa consiste na Diretiva 2001/20/CE e no Regulamento (UE) N.º 536/2014.

A Diretiva 2001/20/CE foi implementada na UE para delinear as condições para a condução de ensaios clínicos e transpor para o ambiente legal os princípios e requisitos estabelecidos nas GCPs. No período em que a Diretiva se encontrava em efeito, cada Estado-Membro (EM) tinha a sua própria plataforma de submissão de ensaios clínicos, sendo o Registo Nacional de Ensaios Clínicos (RNEC) a plataforma previamente utilizada em Portugal.

O Regulamento (UE) N.º 536/2014 veio suplantar a Diretiva em janeiro de 2022, apresentando um maior grau de harmonização nos processos relacionados com as autoridades competentes e implementou a plataforma de *Clinical Trials Information System* (CTIS). O CTIS veio centralizar a comunicação entre as autoridades e os promotores, passando a ser exigida a submissão dos ensaios clínicos pela plataforma. A plataforma é mantida pela EMA e a supervisão dos estudos é conduzida pelos EMs. Adicionalmente, o CTIS atende melhor às necessidades das partes envolvidas ao ter áreas designadas para a utilização pelas autoridades e pelos promotores. A implementação do novo Regulamento implica uma transição que se divide em três períodos: até janeiro de 2023 podiam ser submetidos estudos de acordo com a antiga diretiva, a partir dessa data

todos os novos estudos serão submetidos via CTIS e até janeiro de 2025 todos os estudos que foram submetidos de acordo com a Diretiva e ainda estejam a decorrer terão de ser movidos para o CTIS. (30–33)

## **1.2.2 Gestão De Projeto**

### **1.2.2.1 Visão Geral**

Um projeto é um empreendimento com uma determinada duração e com um resultado em mente, um entregável, cuja finalidade poderá consistir num produto ou serviço. Os projetos criam um resultado único e podem gerar um certo grau de incerteza relativamente à sua concretização, ao contrário das operações que consistem em atividades feitas de forma contínua de acordo com procedimentos internos estabelecidos na entidade promotora. A Gestão de Projeto desenvolve métodos que organizam os recursos disponíveis para alcançar a finalidade do projeto com a maior eficiência possível, considerando todas as limitações inerentes à sua condução. Um projeto não só varia em termos de complexidade dependendo do produto ou objetivo final, como também não é constante à medida que este é dirigido. A fluidez de um projeto é maior no seu começo, tendo em conta que as partes envolvidas são capazes de exercer mais influência sobre o rumo do projeto, os custos associados à mudança são menores e o grau de incerteza é maior. Estas condições iniciais incentivam um maior número de mudanças à estrutura e objetivo do projeto. O projeto torna-se mais rígido quanto mais próximo se encontra do seu produto final. (34)

Existem diversas metodologias para a Gestão de Projeto, cada uma tendo as suas particularidades. Com o propósito de providenciar uma vista geral sobre a Gestão de Projeto, será abordado o *Project Management Book of Knowledge* (PMBOK). O PMBOK é um guia detalhado que descreve um conjunto de conceitos e práticas que deverão ser aplicados na gestão de um projeto.

Os projetos têm um ciclo de vida, onde níveis diferentes de trabalho e recursos são exigidos mediante as circunstâncias em que se encontram. Os processos de um projeto podem ser organizados num Grupo de Processos e numa Área de Conhecimento, existindo sempre uma entrada e uma saída produtora de um resultado. Os Grupos de Processo descrevem em que ponto se encontra o projeto no seu ciclo de vida, enquanto as Áreas de Conhecimento especificam o tipo de atividade do processo em questão. Os processos de cada Grupo de Processo podem partilhar as Áreas de Conhecimento, mas fazem parte de uma fase diferente no projeto. A tabela 2 sumariza a relação dos Grupos de Processo com as Áreas de Conhecimento. (34)

Tabela 2 - Relação entre as Áreas de Conhecimento e Grupos de Processo aplicada a um Projeto, adaptada de (34,35)

Grupos de Processo	Áreas de Conhecimento									
	Integração	Âmbito	Tempo	Custos	Qualidade	RH	Comunicação	Risco	Aquisições	Stakeholders
<b>Iniciação</b>	Desenvolver <i>Project Charter</i>	Definição de Âmbito e Objetivos	-	-	-	-	Definir Partes Envolvidas	-	-	Definir <i>Stakeholders</i>
<b>Planeamento</b>	Planear o Plano de Projeto	Planear <i>WBS</i> , Âmbito e Requerimentos	Planear o Tempo das Atividades	Planear Orçamento	Planear Qualidade	Planear RH	Planear a Comunicação	Planear o Risco	Planear a Aquisições	Planear a Interação com <i>Stakeholders</i>
<b>Execução</b>	Executar o Plano de Projeto	-	-	-	Executar Garantia de Qualidade	Gerir RH	Gerir a Comunicação	-	Executar Aquisições	Gerir a Interação com <i>Stakeholders</i>
<b>Monitorização e Controlo</b>	-	Controlar o Âmbito e Objetivos	Controlar o Tempo das Atividades	Controlar o Orçamento	Controlar a Qualidade	-	-	Controlar os Riscos	-	Controlar a Interação com <i>Stakeholders</i>
<b>Fecho</b>	Fechar o Projeto	-	-	-	-	-	-	-	Fechar Aquisições	-

### 1.2.2.2 Áreas de Conhecimento

As Áreas de Conhecimento consistem na gestão de: Integração, Âmbito, Tempo, Custos, Qualidade, Recursos Humanos, Comunicação, Risco, Aquisições e *Stakeholders*.

A **Integração** comprime os processos envolvidos na identificação, definição e coordenação de processos, equilibrando as forças que interagem no projeto para alcançar a sua finalidade. O **Âmbito** define a natureza e quantidade de trabalho necessários para conduzir o projeto de forma bem-sucedida, evitando trabalho desnecessário que não contribua para o entregável. A gestão do **Tempo** é decisiva para garantir o sucesso de um projeto, dada a enorme sensibilidade a atrasos ou alterações de data não previstas. Os processos que gerem os **Custos** garantem que as atividades realizadas não ultrapassem o orçamento do projeto.

A **Qualidade** assenta em salvaguardar o cumprimento de métricas estabelecidas para as atividades realizadas no projeto, de maneira que este seja levado a cabo com sucesso. Os processos da Qualidade asseguram a melhoria contínua dos outros processos do projeto através de um sistema de gestão de qualidade. Os processos de gestão de **Recursos Humanos** servem para organizar os elementos que compõem as equipas que lhes foram delegadas tarefas no projeto. A gestão efetiva das equipas do projeto cria um ambiente laboral eficaz, comunicativo e com grande capacidade de adaptação. A informação é o bem mais precioso de um gestor de projeto, possibilitando a adaptação do esforço de trabalho às circunstâncias em constante mudança do projeto. A **Comunicação** assegura a distribuição apropriada e célere da informação do projeto e gera sinergia entre as partes envolvidas no projeto. (34)

A Área de Conhecimento do **Risco** está envolvida na identificação e resposta aos riscos associados a um projeto de forma contínua. O risco trata-se de um evento incerto que poderá afetar uma parte importante do projeto, como por exemplo o tempo previsto ou o orçamento. O que se pretende com estes processos de gestão de risco é a redução da probabilidade e efeito da ocorrência de eventos negativos, ao mesmo tempo potenciando os eventos positivos. Um método de gestão de risco bastante comum é o *Corrective Action Preventive Action* (CAPA), utilizado para corrigir e prevenir desvios e situações de risco. A causa raiz do desvio é identificada, ações corretivas são aplicadas para minimizar o impacto imediato do desvio e são planeadas ações preventivas para garantir que o mesmo não se volta a verificar. (34,36)

As **Aquisições** reúnem as atividades efetuadas para obter um produto ou serviço providenciado por um fornecedor externo. Estes processos centram-se no contacto e contratualização dos fornecedores. A contratação de fornecedores é uma prática comum e rentável para aceder a meios fora do alcance do Promotor ou da equipa do projeto indispensáveis para a conclusão de um determinado processo. A Área de Conhecimento dos *Stakeholders* envolve as atividades de

identificação, gestão e controlo da interação com e expectativas das partes envolvidas no projeto, pessoas ou organizações que impactam ou são impactadas pelo mesmo. (34-36)

### 1.2.2.3 Grupos de Processo

Relativamente aos Grupos de Processo de um projeto, são os seguintes:

A **Iniciação**, em que um novo projeto é concebido, descreve mais notavelmente a criação do *Project Charter*, a identificação das partes envolvidas e a definição inicial do âmbito e objetivos do projeto. O *Project Charter* é um documento que recolhe os requerimentos iniciais que cumprem com as necessidades das partes envolvidas e autoriza o começo do projeto. As partes envolvidas são os que intervêm ou são impactados pelo projeto, influenciando a sua condução e entregáveis. As partes envolvidas mais notáveis são o gestor de projeto, promotor, fornecedores, equipas do projeto e o cliente/utilizador do entregável. (34)

No **Planeamento** são estimados numa base mais concreta todos os aspetos que definem o rumo do projeto, assim como os seus objetivos. O Grupo de Processos de Planeamento é o mais extensivo, visto que os processos estão envolvidos em todas as Áreas de Conhecimento. O Plano de Gestão de Projeto funciona como uma extensão do Grupo de Processos de Planeamento, sendo um documento que descreve as atividades de planeamento, execução, monitorização/controlo e fecho do projeto. A *Work Breakdown Structure* (WBS) é um método utilizado para dividir e hierarquizar o trabalho a ser realizado para o projeto em partes mais pequenas, para facilitar a sua gestão e condução. A divisão é feita em níveis de trabalho, em que os níveis mais baixos da hierarquia representam *Workpackages* ou pacotes de trabalho. O pacote de trabalho é uma unidade mensurável de trabalho específico a ser realizado para contribuir para os objetivos de uma atividade de um nível hierárquico maior. As conclusões das atividades dos vários níveis hierárquicos contribuem para os objetivos principais do projeto. Todos os outros fatores como âmbito, requerimentos, atividades, a sua duração, custos e orçamento, qualidade, recursos humanos, comunicação, risco e aquisições são planeados nesta etapa do projeto. (34,36)

A **Execução** trata-se da realização das atividades planeadas na etapa anterior e na implementação do plano de gestão de projeto, com o intuito de produzir o entregável. A execução de um projeto requer gestão cautelosa e a devida orientação para garantir que os parâmetros de qualidade são respeitados com base na garantia de qualidade, as equipas envolvidas no projeto sejam eficazes e eficientes, a informação flua pelas cadeias de comunicação, as expectativas das partes envolvidas estejam a ser atendidas e a aquisição de fornecedores ou outras entidades externas esteja a ser conduzida (se aplicável). (34)

A **Monitorização/Controlo** é feita ao longo de todo o percurso do projeto e avalia o desempenho das atividades realizadas em relação ao que foi planeado previamente à sua execução.

Esta etapa é importante para identificar processos que empatem o projeto ou sejam discrepantes e avaliar as decisões tomadas no decorrer do projeto, permitindo implementar ações corretivas e preventivas para a melhoria de processos. Deverá ser feito um levantamento sobre o âmbito do projeto e se este se encontra apropriado, dos objetivos, dos custos, tempo para as tarefas realizadas, controle de qualidade e de risco. (34)

No **Fecho** todas as ações do projeto dão-se por terminadas. O fim do projeto é dado com a aprovação do promotor em relação ao entregável obtido. O processo de “*lessons learned*” é implementado para inferir sobre as dificuldades sentidas. Uma revisão pós-projeto deverá ser realizada para a obtenção de uma apreciação global sobre o projeto. (34)

A Gestão de Projeto não é restrita a nenhuma área específica, tendo especial importância em ensaios clínicos. A complexidade e número de tarefas necessárias para conduzir de forma eficaz e eficiente um estudo, o orçamento, tempo limitado e a coordenação entre equipas multidisciplinares exigem um esforço colossal de organização e logística para alinhar todos os intervenientes com os objetivos do projeto.

#### **1.2.2.4 Programas para a Gestão de Projeto**

Os gestores de projeto para poderem controlar todos os aspetos do projeto necessitam de utilizar ferramentas e programas para esse fim. Uma enorme variedade de programas pode ser utilizada com o propósito de auxiliar a gestão de um projeto, sendo estes chamados de *Project Management Software* (PMS). Os programas têm todas as suas forças e as suas fraquezas, fazendo com que a sua escolha seja feita de acordo com as circunstâncias da entidade que procure desenvolver o projeto, a complexidade e natureza do projeto, assim como os recursos disponíveis para o empregar. Um PMS apto é aquele que poderá ser utilizado para sustentar grande parte dos processos essenciais de um projeto, particularmente a gestão de recursos humanos, monetários, temporais e materiais. Será dada ênfase a dois PMS em particular pelo seu papel predominante no estágio curricular: o *Click-Up* e o *Microsoft Excel*.

O *Click-Up* é uma plataforma criada especificamente para organizar unidades de trabalho através de métodos inovadores de gestão de tarefas. A plataforma está organizada por uma hierarquia, com espaços de trabalho, espaços, pastas, listas e tarefas. No *Click-Up* o espaço de trabalho ou *Workspace* é a unidade com maior abrangência e define o tipo de trabalho a ser realizado, contendo os restantes espaços, pastas, listas e tarefas. Uma empresa é um exemplo de uma área de trabalho no *Click-Up* onde estão integradas as suas equipas. Um espaço é o nível subsequente que restringe um pouco mais o tipo de atividades a desenvolver. O espaço poderá pertencer a uma equipa em específico, como por exemplo a uma equipa de gestão de projeto onde o trabalho é limitado às atividades de gestão dos projetos. A pasta serve para agrupar as listas, servindo o propósito de criar

uma camada adicional na organização do trabalho, como por exemplo os projetos atribuídos a um determinado indivíduo. A lista é o nível hierárquico onde estão agrupadas as tarefas para um tipo de trabalho mais direcionado, como um projeto. As tarefas são as unidades de trabalho mais pequenas e representam detalhadamente o trabalho a ser realizado, constituindo o alicerce para todo o trabalho realizado num projeto. As tarefas são um dos focos do *Click-Up* como PMS, existindo elevado detalhe na forma como estas podem ser geridas.

As tarefas do *Click-Up* podem ser criadas e editadas por qualquer membro da equipa, criando um alto grau de fluidez na sua gestão e melhorando a resposta a alterações que ocorram no projeto. Uma tarefa possui um nome e poderá ter uma breve descrição onde são providenciados mais detalhes. Adicionalmente, é possível personalizar a tarefa de acordo com as especificações e preferências do criador. O espaço de indicação do responsável da tarefa permite identificar vários membros da equipa ou até equipas inteiras para cumprir a tarefa. Para quem não deverá ser responsável por cumprir a tarefa, mas tenha interesse no progresso da mesma, poderá ser identificado como observador e receberá notificações. O *Click-Up* também permite controlar o tempo investido na tarefa ao definir data de começo, data de fim, estimativa de tempo e cronómetro. Estas opções de controlo temporal são bastante versáteis e fáceis de implementar, possibilitando o contorno dos fins de semana e configurando recorrências (para tarefas feitas continuamente). À tarefa é atribuído um estado selecionado a partir de uma lista criada pelo utilizador, usado para indicar o progresso da mesma. A atribuição de prioridades e etiquetas permite um maior nível de diferenciação nas tarefas com o intuito de promover a gestão apropriada de recursos humanos e temporais no projeto. A interdependência de tarefas também pode ser definida, onde tarefas são impedidas de serem terminadas enquanto outras anteriores não forem fechadas.

No *Click-Up*, as tarefas muito complexas podem ser repartidas em subtarefas e em listas de verificação, podendo ser personalizadas no mesmo formato que as tarefas-mãe. No painel das tarefas também possível anexar ficheiros para informações adicionais. A apresentação de tarefas no *Click-Up* e as respetivas opções de personalização podem ser visualizadas na Figura 3 e na Figura 4.



The screenshot displays the ClickUp interface for a project workspace named 'Projeto 1'. The left sidebar contains navigation options like 'Início', 'Notificações', and 'Mostrar mais', along with a 'FAVORITOS' section and an 'ESPAÇOS' section with a '+ NOVO ESPAÇO' button and a list of spaces including 'Projeto 1' and 'Projeto 2'. The main workspace area shows the project name 'Projeto 1' and a '+ NOVA TAREFA' button. Below this, there are three task lists, each with a header indicating the status and the number of tasks (1 TAREFA). The first list is 'CONCLUÍDO' (green header) with the task 'Reunião introdutória'. The second list is 'REVISÃO EXTERNA' (orange header) with the task 'Minuta da reunião introdutória'. The third list is 'EM PROGRESSO' (purple header) with the task 'Preparação da documentação pedida'. Each task entry includes a 'RESPONSÁVEL' field with a person icon, a 'DATA DE VENCIMENTO' field with a calendar icon, and a 'PRIORIDADE' field with a flag icon. The interface also features a search bar at the top, a filter menu, and a 'Compartilhar' button.

Figura 3 - Exemplo da organização de um espaço atribuído a um projeto fictício no Click-Up

Espaço da Gestão de Proj... > Projetos atribuí... > Projet... 1 de 1

EM PROGRESSO

Compartilhar

CRIADO out 8, 5:24 pm | TEMPO RASTREADO 0:00:00 | ESTIMATIVA 10h | DATA FINAL out 15

## Preparação da documentação pedida

O cliente requisitou a compilação de documentos até o dia 15 de outubro, conforme discuto na reunião anterior.

Pendente Adicionar

3 SUBTAREFAS ↑ Manual

- Projeção de lucro
- Lista de contactos
- Plano de atuação

Minhas

Afonso Manuel Gomes Viana (você) created subtask: Projeção de lucro 6 minutos

Afonso Manuel Gomes Viana (você) created subtask: Lista de contactos 5 minutos

Afonso Manuel Gomes Viana (você) created subtask: Plano de atuação 2 minutos

Afonso Manuel Gomes Viana (você) adicionou o seguidor: Você 2 minutos

Afonso Manuel Gomes Viana (você) atribuiu a: Você 2 minutos

Afonso Manuel Gomes Viana (você) removed assignee: Você 2 minutos

Afonso Manuel Gomes Viana (você) comentou Agora há pouco

A projeção de lucro encontra-se em revisão interna e estará pronta amanhã.

Solte os arquivos aqui para anexar ou [navegar](#)

Comente ou digite "/" para comandos

Figura 4 - Exemplo de uma tarefa fictícia e as funcionalidades disponíveis para a sua personalização

O *Microsoft Excel* é uma das ferramentas mais utilizadas no mundo, extremamente versátil e com inúmeras aplicações. De entre as várias utilidades na ferramenta Excel, as mais proeminentes consistem na utilização de tabelas de sumarização de informação, rastreadores, planos de projeto, gráficos e modelos para alguma documentação. Na realização de qualquer tarefa no mundo do trabalho o Excel é insubstituível, graças às suas funcionalidades de fórmulas de cálculo, estrutura por células, compatibilidade informática, criação de gráficos e tabelas complexas, aplicação de filtros para discriminar informação, baixa exigência de aprendizagem, entre outros. No âmbito da gestão de projeto, o Excel é utilizado extensivamente em atividades de compilação de informação, como por exemplo em planos de projeto, rastreadores ou exportações de bases de dados.

O *Click-Up* e o *Excel* apresentam as suas vantagens e desvantagens, ambos são ótimos PMS com enorme versatilidade de usos e a utilização simultânea das ferramentas faz uso da possibilidade de estas se complementarem. O *Click-Up* tem a vantagem de apresentar uma interface mais amigável e interativa para manter controlo de tarefas, mas dificilmente compete com o *Excel* para a realização de tarefas mais específicas para um determinado projeto.

## 2. INSTITUIÇÃO DE ACOLHIMENTO

A BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda é uma empresa que providencia um serviço de CRO, sendo especializada em ensaios clínicos de bioequivalência e fase precoce com participantes saudáveis ou populações especiais de doentes. A BlueClinical encontra-se sediada na cidade de Matosinhos, no distrito do Porto, e tem parcerias com onze hospitais distribuídos por todo o país. O trabalho conduzido pela empresa encontra-se estritamente alinhado com as exigências promovidas pela EMA e FDA, havendo especial atenção à harmonização e transparência de procedimentos. A BlueClinical representa um padrão de qualidade na área dos ensaios clínicos, bastante conceituada pelo cumprimento de prazos, conformidade com os requisitos e boa ética de trabalho. A empresa foi bem-sucedida em auditorias e inspeções, demonstrando a experiência das suas equipas e a dedicação no cumprimento de todas as normas de segurança e de boas práticas. (37)

A BlueClinical está organizada em 3 unidades de negócio distintas, mas que trabalham sinergicamente para alcançar os objetivos da empresa:

- **BlueClinical *Research and Development* (R&D)**, envolvida na prestação de serviços como CRO de consultoria em assuntos regulamentares no contexto legal da EMA e FDA, farmacovigilância, monitorização clínica, gestão de projeto, farmacometria, gestão de dados na condução de ensaios clínicos, com particular ênfase em ensaios clínicos de fase precoce.
- **BlueClinical Fase I**, envolvida no planeamento e condução de ensaios clínicos de Fase I com voluntários saudáveis ou de doentes provenientes de populações especiais. A BlueClinical Fase I possui uma Unidade de Farmacologia Clínica, com as instalações situadas no Hospital da Prelada, Porto, onde são conduzidas as atividades da unidade de negócio.
- **BlueClinical *Clinical Research Partnership* (CRP)**, trabalha com as instituições de saúde com quem tem parceria, coordenando e garantindo a boa realização das atividades nesta rede. A maior parte das instituições da rede CRP estão concentradas no norte do país. (37)

A BlueClinical organiza-se por departamentos responsáveis pela execução de determinadas tarefas, sendo cada um desses departamentos liderado pelo seu “*head*”. Cada departamento trabalha no seio de uma das unidades de negócio previamente descritas. A organização interna da empresa pode ser visualizada através do seguinte organograma (Figura 5).

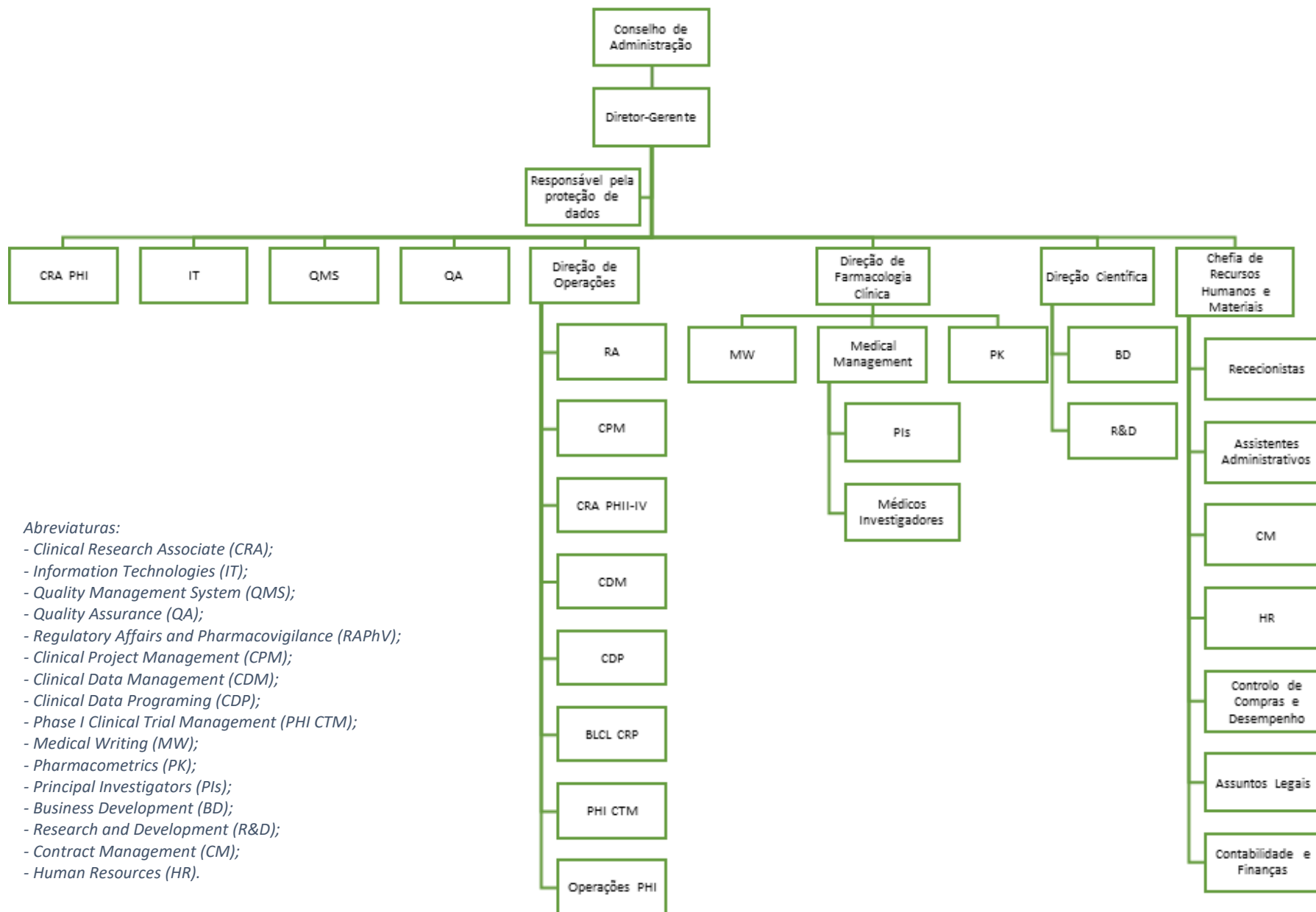


Figura 5 - Organograma da BlueClinical Investigaçao e Desenvolvimento Em Saude, Lda

### **3. OBJETIVOS**

O presente estágio curricular tem como objetivo principal o desenvolvimento das competências num ambiente real de trabalho na área de gestão de projetos, de forma a adquirir os conhecimentos necessários para executar as atividades intrínsecas à função com autonomia no final do ciclo de estudos. Pretendem-se como objetivos práticos o cumprimento das atividades previstas no Plano de Atividades e no âmbito do que é esperado da atividade de gestão de projeto em ensaios clínicos, mais precisamente:

#### **3.1 OBJETIVOS DA ATIVIDADE EM GESTÃO DE PROJETO**

- Desenvolver competências profissionais na gestão de ensaios clínicos;
- Compreender os processos inerentes à atividade de gestão de ensaios clínicos;
- Implementar os conteúdos lecionados no mestrado no contexto prático do estágio curricular;
- Identificar os principais desafios na gestão de ensaios clínicos e possíveis soluções.

#### **3.2 OBJETIVOS DO PLANO DE ATIVIDADES**

- Participar no desenvolvimento e revisão de documentos *major* como contratos, adendas, *Letter of Authorization*, *Legal Representative Declaration*, Plano de Comunicação e Plano do Projeto;
- Aprender os processos envolvidos no controlo da faturação e custos associados ao projeto;
- Exercer atividades associadas à gestão de *timelines* e do plano do projeto;
- Compreender a divisão do ensaio clínico pelas diferentes etapas e os respetivos processos com o intuito de alcançar os seus entregáveis;
- Gerir e acompanhar as principais atividades de gestão de um ensaio clínico, como a submissão de um ensaio, contacto com os intervenientes internos e externos do projeto, atualização do *Trial Master File*, *Investigator Site File* e respetivas vistas de verificação pré-visita de monitorização e avaliação de riscos associados ao ensaio.

## **4. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS (PLANO DE ATIVIDADES)**

A abordagem efetuada neste capítulo começará por uma vista geral dos processos que compõem um ensaio clínico do princípio ao fim, sob a perspetiva de um gestor de projeto na BlueClinical e baseada no que foi a aprendizagem e prática durante o estágio curricular. Posteriormente serão abordadas as atividades realizadas durante o estágio curricular.

### **4.1 PROCESSOS DE UM ENSAIO CLÍNICO**

Um ensaio clínico pode ser compartimentado em cinco etapas: *Start-Up*, Implementação, Clínica, Análise e Reporte. Cada uma destas etapas engloba uma série de processos que permitem o correto planeamento e execução do ensaio.

#### **4.1.1 *Start-Up***

A etapa de *Start-Up* compreende o período entre a proposta do ensaio à BlueClinical até à sua submissão às autoridades. Durante este período são preparados os documentos necessários para a submissão do ensaio clínico, requerendo o trabalho de vários departamentos da BlueClinical. Além dos documentos necessários para submissão, são também preparados documentos que se considerem essenciais para a condução do ensaio.

O projeto tem início com o departamento de *Business Development* (BD), que negocia possíveis projetos com promotores. A viabilidade de um projeto é avaliada em termos científicos e económicos, com o BD e com o departamento de *Research & Development* (R&D). A negociação culmina na criação da Cotação do Estudo, criada pelo departamento de R&D, o documento que faz um breve resumo do desenho do ensaio e custos associados. Incluído nestes custos podem estar presentes os custos do trabalho a realizar pelo laboratório bioanalítico, caso a contratação do mesmo seja uma responsabilidade atribuída pelo promotor à BlueClinical.

O próximo passo é a atribuição do ensaio a um gestor de projeto ou *Clinical Project Manager* (CPM). O CPM é responsável por gerir o ensaio clínico desde o momento em que lhe é atribuído até ao momento da entrega do relatório final ao promotor, tornando-se no principal ponto de contacto com todos os intervenientes, incluindo o promotor e outras entidades externas para o fornecimento de outros serviços relacionados com o projeto, tais como o laboratório bioanalítico. O objetivo é garantir a boa manutenção do projeto e alinhar a sua execução de acordo com as expectativas do cliente, promovendo comunicação clara entre BlueClinical e Promotor.

A gestão do projeto é possível através da utilização de um Plano de Projeto, uma ferramenta onde estão definidas todas as atividades e processos previstos no ensaio, a sua duração, datas previstas, o responsável pela atividade e o estado das atividades. O documento está sempre sujeito a

alterações, requerendo adaptação constante às circunstâncias. Tendo em conta que um projeto envolve múltiplos participantes, o manuseamento do Plano de Projeto exige harmonia operacional entre todas as partes envolvidas, tanto externas à BlueClinical como internas. A gestão de *timelines* é um dos exercícios mais pertinentes do CPM, que deverá ter sempre em consideração fatores que possam influenciar as atividades, como possíveis atrasos ou o surgimento de situações inesperadas, e salvaguardando as condições para o projeto progredir. O CPM também deverá de ser capaz de gerir os recursos disponíveis, humanos e materiais, servindo como a ponte entre as equipas multidisciplinares da BlueClinical e o Promotor. No Plano de Projeto estão definidos os responsáveis por cada tarefa, onde para cada uma delas a sua exequibilidade e datas-limite/prazos são validados com as equipas internas em questão ou, caso se aplique, com o Promotor. Desta forma, compete ao gestor de projeto conciliar as necessidades das equipas internas da BlueClinical com as necessidades do cliente e do projeto, evitando conflitos no planeamento, calendário e na gestão de recursos. O Plano de Projeto pode ser acompanhado por um diagrama *Gantt*, que permite dar algum suporte visual às atividades descritas. A ferramenta utilizada para o Plano de Projeto é o Microsoft Excel, podendo ser visualizado um exemplo na Figura 6.

O CPM é responsável por preparar o contrato com o cliente. São utilizados dois documentos para definir a prestação de serviços por parte da BlueClinical: o *Master Services Agreement (MSA)* e a *Work Order (WO)*. O MSA é o documento que estabelece as cláusulas gerais entre a BlueClinical e o cliente e é criado uma vez, sendo renovado dentro dos prazos acordados com o cliente. Independentemente do serviço prestado pela BlueClinical ao cliente, todas as atividades estão ao abrigo do MSA, mas o MSA não estipula especificamente estas atividades. O MSA descreve mais concretamente, mas não exclusivo a:

- Condições de prestação de serviços;
- Cumprimento de prazos;
- Confidencialidade;
- Pagamentos;
- Cessação da prestação de serviços (se aplicável);
- Responsabilidade;
- Auditorias e Inspeções.



CLASS	PROJECT	TASK	OWNER	WORK DAYS	START DATE	END DATE
		Start-up meeting	BD			
		LoA draft	PM			
		LoA review process	Sponsor			
		LoA final	PM			
		Agreement draft	PM			
		Agreement review process	Sponsor			
		Agreement final	PM			
		CSP draft	MW			
		CSP review process	Sponsor			
		CSP final	MW			
		ICF draft	MW			
		ICF final	MW			
		Insurance	RA&PhV			

Figura 6 - Exemplo do Plano de Projeto utilizado na BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda.

O documento que estabelece as atividades específicas contratadas para cada ensaio clínico é a WO, que constitui um anexo ao MSA. Sempre que o MSA e WO são preparados para clientes pela primeira vez, e os clientes incluem alterações relevantes nos documentos que modifiquem o *template* inicial, essas alterações devem ser revistas pelo departamento de *Contract Management (CM)* e caso necessário pelo departamento legal.

Na WO está definido mais proeminentemente:

- Informações das partes envolvidas;
- Identificação do ensaio (p.ex.: *EU Trial Number*; código do protocolo e título do protocolo);
- Cláusulas específicas para a prestação de serviços por parte da BlueClinical;
- Descrição das características do ensaio;
- Detalhes das responsabilidades de cada parte;
- *Milestones* de pagamento;
- Custos fixos e Custos *Passthrough*.

As *milestones* de pagamento constituem marcas importantes ao longo da condução do ensaio, sendo negociadas com o Promotor para delinear o momento em que este efetua um pagamento à BlueClinical de uma percentagem do valor total atribuído ao projeto. Os custos fixos de um projeto são despesas cujo valor já é definido durante a negociação do contrato. Geralmente estes custos são atribuídos à prestação de serviços da BlueClinical, como por exemplo o desenvolvimento dos documentos do ensaio, condução clínica e análise estatística. Os custos *Passthrough* são custos que serão passados ao cliente de acordo com o que for cobrado à BlueClinical e que não podem ser definidos logo de início, pois podem variar, como por exemplo viagens feitas por parte da monitorização ou o envio de amostras.

O processo de criação do contrato do ensaio clínico consiste na preparação do documento, onde posteriormente são efetuados ciclos de revisão entre a BlueClinical e o Promotor até à sua aprovação e assinatura.

Os ciclos de revisão aplicam-se a qualquer documento que careça de revisão por terceiros, tanto externos como internos à empresa: um *draft* é preparado, a partir de um *template* da BlueClinical, que é enviado a uma segunda parte para revisão. O documento é revisto pela segunda parte e devolvido ao autor, podendo conter sugestões de alteração em *track changes* e comentários. Caso não haja aprovação na primeira revisão, haverá mais do que um ciclo de revisão. O autor do documento implementa as alterações recomendadas e responde aos comentários. Assim que for dada a aprovação do documento, a versão final é criada e inicia-se o processo de recolha de assinaturas (se aplicável) e este entrará em efeito a partir da data da última assinatura. O processo de ciclos de revisão pode ser sumariado pelo seguinte diagrama (Figura 7).

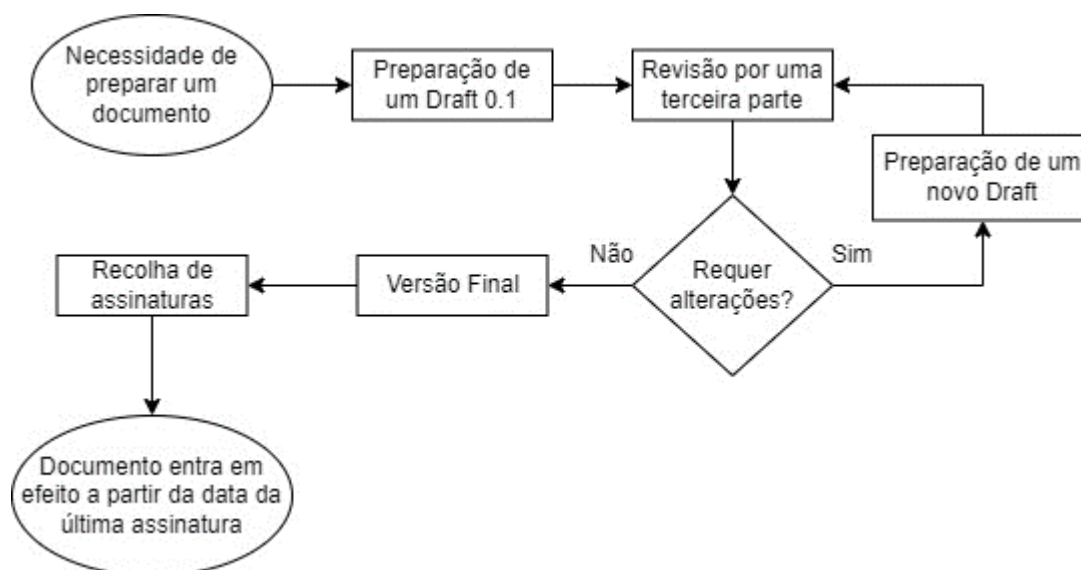


Figura 7 - Diagrama representativo do processo de ciclos de revisão aplicados ao desenvolvimento de documentação

O CPM é responsável pela preparação da *Letter of Authorization* (LoA), um documento que comprova formalmente a autorização do Promotor para a BlueClinical agir em seu nome perante as autoridades. A *Legal Representative Declaration* (LRD) é aplicável apenas a clientes sediados fora da União Europeia e que necessitam de um representante legal na União Europeia. Ambos os documentos são revistos e assinados pelo Promotor.

A submissão de um ensaio clínico às autoridades tem a designação de *Clinical Trial Application* (CTA) e é feita pelo departamento de *Regulatory Affairs and Pharmacovigilance* (RAPHV) da BlueClinical através do portal CTIS, ao submeter os documentos exigidos pelas autoridades. Os documentos que constam de uma CTA às autoridades para conduzir um ensaio clínico em Portugal são os seguintes:

**- Parte I:**

- *Cover Letter*;
- Protocolo do estudo, sinopse, páginas de assinatura e carta do *Data Safety Monitoring Committee*;
- *Investigator's Brochure* (IB) ou *Summary of Product Characteristics* (SmPC);
- Autorização de Produção e Importação do IMP;
- Certificação da Pessoa Responsável na UE;
- Certificação de *Good Manufacturing Practices* (GMP);
- *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD), com as respetivas partes de Qualidade e de Segurança e Eficácia;
- *Auxiliary Medicinal Product Dossier* (AxMPD), se aplicável;

- *Scientific Advice and Paediatric Investigation Plan (PIP)*;
- *IMP Label*;
- Prova de pagamento da taxa de submissão (INFARMED).

**- Parte II:**

- Material de divulgação do ensaio;
- Modelo de Recrutamento;
- Formulários de Consentimento Informado: Principal, Gravidez e Referenciador (se aplicável);
- Material para os participantes (como por exemplo questionários);
- Cartão do Participante;
- Documentação do PI: Idoneidade do Investigador, *Curriculum Vitae*, Declaração de Interesses Económicos e Certificado GCP;
- Documentação do centro de investigação: Idoneidade das instalações, Declaração dos Serviços Farmacêuticos e Circuito do Medicamento;
- Memória Económica/Disposição Financeira;
- Compensação aos participantes;
- Certificado de seguro;
- Declaração do Promotor de conformidade com o Regulamento Geral da Proteção de Dados (RGPD);
- Declaração de conformidade para o uso de amostras biológicas: regras específicas de cada EM para a recolha, armazenamento e uso futuro de amostras biológicas humanas.

A *Cover Letter* descreve sucintamente os conteúdos presentes no pacote de submissão da CTA. O Protocolo e o Formulário de Consentimento Informado são redigidos pela equipa de *Medical Writing* (MW) da BlueClinical, com base nas informações da cotação. Estes documentos também são revistos pelo Promotor.

O Protocolo ou *Clinical Study Protocol (CSP)* é um documento central que descreve em detalhe toda a informação relevante e os procedimentos a realizar no ensaio. Este documento é acompanhado por uma sinopse que resume o seu conteúdo em poucas páginas. O Formulário de Consentimento Informado ou *Informed Consent Form (ICF)* é um documento utilizado para informar o futuro participante sobre as particularidades do ensaio clínico que poderão afetar a si e à sua decisão de participar, nomeadamente as intervenções planeadas e tratamento dos seus dados. O ICF comprova por escrito a livre vontade de participar ao ser assinado e datado. Existem adaptações do ICF para situações específicas que poderão afetar a participação no ensaio, nomeadamente os

formulários para a gravidez. Após a finalização do CSP e do ICF, deverá ser feito um pedido de seguro. A equipa de RAPHV efetua o pedido se este estiver contratualizado na WO, caso contrário, o pedido é responsabilidade do Promotor. O certificado de seguro só fica disponível cinco dias úteis após o seu pedido. (20)

O IMPD é um documento que recolhe todas as informações do IMP, como por exemplo as suas propriedades, estrutura, condições de produção e de armazenamento, estabilidade, qualidade e condições específicas planeadas para a sua experimentação. A IB reúne as informações clínicas e não clínicas relevantes sobre o IMP, permitindo o manuseamento do produto de acordo com as especificações do CSP por parte dos investigadores. A IB indica a dosagem, o intervalo e a frequência entre doses, método de administração e medidas de segurança e de monitorização. As propriedades do IMP são abordadas extensivamente, nomeadamente:

- Propriedades químicas e farmacológicas;
- Perfis de segurança e eficácia;
- Toxicologia. (20)

Na maior parte dos casos o Promotor desenvolve o IMPD e a IB, mas estes poderão ser desenvolvidos pela BlueClinical se estiver previsto no contrato do ensaio clínico. O SmPC detalha as informações sobre o uso eficaz e seguro do medicamento, descrevendo a sua formulação, características da substância ativa, posologia, indicações clínicas e contra-indicações.

O AxMP é um produto medicinal previsto no CSP e desenho do ensaio clínico e utilizado durante a sua condução, mas não como um IMP, como por exemplo produtos utilizados na prática médica estabelecida para o tratamento da condição específica dos participantes no ensaio ou tratamentos a administrar quando o IMP não se revela suficiente para amenizar a condição do participante. Geralmente são utilizados como AxMP produtos previamente autorizados para utilização nos mercados europeu ou de países ICH, cuja submissão exige o registo no *Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (XEVMPD), SmPC representativo onde se encontra informação de segurança e conteúdos de rotulagem. Produtos não autorizados poderão ser submetidos como AxMP se forem cumpridos os seguintes critérios: (31)

- Registo no XEVMPD;
- AxMPD, semelhante ao IMPD, mas que descreve as características do AxMP;
- SmPC ou IB, detalhando as informações de segurança;
- Autorização de Produção e Importação;
- Certificação GMP e de Pessoa Responsável (aplicável para o AxMP que seja produzido fora da UE);
- Conteúdos de rotulagem.

O PIP é criado para suportar uma futura autorização para a comercialização e utilização do IMP destinado a crianças, salvaguardando que todos os dados recolhidos para este fim são gerados em estudos com crianças. Este plano é obrigatório para a submissão de CTA para um novo IMP e para alterações de formulação e indicação terapêutica em produtos medicinais previamente autorizados. (38)

O IMP *Label* é rótulo da embalagem que contém o IMP do ensaio e especifica a data de validade, condições de armazenamento, número do lote, quantidade de IMP presente no recipiente, posologia e condições de utilização, a identificação do PI, farmacêutico e Promotor, assim como número do participante e o período de recrutamento. Existem variações no conteúdo presente nos rótulos tendo em conta as especificações do ensaio e do Promotor. O departamento de farmácia é responsável pela criação do rótulo.

O Cartão do Participante, como o próprio nome indica, é um cartão dado ao participante do ensaio clínico quando este é admitido nas instalações do centro de investigação. O cartão é desenvolvido pela equipa de *Clinical Trial Management* (CTM) e apresenta um resumo das restrições presentes no ensaio clínico para manter informado o participante e impedir que este tome comportamentos que possam pôr em causa a sua elegibilidade. Também estão presentes o contacto do PI e do centro, código do ensaio clínico e as datas e horários para os procedimentos a realizar.

As declarações de idoneidade do centro de investigação e do PI afirmam que ambos reúnem as condições para conduzir o ensaio de forma apropriada. O Circuito do Medicamento descreve o trajeto do IMP nas mãos do centro de investigação, nomeadamente as condições de receção, armazenamento, dispensa, administração, devolução e destruição. Na condução de ensaios clínicos é exigido às equipas do centro de investigação que tenham um certificado de GCP dentro da validade, renovado anualmente e que comprove as suas habilitações nas Boas Práticas Clínicas. A declaração de interesses económicos contempla que o PI se compromete a participar nas atividades do ensaio clínico com total imparcialidade, sem que esta seja comprometida por motivos financeiros ou pessoais. A Memória Económica consiste no acordo celebrado entre a BlueClinical, em nome do Promotor, e o centro de investigação.

Na etapa de Start-Up são feitas outras atividades em paralelo que não envolvem os documentos que incorporam o pacote de submissão da CTA, mas são passos necessários para preparar a condução do ensaio clínico. O *Communication Plan*, *Medical Risk Assessment And Mitigation Plan* (MRAMP), *Safety Management Plan* (SMP), o *Manual of Operations and Procedures* (MOP) e a *Risk-Tool* são exemplos de documentos que não são necessários para a CTA, mas que são preparados no começo do ensaio.

O *Communication Plan* é um documento que descreve as condições sobre as quais as comunicações entre o Promotor e a BlueClinical são efetuadas, estando previstas as reuniões do

projeto, os pontos de contacto e detalhes gerais sobre que comunicações deverão ser feitas e quando. O Plano de Comunicação é acompanhado por uma lista de contactos, que compila os contactos relevantes das equipas de ambas as partes. Este documento passa por ciclos de revisão entre Promotor e o CPM, cessando com a assinatura do Promotor, CPM e PI.

O MRAMP resume as informações sobre o ensaio e descreve procedimentos de deteção e mitigação de situações de risco que possam ocorrer durante a condução clínica. As atividades de farmacovigilância são delineadas pelo SMP, abordando os aspetos de controlo e resposta a eventos adversos e os respetivos processos de notificação ao Promotor. O MOP é um documento utilizado para descrever compreensivamente procedimentos a realizar no ensaio clínico, alinhando as operações entre a BlueClinical e o Promotor. Um MOP poderá ser adaptado para um determinado espectro de atividades, como por exemplo o MOP de Farmácia para definir os procedimentos relacionados com o IMP.

A *Risk-Tool* é uma escala que classifica um risco tendo em conta a sua possível frequência e severidade de desencadear uma situação de não conformidade, assim como as ações de mitigação planeadas. Atendendo a estas métricas, quanto mais frequente e severo for um risco, mais alta será a sua classificação. A severidade de um risco é medida consoante o impacto que a não conformidade tem nas capacidades laborais da empresa. O documento é criado a partir de um *template* da BlueClinical, onde são identificados os riscos por parte da CRO avaliados pelo CPM, riscos do Promotor e riscos do centro de investigação avaliados pelo coordenador de estudo. A *Risk-Tool* é monitorizada ao longo do estudo, para controlar o surgimento de novos riscos e os resultados de ações que tenham sido implementadas.

Após a submissão da CTA por RAPHV, o CPM envia o pacote de submissão ao Promotor e notifica-o. O projeto entra na fase de Implementação após a submissão do ensaio às autoridades.

#### **4.1.2 Implementação**

A fase de Implementação compreende o período entre o momento da submissão da CTA e a respetiva aprovação. O processo de avaliação do ensaio clínico pelas autoridades segue os seguintes passos: Validação, Avaliação da Parte I, Avaliação da Parte II e Decisão. A seguinte Figura 8 esquematiza/descreve os principais processos da avaliação de um ensaio pelas autoridades durante a etapa de Implementação.

A Validação é o primeiro passo no processo de avaliação de um ensaio clínico, no qual as autoridades avaliam o pacote submetido e verificam se está presente toda a documentação requerida. No caso de algum documento estar em falta, as autoridades enviam um *Request for Information* (RFI). Uma notificação é enviada quando a CTA for validada com sucesso. As avaliações das Partes I e Parte II resumem-se à avaliação dos conteúdos do pacote de submissão, divididos nas duas partes.

O ensaio clínico só poderá prosseguir para a fase clínica quando as autoridades derem o seu parecer favorável. Relativamente a datas previstas de aprovação, existem três cenários de aprovação do ensaio pelas autoridades. O primeiro cenário é o mais curto e nenhuma questão é colocada pelas autoridades. No segundo cenário as autoridades fazem RFIs durante o processo de avaliação das partes. O terceiro cenário é o mais demorado, em que as autoridades fazem RFIs durante a avaliação das partes e a validação do ensaio.

O CPM é responsável por informar o Promotor de qualquer comunicação feita pelas autoridades. As comunicações são recebidas pela equipa de RPhV da BlueClinical e remetidas internamente para o CPM, o qual envia a documentação associada à comunicação para o Promotor. O CPM deverá partilhar a comunicação com o Promotor o mais celeremente possível, tendo em conta que nos casos em que as autoridades façam RFIs, existem prazos limite para submeter uma resposta desde a implementação da plataforma CTIS.

Paralelamente ao processo de avaliação pelas autoridades, a BlueClinical prepara passos necessários para a condução clínica ao longo do período de Implementação, descritos na Figura 9.

A *Analytical Methodology Information Sheet* (AMIS) é um guia detalhado sobre o manuseamento das amostras, incidindo sobre o método de bioanálise, a colheita e o processamento de amostras. O responsável pelo seu desenvolvimento poderá ser o laboratório bioanalítico ou o departamento de Laboratório da BlueClinical, sendo sempre a informação validada e aprovada pelo laboratório bioanalítico. A equipa de *Clinical Data Programming* (CDP) desenvolve a Lista de Randomização, que define a alocação dos sujeitos nos grupos delineados para o ensaio clínico.

O *Electronic Case Report Form* (eCRF) é uma base de dados utilizada na condução clínica para registar os dados dos participantes recrutados no ensaio clínico, desenvolvida pela equipa de *Clinical Data Management* (CDM). O CRF é desenhado com base num modelo, previamente desenvolvido por CDM. A informação introduzida na plataforma é feita por CTM e varia de ensaio para ensaio, mas para cada participante são recolhidos dados relativos a sexo, idade, historial médico, as visitas realizadas e procedimentos como análises e administração de IMP. No eCRF são levantadas *queries* quando surgem erros, não conformidades ou situações de risco, acompanhadas por comentários que descrevem a situação. As *queries* poderão representar situações de eventos adversos, erros na plataforma, a não introdução ou introdução contraditória de dados, sendo levantadas pelo departamento de CDM e *Clinical Research Associates* (CRA) ou Revisor Médico.



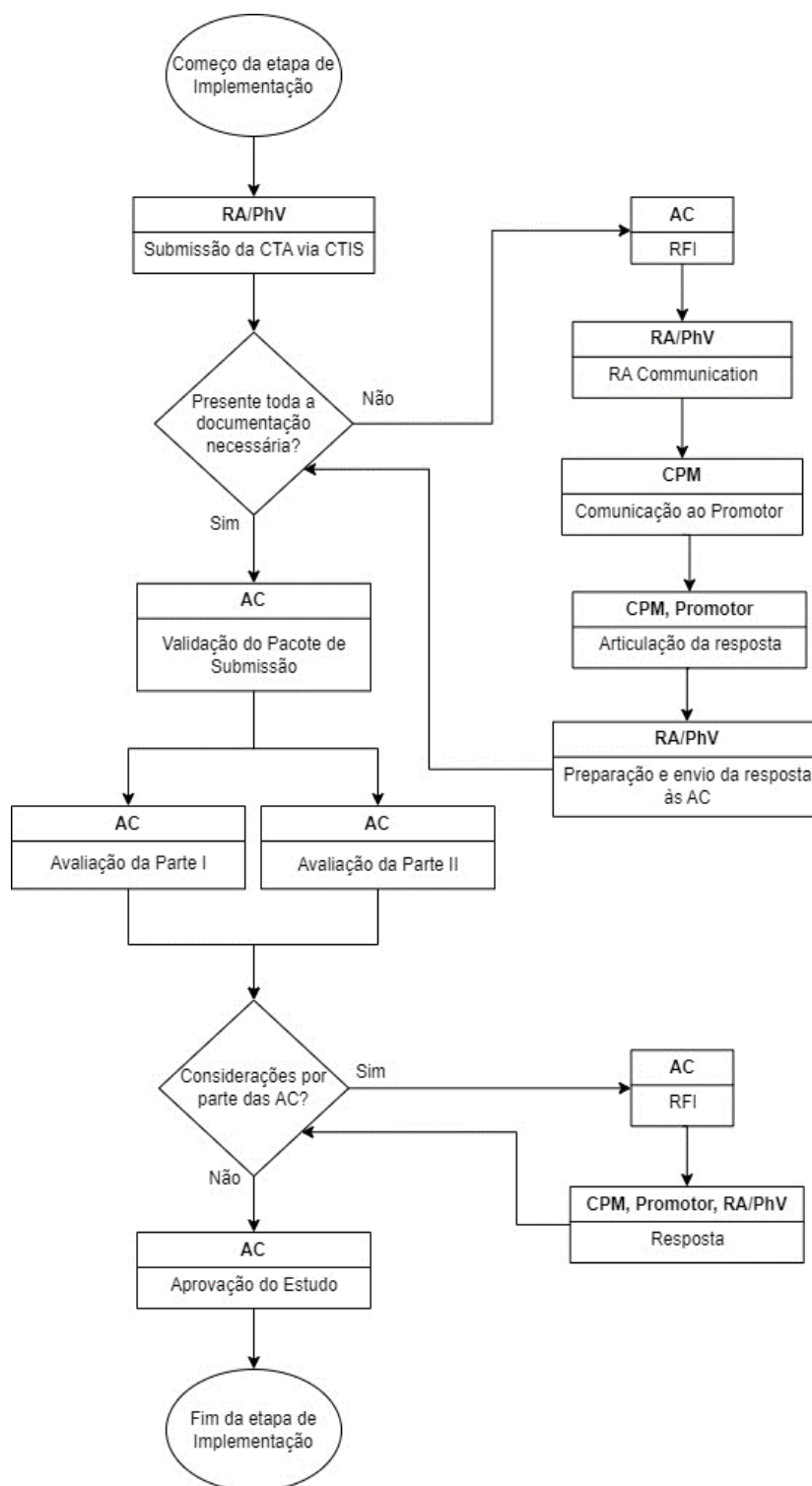


Figura 8 - Diagrama representativo do processo de avaliação de uma CTA pelas autoridades regulamentares



Figura 9 - Diagrama representativo das atividades realizadas em paralelo ao processo de avaliação do ensaio clínico durante a etapa de Implementação

O *Statistical Analysis Plan* (SAP) é um plano que delineia as principais metodologias estatísticas a aplicar no ensaio clínico. O SAP é criado pelo departamento de *Pharmacometrics* (PK) e revisto pelos departamentos necessários e pelo Promotor. O plano é preparado após a submissão do ensaio e o desenvolvimento do modelo do CRF.

O *Trial Master File* (TMF) e o *Investigator Site File* (ISF) são arquivos que compilam toda a documentação relevante do estudo e do centro de investigação, respetivamente, e cujo propósito reside na comprovação de que o estudo foi conduzido de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis e boas práticas clínicas. Os arquivos deverão ser preparados antes de iniciar a Fase Clínica e geralmente são feitos em papel com a opção de arquivo eletrónico para alguma documentação específica, existindo também arquivos inteiramente eletrónicos. As secções do arquivo são delineadas de acordo com um índice, pelas quais se organiza a documentação a ser arquivada. Ambos os arquivos são alimentados de forma contínua e, devem ser revistos numa base periódica. As revisões seguem um plano onde é descrito o processo e que secções deverão ser obrigatoriamente revistas. O ISF encontra-se sempre na posse do centro de investigação, sendo a equipa do centro responsável pela sua alimentação contínua. O TMF pode ser responsabilidade do próprio Promotor, e se contratado à BlueClinical é arquivado juntamente com o ISF. No final do ensaio, de acordo com as responsabilidades na WO, o TMF é enviado ao Promotor ou guardado nas instalações da BlueClinical durante um determinado período.

### 4.1.3 Clínica

A fase Clínica, resumida na Figura 10, inicia-se após a aprovação do ensaio clínico pelas autoridades, consistindo no recrutamento e na administração do IMP aos participantes, podendo estes ser voluntários saudáveis ou doentes de populações especiais. O CPM providencia ao Promotor as datas previstas para todas as atividades a realizar durante a condução clínica do projeto, nomeadamente: *First Subject In* (FSI), *Last Subject Out* (LSO), o fecho da base de dados e o envio das amostras obtidas.

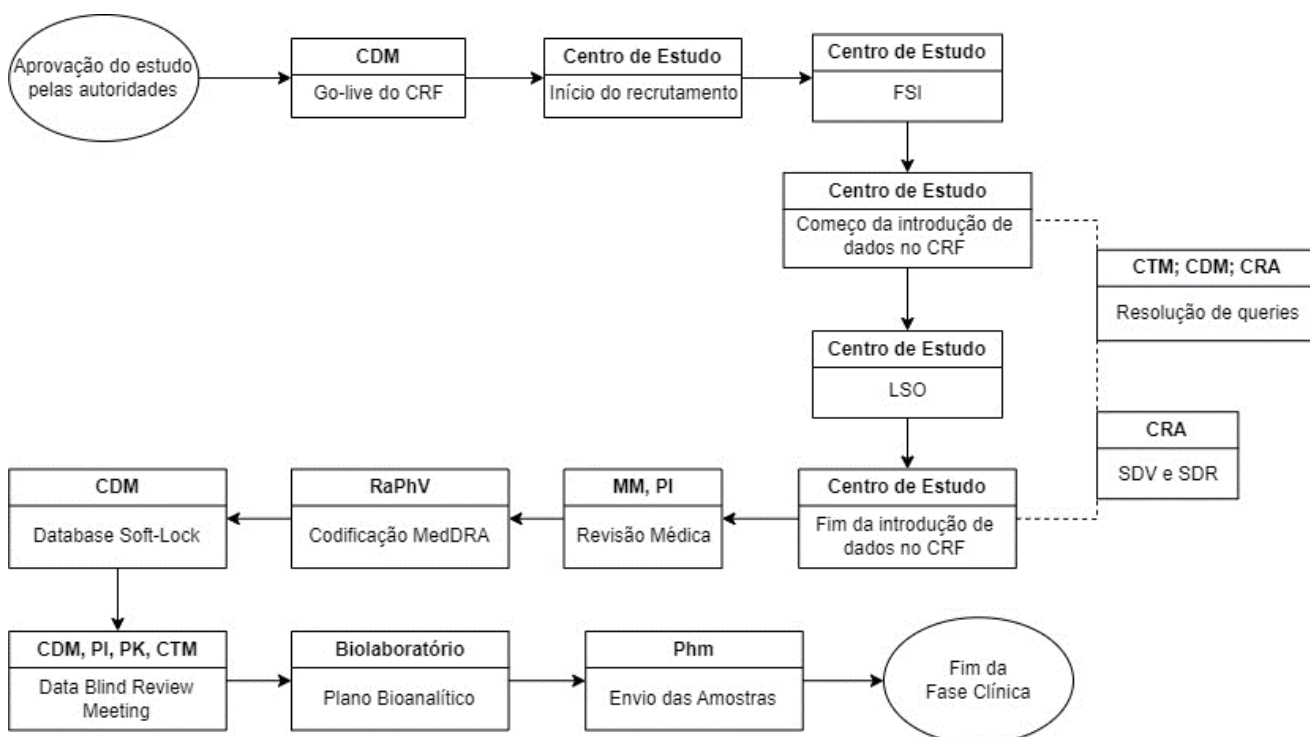


Figura 10 - Diagrama representativo das atividades realizadas durante a condução clínica de um ensaio clínico

Previamente à data prevista para o FSI, o eCRF é ativado (Go-live), o CPM coordena com o Promotor e internamente com a equipa de Farmácia o envio do IMP e uma *Site Initiation Visit* (SIV) é conduzida no centro de investigação. A *Site Initiation Visit* (SIV) realizada por CRA envolve a verificação da documentação relevante e o fornecimento do treino necessário à equipa do centro de investigação para conduzir o ensaio. O centro só poderá iniciar funções e iniciar o recrutamento após a realização da SIV e a autorização formal dada pelo Promotor, mesmo que tenha sido aprovado o ensaio clínico pelas autoridades.

O recrutamento é conduzido pela equipa de CTM, em que possíveis participantes são contactados ou eles próprios contactam a BlueClinical para participar. O desenho de um ensaio clínico poderá variar, mas por norma as atividades realizadas nas visitas pelos sujeitos ao centro

consistem no *Screening*, na Admissão, no Internamento e no Final de Estudo ou *End of Study* (EoS). O processo de recrutamento encontra-se resumido na Figura 11.

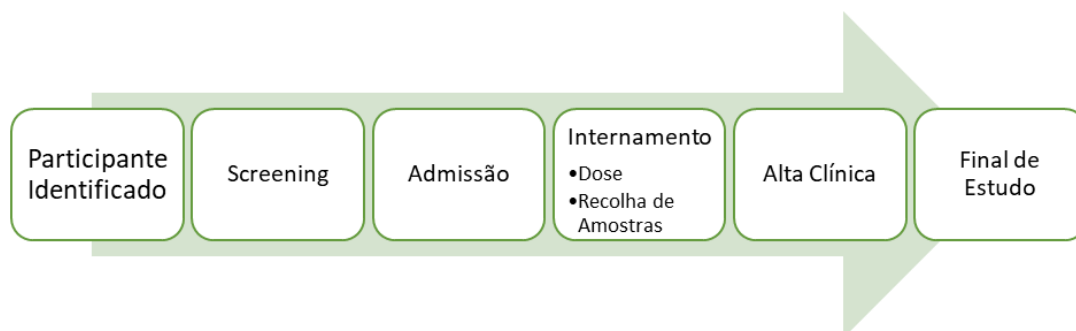


Figura 11 - Diagrama representativo dos processos realizados no recrutamento de participantes para um ensaio clínico

A visita de *Screening* tem como propósito a garantia de que o indivíduo cumpre com os critérios de elegibilidade do estudo, através de análises de urina, sinais vitais, historial médico e medicação concomitante. Outros testes como o de gravidez ou para o SARS-CoV-2 poderão ser realizados, se o CSP assim o exigir. Ao ser confirmada a elegibilidade do participante, é marcada a admissão para a dose. A visita de Admissão é realizada antes do sujeito avançar para o internamento e dose, permitindo a realização dos procedimentos estipulados por protocolos para se garantir que a elegibilidade do sujeito se mantém e este pode prosseguir para internamento e dose. Durante o período de Internamento, é realizada a dose, onde é administrado o IMP ao participante, que fica a ser monitorizado pela equipa de investigação até ao momento da alta. A recolha de amostras de sangue dos participantes é feita em intervalos de tempo após a dose, definidos no CSP. O participante tem alta após o período de internamento, se este não sofrer de nenhum evento adverso ou alteração no seu estado de saúde. Na visita de Final de Estudo (EoS) o participante regressa ao centro de investigação, onde é feito o seguimento do seu estado de saúde e verificada novamente a ocorrência de eventos adversos.

A introdução de dados no CRF é feita à medida que as visitas dos participantes são conduzidas. O CPM mantém contacto constante com as equipas envolvidas no projeto e averigua as suas necessidades e desempenho, de forma a promover um maior nível de motivação e poder efetuar decisões informadas que melhor beneficiem o projeto. Adicionalmente, a gestão do orçamento, dos prazos das atividades e das expectativas do Promotor deverão ser sempre mantidas em consideração. A equipa de monitorização é responsável pelo bom funcionamento dos centros de investigação, levantamento de *queries* no CRF, a realização de auditorias em nome do Promotor e a execução de *Source Data Review* (SDR) e *Source Data Verification* (SDV). A SDR é o processo onde é verificada a integridade e suficiência dos documentos-fonte no centro. A SDV compara os dados introduzidos

no CRF com os documentos-fonte de onde foram retirados. O papel da monitorização é guiado pelo *Clinical Monitoring Plan (CMP)*, documento revisto e aprovado pelo Promotor. Após o término da introdução de dados no eCRF, é realizada uma Revisão Médica, por *Medical Management (MM)*, e a codificação MedDRA, por RAPHV. O PI responde a *queries* que surjam durante a Revisão Médica.

A limpeza dos dados do CRF ao ser concluída permite executar o primeiro fecho da base de dados, o *Database Soft-Lock*, que não é definitivo e serve o propósito de impedir a alteração da informação presente no CRF pelas equipas dos centros. Até ao fecho definitivo da base de dados são executados passos para o tratamento dos dados gerados no ensaio clínico. Uma *Data Blind Review Meeting* entre o PI, CDM, PK e CTM é organizada após o fecho da base de dados, onde é revista toda a informação relativa a eventos adversos, desvios, medicação concomitante e definidas as populações de PK e Segurança. A fase Clínica termina com o envio das amostras para o laboratório bioanalítico, organizado pelo departamento de Laboratório. O laboratório bioanalítico deverá ter finalizado o Protocolo Bioanalítico antes do envio das amostras.

#### **4.1.4 Análise**

A etapa de Análise resume-se ao período entre o envio das amostras até à obtenção dos resultados do estudo. O *template* para a Tabela de Resultados (ToR) é desenvolvido pelo departamento de CDP e partilhado com o laboratório bioanalítico, para o último preencher com dados obtidos pela análise das amostras. A ToR preenchida é posteriormente partilhada com CDP, que remete para PK. O departamento de PK analisa os dados fornecidos pelo laboratório bioanalítico e produz um memorando onde detalha os resultados do estudo, que deverão ser partilhados com o Promotor.

#### **4.1.5 Reporte**

A fase de Reporte marca a finalização do ensaio clínico após o envio dos resultados ao Promotor e encontra-se resumida na Figura 12.

A equipa de CDP prepara uma base de dados integrada do estudo com os dados obtidos de PK e a exportação de dados do CRF. A partir da base de dados são criados os *Datasets* ADAM e SDTM, produzidos pela equipa de CDP e revistos pelos departamentos de PK e CDM respetivamente. A partir dos *Datasets*, CDP desenvolve as *Tables, Figures and Listings (TFLs)* que sofrem um processo de *Quality Control (QC)*. As TFLs são finalizadas após a assinatura do eCRF pelo PI e a *Database Hardlock* por CDM. A *Database Hardlock* é o fecho definitivo da base de dados e mais nenhuma informação poderá ser alterada. No caso de ensaios conduzidos para a submissão na FDA, o *Define File* e o *Reviewer's Guide* terão de ser preparados por CDP.

O departamento de MW produz o primeiro rascunho do *Clinical Study Report* (CSR), que é revisto pelo Promotor. O CSR é o relatório final do ensaio que descreve os principais resultados obtidos, descobertas feitas e a metodologia utilizada para os alcançar. ~~MW também desenvolve um rascunho do Módulo 2.7.1, que é finalizado pelo laboratório bioanalítico.~~ Adicionalmente, o laboratório bioanalítico produz o Relatório Bioanalítico, que descreve detalhadamente todo o trabalho da bioanálise. ~~Os módulos 5 e 2.7.1 são compilados pela equipa de RAPHV.~~ Com a aprovação do Promotor é desenvolvido o CSR final, avaliado posteriormente pelo departamento de *Quality Assurance* (QA) que emite o certificado final de QA. Após a sua conclusão, o CSR é partilhado com o Promotor via *EudraLink* e recolhem-se as assinaturas. Após a assinatura do CSR, a equipa de RAPHV faz a incorporação do CSR no Módulo 5, é submetida uma notificação às autoridades e organiza-se uma *Close-out Meeting* que encerra o ensaio clínico pela BlueClinical.

Na BlueClinical também existe um processo de *Lessons Learned*, ou lições aprendidas, que é realizado ao longo do projeto e reúne informação sobre todos os incidentes considerados relevantes para aprendizagem futura, sendo documentado o incidente, a ação corretiva e o seu impacto. Numa base contínua, a equipa de CPM faz uma reunião semanal, em que se faz o levantamento de situações que ocorreram em cada projeto e como foram geridas, auxiliando na previsão e reação a futuras situações semelhantes.

Assim, encontram-se resumidos os principais processos na condução de um ensaio clínico unicêntrico pela BlueClinical na perspetiva de um gestor de projeto. A empresa tem vindo a diversificar a sua área de atuação para ensaios clínicos de Fase I e Fase II multicêntricos, com populações especiais de doentes. Os ensaios clínicos multicêntricos diferem em termos de complexidade para alguns processos, mas seguem em moldes parecidos aos unicêntricos.

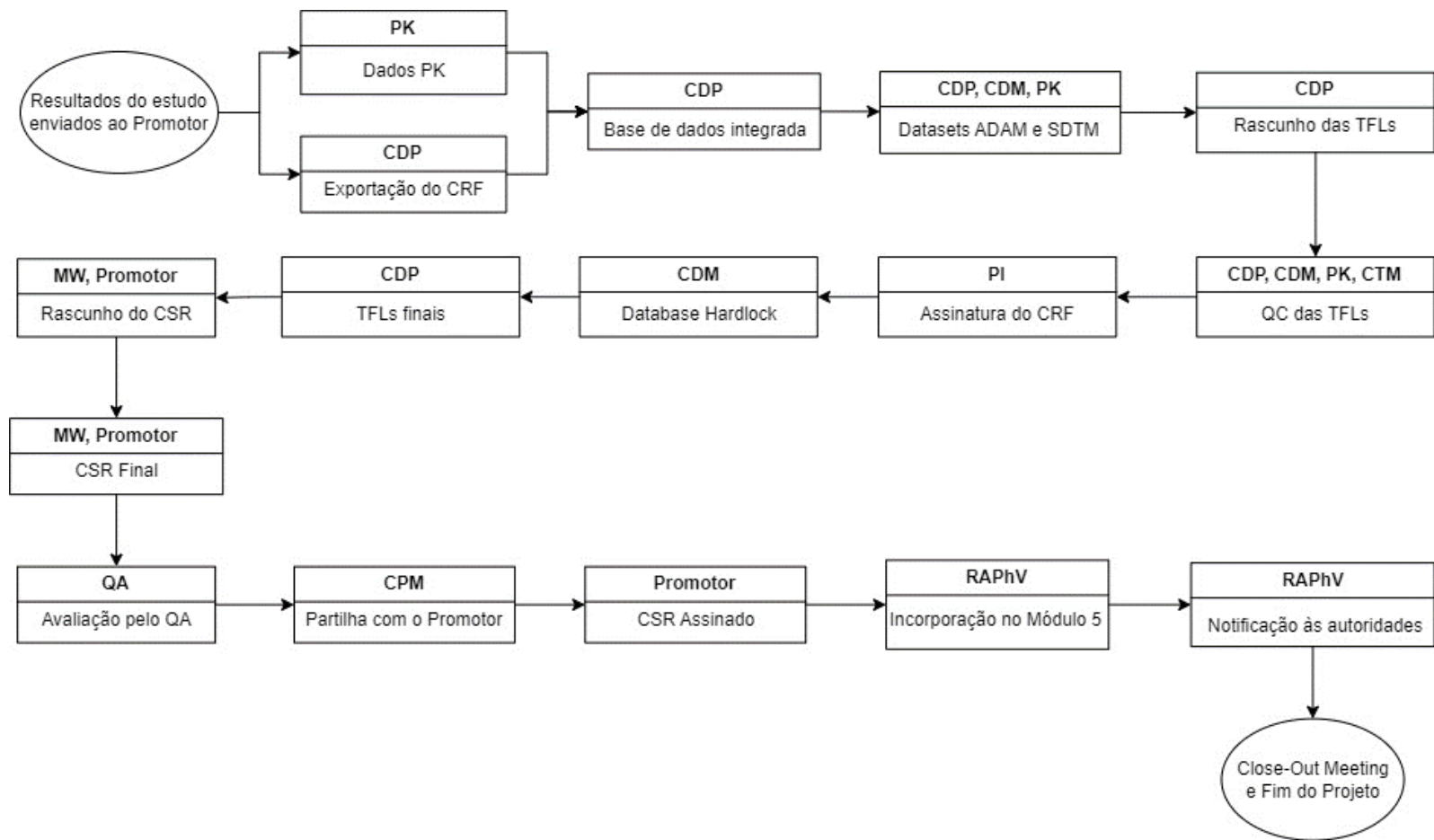


Figura 12 - Diagrama representativo do Reporte e finalização de um ensaio clínico

## 4.2 ATIVIDADES EFETUADAS NO ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular em Gestão de Projeto realizado na BlueClinical teve início no dia 20 de setembro de 2022 e seguiu um formato de teletrabalho, com horário das 09:00h às 18:00h. O dia de quinta-feira assumia um formato presencial, nos escritórios da BlueClinical, em Matosinhos. As atividades no estágio foram conduzidas de acordo com um plano de atividades, descritas na seguinte Tabela 3 juntamente com o número de projetos onde estas foram realizadas:

Tabela 3 - Atividades previstas no Plano de Atividades para o estágio curricular em Gestão de Projeto na BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda.

Atividades do Plano de Atividades	Projetos
<b>Elaboração de Documentos Major</b>	-
- Desenvolvimento e/ou revisão de contratos e adendas	1
- Desenvolvimento e/ou revisão de <i>Letter of Authorization</i> e <i>Legal Representative Declaration</i>	0
- Desenvolvimento e/ou revisão de plano de comunicação	2
- Desenvolvimento e/ou revisão de plano do projeto	1
<b>Atividades de Gestão de Projeto</b>	-
- Controlo da faturação e custos associados ao projeto	4
- Criação, gestão e monitorização das <i>timelines</i> associadas ao projeto	8
- Criação, gestão e monitorização do plano do projeto	1
- Estabelecer a estrutura do projeto por etapas, que inclui todas as tarefas necessárias para atingir cada uma das entregas do projeto	1
- 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	2
- Acompanhamento diário das equipas de multifuncionais internas envolvidas no projeto	9
- Reuniões com Promotores	8
- Contribuir para a atualização do <i>Trial Master File</i> (TMF) e do <i>Investigator Site File</i> (ISF)	3
- Vistas de verificação de TMF e ISF pré-visita de monitorização	0
- Avaliação e monitorização dos riscos associados ao projeto	0
- Principal ponto de contacto para clientes e fornecedores	1
- Identificar de forma proativa e oportuna as atividades fora de âmbito do projeto	0



O estágio curricular teve início com uma série de formações para a introdução do formando à BlueClinical. No primeiro dia foi feita uma introdução à empresa onde se apresentaram as instalações, o organograma, o estado de negócios e as futuras oportunidades no mundo dos ensaios clínicos. Adicionalmente, foram feitas formações sobre *Information Technologies* (IT) e manuseamento de equipamentos eletrónicos, onde foi entregue o equipamento da BlueClinical (computador e telemóvel). Durante as primeiras semanas, foram dadas formações que cobriam o funcionamento interno da empresa e das atividades de gestão de projeto. Como novo colaborador, foi necessário o cumprimento de um regime de autoformação até a uma data indicada, onde se efetuou a leitura de legislação aplicável e de SOPs, assim como foi realizada uma formação de GCP. Um treino básico no sistema de eCRF e formações no *Click-Up* também foram dados. Desta forma, o começo de uma colaboração como gestor de projeto na BlueClinical é marcado por um regime intensivo de formações, com o intuito de introduzir o novo colaborador às circunstâncias das funções a desempenhar e potenciando o desenvolvimento de competências de trabalho ao nível de qualidade exigido pela BlueClinical. O formando regista todos os seus treinos no *Training Log*, documento Excel que detalha o formato, duração e treino efetuado. Os treinos são realizados numa base contínua, sendo mandatária a manutenção regular do documento. O formando deverá ainda criar um CV da BlueClinical, assim como assinar uma *Job Description*, com base nos templates de BlueClinical. Assim que se dá por concluído o período de formação, são iniciadas funções.

O cargo atribuído no estágio curricular em Gestão de Projeto na BlueClinical foi o de *Clinical Project Assistant* (CPA) *Trainee*. Consultando o organograma da empresa, o CPM integra uma equipa que responde diretamente ao *Head of Clinical Project Management*. O cargo de CPA é o primeiro nível da função de CPM, tendo como principal papel o apoio direto aos CPM de níveis seguintes em todas as tarefas que lhe sejam designadas funções. As tarefas realizadas pelo CPA são predominantemente administrativas, delegadas pelo CPM ou pelo *Head CPM*. No entanto, o cargo de CPA não é totalmente rígido, sendo possível a atribuição de um projeto sob a supervisão de um CPM experiente. Ainda que o colaborador tenha o cargo de CPA, para o projeto em específico desempenha as funções de CPM. Cada CPM tem um colega designado como back-up pelo *Head CPM*, que assume funções quando o CPM se encontra de férias ou ausente por qualquer outro motivo. Cada CPM, para além do seu back-up, poderá ter também o seu CPA. Assim sendo, em condições ideais um projeto tem o seu CPM, com um CPM back-up e CPA designados.

Durante o estágio curricular, a maior parte das atividades foram realizadas no âmbito de nove projetos diferentes. Sete destes ensaios eram multicêntricos com populações especiais de doentes, dos quais apenas um era de Fase II. Os restantes dois eram ensaios unicêntricos com voluntários saudáveis.

Relativamente às funções desempenhadas no estágio curricular, foi assumido o papel de CPM para um ensaio clínico, enquanto para os restantes foram desempenhadas as funções de CPA. O contacto com os ensaios multicêntricos durante o estágio permitiu testemunhar a adaptação da empresa a um novo patamar, dado que a BlueClinical anteriormente só se especializava em ensaios unicêntricos na sua unidade no Hospital da Prelada. Os ensaios multicêntricos com populações especiais de doentes exigem um planeamento mais detalhado e maior capacidade do CPM para coordenar os esforços de todas as partes envolvidas no projeto. A escolha lógica para os centros de investigação são os hospitais, tendo em conta que estes podem efetuar pesquisas em bases de dados com centenas ou milhares de doentes. Os processos para conduzir um ensaio clínico são semelhantes em termos de planeamento, mas a componente multicêntrica acarreta um maior desafio na gestão de um projeto.

Abordando mais especificamente as funções desempenhadas no estágio curricular, estas podem ser classificadas em duas categorias principais: funções principais e funções secundárias.

#### **4.2.1 Funções principais**

As funções principais são aquelas que foram realizadas recorrentemente e que geraram maior impacto na aprendizagem ao longo do estágio curricular, sendo elas:

##### **4.2.1.1 Acompanhamento como *Clinical Project Assistant* em projetos**

No estágio curricular foi feito o acompanhamento de oito projetos como CPA. Este acompanhamento foi importante para o formando visualizar o trabalho conduzido pelo CPM e permitiu a apreensão dos conceitos necessários para o desenvolvimento de competências de trabalho na área. Foram utilizadas extensivamente as ferramentas *Click-Up* e *Excel* para gerir as tarefas efetuadas nesses ensaios. A ferramenta do *Click-Up* não foi uma substituição do Plano de Projeto, mas ofereceu uma mais-valia para organizar o trabalho feito a curto prazo. A atualização das atividades dos projetos era feita diariamente, tanto por parte do CPM como do CPA. A informação sobre que atividades estavam a ser exercidas, o seu estado, data-limite, o responsável e possíveis detalhes, é crucial para manter a boa distribuição dos esforços dedicados aos projetos e garante a autonomia de trabalho para os membros da equipa envolvidos. A equipa de gestão de projeto reunia semanalmente para discutir o estado das tarefas de cada projeto, de forma a manter a equipa atualizada e permitindo o *input* dos colegas sobre determinados assuntos que poderiam causar dificuldades ao CPM. Diversas atividades requereram o envolvimento direto ou indireto do formando.

#### **4.2.1.2 Gestão de um projeto como *Clinical Project Manager***

Um ensaio clínico foi atribuído ao formando no mês de fevereiro de 2023 para ser gerido de acordo com as funções de um CPM. O ensaio unicêntrico procurava testar a bioequivalência e biodisponibilidade em voluntários saudáveis da administração de um fármaco por cápsulas gastrorresistentes em comparação por outras formulações já presentes no mercado.

O primeiro passo na gestão do projeto consistiu no envio de um email de *Project Kick-Off* ao cliente, sendo feita uma breve introdução dos membros da equipa de CPM envolvidos e sugerida uma *Kick-Off Meeting* (KOM). Nesta comunicação, foram anexados a WO e um MSA para serem revistos pelo cliente. Uma KOM foi realizada onde estiveram presentes a BlueClinical, a empresa representante do Promotor, o Promotor e uma empresa contratada para o desenvolvimento do IMPD, em que as equipas de cada entidade se introduziram e apresentaram o seu papel no projeto. A BlueClinical fez uma breve apresentação sobre a submissão de ensaios clínicos via CTIS, a documentação necessária para a submissão do ensaio e o número de dias esperado até a aprovação. Adicionalmente, foram apresentadas datas previstas para as atividades da fase de *Start-Up*. O Plano de Projeto no Excel e o gráfico Gantt foram utilizados para planejar atividades relativas ao projeto.

Até ao final do estágio curricular apenas foram abordadas atividades de *Start-Up* no âmbito do projeto, nomeadamente: a elaboração WO e MSA, o acompanhamento do desenvolvimento do CSP e respetivos ciclos de revisão com o cliente e o ICF. Paralelamente aos ciclos de revisão para o MSA, a equipa de MW da BlueClinical preparou o CSP e o ICF com base na informação disponível na cotação, e o Promotor foi responsável pela preparação do IMPD. A preparação destes documentos condiciona a data de submissão do ensaio clínico às autoridades e, por acréscimo, a data de condução clínica. Os ensaios de Fase I de Bioequivalência/Biodisponibilidade podem ser conduzidos no espaço de um ano, assumindo condições normais em que não haja percalços. O IMPD estava programado para ser disponibilizado no final de abril de 2023. Infelizmente, a data de finalização do IMPD foi adiada para o final de outubro de 2023, adiando a data de submissão para o início de novembro e da condução clínica para o início do ano seguinte. Em suma, a gestão do projeto durante o estágio curricular não alcançou a fase de Implementação, tendo apenas sido feito trabalho no Plano de Projeto, comunicações com o cliente, gestão de *timelines*, WO, MSA, CSP e ICF.

#### **4.2.1.3 Manutenção da caixa de correio individual e do departamento de gestão de projeto**

O processamento da correspondência por email, realizado no âmbito dos nove projetos acompanhados, é uma atividade fundamental, uma vez que informação atualizada garante o sucesso nos processos do projeto. Na BlueClinical, o CPM, o CPA e a caixa de correio do departamento deverão estar em cópia em todas as comunicações relevantes do ensaio clínico. Sendo o principal

ponto de contacto entre a BlueClinical e o cliente, o CPM necessita do conhecimento intrínseco do estado das tarefas do projeto, de modo a atender às necessidades do cliente e do próprio projeto. O *Microsoft Outlook* é o formato de correio eletrónico utilizado na BlueClinical. O *Outlook* tem as funcionalidades de criação de pastas, marcadores, sinalizadores, lembretes, marcação de reuniões, calendário, entre outros, gerando uma interface versátil e fácil de utilizar. Estas funcionalidades permitem ao CPM manter uma caixa de correio organizada e as tarefas priorizadas. O email do departamento de CPM pode ser acedido por qualquer membro da equipa, servindo como repositório das comunicações para todos os projetos. A utilidade da caixa de correio servir como repositório é pelo facto de haver instâncias em que o CPM poderá não ser colocado em cópia e assim pode consultar o email em questão. A manutenção da caixa de correio de CPM resumia-se na identificação de emails em que o CPM do ensaio clínico não esteja identificado, sendo a comunicação remetida para o mesmo. Também são identificados emails relacionados com a faturação e guardados numa secção do email com o mesmo nome, para serem tratados pelo *Head* CPM.

#### **4.2.1.4 Presença em reuniões com o Promotor e escrita de minutas de reunião**

Uma componente importante do acompanhamento dos projetos no estágio curricular foi a reunião com o Promotor, feita numa base semanal em quase todos os projetos. O CPM é o responsável pelo planeamento dos assuntos a debater na reunião e a escolha de temas é feita com base na urgência do tópico, sendo os assuntos mais próximos ou desafiantes prioritários. Geralmente os assuntos discutidos englobam atualizações semanais sobre o ensaio, próximos passos a seguir, ações pendentes, discussão de pontos críticos do projeto e resolução de problemas que possam ter surgido. Uma das principais funções de um CPA consiste em auxiliar o CPM na preparação da reunião e na subsequente escrita da minuta de reunião. Para uma reunião era preparada uma apresentação de *PowerPoint* com o resumo dos tópicos a discutir. O CPA depois preparava a minuta da reunião, registando os tópicos discutidos e as decisões tomadas. A BlueClinical utiliza um *template* específico para as minutas de reunião, mas determinados Promotores procuram alterar a forma como a informação após as reuniões era apresentada. O CPA deverá consultar o CPM para clarificar algum tópico que careça da confirmação pelo mesmo, se aplicável, e envia o rascunho da minuta ao Promotor juntamente com a apresentação utilizada na reunião, para revisão e aprovação. Após os ciclos de revisão necessários e com a aprovação do Promotor, o CPA finaliza a minuta em PDF, enviando ao Promotor e arquivando no servidor da BlueClinical.

#### **4.2.1.5 Arquivo de documentação relevante no servidor da BlueClinical**

O arquivo da documentação e correspondência no servidor interno da BlueClinical é uma tarefa diária. Atendendo ao princípio de “se não está escrito, não existe”, numa área onde a

informação é abundante e as auditorias e inspeções são bastante frequentes, o arquivo é fundamental para manter o histórico de toda a documentação e decisões tomadas, assim como a sua justificação e o seu impacto no projeto. Padrões de qualidade e boa conduta de trabalho exigem esta prática, para salvaguardar os interesses de todas as partes envolvidas no projeto. A documentação e comunicações consideradas relevantes são arquivadas pelo gestor de projeto na pasta do ensaio clínico em questão. O local de arquivo deverá ser apropriado, para que a consulta dos documentos arquivados não seja dificultada. O nome dos documentos deverá ser adaptado ao formato do arquivo: com a data, título do documento, código do estudo e versão, YYYYMMDD-Título do documento-Código do estudo-V1.0. O exercício de arquivo de documentação faz sinergia com a preparação de documentação para a revisão do TMF, que será abordado posteriormente.

Ao longo do estágio curricular, foram estabelecidas metas para a reorganização do servidor para a gestão de projeto. A principal alteração que afetou substancialmente o estágio curricular foi a criação de uma pasta dedicada ao arquivo de documentação para preparar revisões dos TMFs de três ensaios. A pasta chamava-se “TMF *Archive*”, cujo objetivo consistia na compilação de toda a documentação do ensaio que fosse para o arquivo no TMF antes da revisão mensal. Este processo levou ao aumento da eficiência nas revisões ao TMF.

#### **4.1.2.6 Revisão do Trial Master File**

A revisão do TMF foi uma das principais atividades executadas no estágio curricular, aplicada a três ensaios multicêntricos. O processo da revisão do TMF consiste na recolha da documentação mais atualizada e o respetivo arquivo na secção mais apropriada, com maior foco nas secções obrigatórias, numa base mensal. As secções obrigatórias variam de ensaio para ensaio, mas incidem sobretudo no CSP, ICF, documentação alusiva às equipas dos centros de investigação como certificados GCP e CVs, monitorização, assuntos regulamentares e farmacovigilância. As secções não obrigatórias deverão ser alimentadas de forma contínua, sempre que as secções obrigatórias forem revistas. A documentação pode ser fornecida pelo Promotor, pela monitorização, obtida pelo próprio CPM ou providenciada por elementos das equipas internas da BlueClinical.

As revisões realizadas no estágio curricular foram feitas no TMF em papel, onde grande parte dos documentos são impressos, existindo uma *PEN Drive*, chamada de *Data Storage Device*, para documentos que deverão ser arquivados eletronicamente. Os documentos arquivados eletronicamente são aqueles especificamente indicados pelo Promotor ou equipa fornecedora para esse fim. O arquivo eletrónico de documentos com um grande número de páginas poderá ser justificado para reduzir o dispêndio de recursos, se o Promotor assim concordar. A secção correspondente ao documento arquivado eletronicamente terá uma *Note to File* a remeter para secção do arquivo eletrónico. A lista de verificação da revisão detalha as secções do TMF e os nomes, data

e estado de arquivo dos documentos. A lista de verificação baseia-se no *Excel*, sendo convertida para PDF no final de cada revisão. O revisor do TMF (CPM ou CPA) assina, data e envia a lista de verificação ao Promotor. O Promotor poderá colocar questões relativas ao arquivo de documentação e dar indicações para a próxima revisão.

#### **4.2.1.7 Manutenção de um rastreador de doentes envolvidos no recrutamento para controlar pagamentos aos centros**

O rastreador para o pagamento aos centros que controla os participantes envolvidos no recrutamento para os ensaios foi utilizado extensivamente para manter o registo do número de indivíduos envolvidos para os três ensaios. O documento compilava informações introduzidas no eCRF sobre os participantes envolvidos no recrutamento, discriminando: o centro, o código atribuído ao sujeito, sexo (homem, mulher com idade fértil, mulher sem idade fértil), o grupo (controlo, ligeiro, moderado, severo), estado do recrutamento (*screening failure*, falho na admissão, doseado) e se ingressou no ensaio clínico (sim, não). Adicionalmente, existiam colunas onde se colocavam os dias de procedimentos, a respetiva data e comentários adicionais. O documento também continha uma tabela onde estavam descritos os testes e análises feitos sempre que um sujeito era recrutado para o ensaio, com ou sem sucesso, e realizava os procedimentos. O rastreador serviu para facilitar o processo do pagamento por parte da BlueClinical, em nome do Promotor, aos centros nos ensaios multicêntricos pelo seu serviço nas atividades de recrutamento. O preenchimento do documento era feito durante o período de recrutamento, numa base mensal, à medida que o eCRF era atualizado com novas entradas de indivíduos. O CPM ou CPA é assim responsável pela consulta do eCRF e introdução dos dados no documento, havendo consideração pela informação relativa ao número de visitas, a realização de testes para o SARS-CoV-2 e de gravidez que implicam um custo mais elevado na sua realização.

#### **4.2.1.8 Participação numa central telefónica dedicada à atribuição de kits de laboratório na admissão de participantes para a dose**

A central telefónica para a atribuição de *kits* de laboratório no recrutamento de doentes foi uma ferramenta desenvolvida para envolver a gestão de projeto da BlueClinical no recrutamento para três ensaios multicêntricos. A central consistia num número de telemóvel, para onde os centros de investigação ligavam no dia da admissão de um doente anterior à dose, onde a chamada era redirecionada para um de três membros designados da equipa de gestão de projeto, por uma ordem específica. Ao atender a chamada, o CPM deverá atribuir um *kit* ao sujeito, por uma ordem estabelecida num documento *Excel* que fazia o seu rastreamento. Este documento listava *kits* para cada um dos centros, e aquando de uma atribuição o CPM marcava-o como atribuído. Durante a

chamada, o CPM questionava sobre o centro que está a admitir um sujeito, a que grupo pertence e, para um estudo em específico, a data de assinatura do ICF. De seguida, o CPM atribuía o *kit* de laboratório ao sujeito e informava o centro que iria enviar um email de autorização de dose, relembrando a importância de o centro enviar um email de confirmação até não menos do que 1 hora após a dose. O email de autorização de dose enviado pelo CPM ao centro confirmava, por escrito, as informações discutidas na chamada telefónica, sendo posteriormente arquivado no servidor interno e TMF. No dia seguinte, após o centro dosear o sujeito, o CPM remetia o email de confirmação de dose para o Promotor. A comunicação enviada ao Promotor também é arquivada no servidor e TMF.

#### **4.2.1.9 Realização de Controlo de Qualidade a documentação**

Uma tarefa presente em quase todos os procedimentos internos da BlueClinical é a realização de controlo de qualidade a um documento. Fazer QC significa efetuar uma revisão a um documento em desenvolvimento ou comparar informações com outros documentos existentes, com o intuito de detetar e corrigir erros. Consiste numa tarefa simples, mas muito abrangente, fundamental para garantir o cumprimento de padrões de qualidade. Esta tarefa pode ser feita pelo autor do documento, como pode ser delegada a terceiros. Em determinados processos está previsto o pedido da realização de QC por parte de um departamento específico. Durante o estágio curricular, QC era sempre feito antes da partilha de qualquer documento para ciclos de revisão e aprovação. A realização de QC a documentos como contratos com laboratórios bioanalíticos ou a *Confidentiality Disclosure Agreements* (CDA) serve de exemplo para instâncias de QC a pedido por parte de terceiros.

#### **4.2.2 Funções secundárias**

São consideradas funções secundárias as tarefas realizadas ocasionalmente ou uma única vez, por delegação mediante de circunstâncias específicas.

##### **4.2.2.1 Validação de faturas**

Abordando o tópico de validação de faturas, os gestores de projeto da BlueClinical são responsáveis por manter o controlo da faturação e dos custos dos projetos. O *Head* CPM é quem assume o papel principal no controlo da faturação e orçamento dos projetos, enquanto o CPM se responsabiliza pelo processamento das faturas ao nível individual de cada projeto. Uma fatura, após ter sido enviada por um *vendor* que presta um serviço, é validada pelo CPM ou pessoa designada. A validação da fatura consiste em verificar se o valor corresponde ao valor previamente determinado para o serviço prestado, ou se existe algum erro. A fatura é depois remetida ao departamento de Pagamentos para ser paga.

No estágio curricular não foi uma função exercida recorrentemente, no entanto, em duas ocasiões separadas foram validadas faturas, sendo uma delas uma fatura emitida por um laboratório bioanalítico, para a qual foi pedida a validação. Na validação deste tipo de faturas, o CPM deverá verificar as seguintes informações presentes na fatura, comparando com o que está descrito na WO com o laboratório bioanalítico:

- A que ensaio clínico se refere;
- Se a fatura foi enviada na *milestone* correta;
- Se o valor da fatura é o correto;
- Se está presente o NIF da BlueClinical;
- A data de emissão de fatura;
- O número de dias até o pagamento poder ser efetuado.

Se todos os pontos estiverem validados, o processo de pagamento da fatura é o mesmo que o descrito anteriormente. A última fatura a ser enviada pelo laboratório bioanalítico é a mais desafiante, porque na sua validação são os passos anteriores mais um passo adicional: a confirmação do número total de amostras analisadas. A confirmação é feita por base no cálculo no número total de amostras, que consiste no número de amostras analisadas descritas no Relatório de Bioanálise + o número de *Incurring Sample Reanalyses* (ISRs). O número de ISRs representa a quantidade de amostras que tiveram análises repetidas, devido a erros, acarretando custos adicionais, sendo calculado com base numa percentagem do número total (10% das primeiras 1000 amostras e 5% das restantes).

#### **4.2.2.2 Confidentiality Disclosure Agreement: Controlo de Qualidade e criação de uma versão bilingue**

Um *Confidentiality Disclosure Agreement* (CDA) é um acordo assinado entre duas entidades que descreve condições de divulgação de informação sensível. É um documento importante para salvaguardar os interesses da BlueClinical na condução de negócios com terceiros, geralmente celebrado entre a BlueClinical e centros de investigação. No estágio curricular foi delegada a tarefa de adaptar um CDA com um centro de investigação de um estudo multicêntrico para criar uma versão bilingue. O CDA estava originalmente escrito em inglês, mas o centro solicitou uma versão escrita em português. A escrita de documentos no formato bilingue é comum em acordos entre a BlueClinical e outras entidades portuguesas, sobretudo ao nível de centros de investigação, tendo em conta que grande parte dos ensaios clínicos conduzidos pela BlueClinical são por Promotores estrangeiros, eliminando barreiras linguísticas. Um acordo em bilingue tem os seus conteúdos dispostos lado a lado e escritos em duas línguas diferentes, neste caso Português e Inglês. O CDA bilingue foi revisto internamente e, após a sua aprovação, foi partilhado com o centro de investigação



para assinatura e integrado no QMS da BlueClinical como um *template*, tendo em conta que não existia previamente um CDA em bilingue.

#### **4.2.2.3 Contacto telefónico com os centros de investigação nos ensaios multicêntricos**

Nos ensaios multicêntricos, CPM esteve bastante envolvido no contacto direto com os centros de investigação. Os coordenadores de estudo eram responsáveis por garantir a boa condução das atividades no centro de investigação, mas verificou-se necessária a intervenção de CPM para garantir o apoio na implementação das orientações do Promotor. O contacto com os centros de investigação, por norma, é feito por correio eletrónico, mas poderão surgir situações que exigem contacto telefónico. Em dois ensaios foram feitos vários contactos por telefone a centros de investigação localizados em Espanha, para responder a dúvidas colocadas por correspondência eletrónica sobre atividades na etapa de *Start-Up*, nomeadamente sobre o envio de documentação a ser utilizada pelo centro como formulários de *screening* e localização de documentos fonte e para a organização do envio de material como kits de laboratório, *Investigator Site File* (ISF), ICFs e IMP. Este contacto permitiu conhecer melhor as equipas dos centros de investigação que trabalham no terreno, fomentando uma boa relação de trabalho com o CPM e motivação para conduzir o ensaio clínico.

#### **4.2.2.4 Comunicações internas com equipas**

A comunicação com outros colaboradores da BlueClinical é essencial, independentemente do trabalho a ser realizado, devido à exigência de trabalhar com equipas multidisciplinares para alcançar o objetivo do projeto. A comunicação com outras equipas é feita numa base diária, tendo em conta que diversos processos do projeto dependem da ação de outros departamentos da empresa. Este contacto é mais frequente na função de CPM em comparação com o CPA, sendo o gestor do projeto o principal ponto de contacto para as outras equipas. Como CPA, no acompanhamento dos ensaios multicêntricos, os contactos eram delegados pelo CPM ou feitos pelos processos descritos anteriormente nas funções principais. No caso das delegações, em várias ocasiões o CPA auxilia o CPM ao contactar colegas para obter informação sobre o estado de determinada tarefa, pedir uma apreciação ou requisitar o começo de uma nova atividade, servindo como exemplos o contacto com o coordenador de estudo sobre o envio de kits de laboratório por parte do Promotor ou reunir com um membro da equipa de Laboratório para obter informações sobre o envio de amostras para o laboratório bioanalítico para os ensaios. Para as tarefas principais desempenhadas no estágio curricular verifica-se o mesmo. O contacto com as equipas é fundamental para a revisão do TMF, as equipas fornecem documentação, esclarecem dúvidas sobre o arquivo e a própria revisão só acontece após a confirmação de disponibilidade para um espaço na Unidade de Fase I.

#### **4.2.2.5 Construção de um *Investigator Site File***

No estágio curricular foi delegada a função de preparar eletronicamente um ISF para um projeto, no âmbito de prestar auxílio à equipa de CRA numa altura em que o ensaio clínico estava próximo da data esperada para a aprovação pelas autoridades. A tarefa consistiu na recolha e adaptação de documentação para arquivo no ISF específica para oito centros de investigação. Os documentos foram obtidos a partir da correspondência com o Promotor, do arquivo feito na pasta dedicada ao ensaio utilizada pela gestão de projeto ou pela adaptação de *templates* da BlueClinical para o ensaio clínico em questão. A impressão e a montagem dos ISFs após a compilação eletrónica dos documentos foram assumidas pela monitorização.

#### **4.2.2.6 Atualização de Plano de Comunicação e Lista de Contactos**

Revisões aos Planos de Comunicação para dois ensaios foram realizadas em duas ocasiões no estágio curricular. As revisões resumiram-se na criação de novas versões do Plano de Comunicação e da lista de contactos, em que foram atualizados ou acrescentados dados sobre os membros da BlueClinical e do Promotor envolvidos no projeto.

#### **4.2.2.7 Recolha de informação de Memórias Económicas de contratos celebrados com centros de investigação**

A condução de ensaios multicêntricos implica a celebração de acordos com múltiplas entidades, nomeadamente hospitais. As disposições financeiras e ao preço acordado por cada participante recrutado variam de centro para centro. Durante o estágio curricular foi delegada a tarefa de compilar num documento Excel as informações relevantes presentes nas memórias económicas dos contratos feitos com os hospitais que desempenhavam funções de centro de investigação, com o intuito de facilitar a faturação feita pelo *Head CPM* durante o período de recrutamento nos ensaios clínicos. No documento foram colocadas informações relativas ao pagamento, condições relativas aos *screening* e *admission failures*, assim como os valores atribuídos a cada indivíduo recrutado em função do grupo, discriminando cada um dos procedimentos e o seu custo.

#### **4.2.2.8 Referral Binders**

Para os ensaios multicêntricos em que a Unidade de Fase I da BlueClinical atua apenas como centro de investigação e não está envolvida em atividades de CRO, é feita a referenciação de doentes por parte de outros hospitais para serem recrutados pela Unidade. A BlueClinical recorre à referenciação de doentes para a Unidade de Fase I tendo em conta que, por norma, a base de doentes no Hospital da Prelada não é suficiente para encontrar sujeitos elegíveis para o recrutamento nos

ensaios com populações especiais de doentes. Um acordo de referenciação é estabelecido com o hospital, à semelhança de um contrato. Para além do acordo, é preparado um pacote de referenciação com documentação adaptada ao centro. A equipa de Assuntos Regulamentares terá de notificar a referenciação às autoridades, sendo necessário o parecer favorável para a BlueClinical prosseguir com a referenciação de doentes. A gestão de projeto criou pastas dedicadas para os ensaios onde foi colocada a documentação necessária para submeter o pacote de referenciação às autoridades. A preparação de pacotes de referenciação foi feita para três estudos multicêntricos.

#### **4.2.2.9 Recolha de informação em questionários de viabilidade**

Nos ensaios multicêntricos, no início de cada projeto é feito o contacto a centros de investigação, conhecidos com base em experiência prévia e contactos do BD, onde se propõe a participação no ensaio. Avaliações de viabilidade são realizadas para se determinar a vontade e a possibilidade do centro candidato de poder participar no ensaio. Um questionário de viabilidade é enviado ao centro, juntamente com o CSP, após o centro manifestar interesse em participar e assinar um acordo de confidencialidade, onde o futuro PI descreve as condições do centro, que equipamentos estão disponíveis, número expectável de doentes a recrutar e comentários sobre possíveis dificuldades ou limitações previstas. Após a comprovação da viabilidade do centro, o próximo passo é a qualificação, onde a monitorização ou o CPM selecionam efetivamente o centro para o ensaio e preparam os documentos para a submissão. O acordo com o centro geralmente é celebrado após a submissão do ensaio às autoridades.

No âmbito de um ensaio clínico multicêntrico, foi delegada a tarefa de compilar a informação recolhida em questionários de viabilidade enviados pelo CPM a possíveis candidatos para centros de investigação, num documento Excel. A tabela foi adaptada para o ensaio a partir de um *template* da BlueClinical, onde foram colocadas as respostas dos questionários de cada um dos centros contactados. A tabela com a informação dos questionários compilada permitia inferir sobre todos os aspetos divulgados pelas respostas aos questionários de cada centro.

## 5. DESVIO AO PLANO DE ATIVIDADES

No capítulo do Plano de Atividades foram descritas as tarefas efetuadas no estágio curricular. Neste capítulo será feita uma apreciação sobre que atividades previstas no Plano de Atividades não foram cumpridas. A não realização de uma atividade não implica que não tenha sido obtido conhecimento sobre a mesma, mas não sendo aplicada na prática é considerada como um desvio.

Começando pela Elaboração de Documentos *Major*, no **Desenvolvimento e/ou revisão de contratos e adendas**, para o projeto em que estava designado como CPM foi desenvolvido um rascunho para a WO e partilhado com o cliente para revisão, assim como um MSA. O cliente apenas deu resposta ao MSA durante o período de estágio e não foi possível a sua finalização, uma vez que envolveu um grande número de revisões. Os documentos foram efetivamente criados, mas as circunstâncias não permitiram a sua finalização até ao fim do período de estágio. A preparação e finalização de contratos foi acompanhada pelo estudante, noutra ensaio em que assumia a função de CPA. Relativamente a adendas, não foi preparada nenhuma adenda no estágio curricular, mas o processo também foi acompanhado em projetos cuja função do estudante era de CPA, no contexto em que o Promotor do ensaio abriu um novo centro e implementou uma mudança do tipo de recrutamento para competitivo, na tentativa de mitigar problemas no recrutamento.

O **Desenvolvimento e/ou revisão de *Letter of Authorization e Legal Representative Declaration*** é considerado um desvio. Durante o estágio curricular nenhuma destas tarefas foi realizada, tendo em conta que o contrato para o ensaio não foi terminado e nenhum destes documentos foi criado ou revisto. No entanto, esta documentação foi abordada nas formações no período inicial do estágio, em que foram explicados os conceitos e procedimentos para a criação e revisão da LoA e LRD.

Relativamente ao **Desenvolvimento e/ou revisão de plano de comunicação**, o plano de comunicação de dois ensaios foi revisto em duas ocasiões. O seu desenvolvimento foi, no entanto, um desvio, visto que este processo não foi realizado.

O **controlo da faturação** foi uma tarefa menor, mas o manuseamento do rastreador para o pagamento aos centros permitiu compreender a dimensão das despesas com o recrutamento de doentes para três ensaios. O **desenvolvimento e utilização do plano de projeto e gestão de *timelines*** foi um exercício frequente no estágio e uma das funções principais referidas na secção anterior, mas como CPM não avançou para além das atividades de *Start-Up* e da previsão de datas para a submissão e aprovação do ensaio. A **divisão da estrutura de um projeto por etapas** é feita para todas as atividades previstas na preparação do plano de projeto, tendo sido efetuada na gestão do projeto atribuído e verificada nos restantes ensaios acompanhados como CPA. O **estabelecimento**

**dos entregáveis** foi apenas proposto e não chegou a ser finalizado no projeto gerido como CPM, visto que o contrato não foi concluído.

No estágio curricular não foi coordenada pelo formando a **submissão do ensaio clínico às autoridades**, consequência de o ensaio não ter avançado para além da negociação do contrato e constituindo um desvio. No que toca ao acompanhamento, a preparação e o processo de submissão de um ensaio clínico às autoridades foram seguidos extensivamente nos diversos ensaios em que esteve envolvido como CPA, com a realização de tarefas pelo formando para apoiar este fim. Um exemplo particular sucedeu-se com a submissão de um dos ensaios, que envolvia uma ação conjunta de um IMP com um dispositivo médico, exigindo a aprovação simultânea de ambos para se poder prosseguir com a sua condução. O IMP era uma substância previamente aprovada no contexto europeu e não levantou quaisquer questões, mas surgiram problemas relativamente ao dispositivo médico. A submissão no CTIS foi feita em conjunto com o IMP e o dispositivo médico, mas a plataforma não permitiu a avaliação do dispositivo médico após a submissão. Foi necessária uma submissão separada via RNEC, específica para dispositivos médicos e ao abrigo do regulamento para dispositivos médicos, resultando no atraso do ensaio.

As **Reuniões com os Promotores e o contacto com as equipas envolvidas nos projetos** constituíram aspetos do quotidiano no trabalho em gestão de projeto, para um CPM e para um CPA.

As **revisões do TMF** foram realizadas mensalmente durante a maior parte do período de estágio. Na secção anterior foram descritos em detalhe os processos envolvidos na revisão de um TMF, atividade feita extensivamente durante o estágio curricular. A **revisão do ISF** é um desvio, atendendo que nunca foi realizada. As **Vistas de verificação de TMF e ISF pré-visita de monitorização** envolvem as revisões efetuadas antes de uma visita de monitorização, sendo também desvios. Como referido anteriormente, as revisões normais ao TMF seguem um plano que define secções obrigatórias, enquanto as revisões pré-visita de monitorização requerem a revisão de todas as secções do arquivo. No estágio curricular não foi efetuada nenhuma revisão de pré-visita de monitorização ao TMF, mas foi feito o exercício de alimentar as secções do arquivo com toda a documentação do ensaio clínico disponível até ao momento nas revisões regulares. Relativamente ao ISF, também se verificou a ausência da realização de uma revisão pré-visita de monitorização.

Quanto ao tópico de **Principal ponto de contacto para clientes e fornecedores**, o formando foi o principal ponto de contacto em todas as questões relacionadas com o projeto em que era CPM. Ainda que não tenha sido o principal ponto de contacto nos projetos acompanhados como CPA, houve um grande volume de comunicações trocadas com entidades externas.

Para fins de apreciação, foram adquiridos conhecimentos relativamente a todos os pontos previstos no plano de atividades, ainda que alguns não tenham sido aplicados na prática. A maior parte das tarefas previstas no Plano de Atividades foram efetivamente cumpridas. Nas atividades

consideradas como desvios, foi feito um acompanhamento substancial e foram lecionados conteúdos relacionados, sendo poucos os casos onde tenha havido pouco contacto com metas estabelecidas para o estágio.

## 6. DISCUSSÃO

O estágio curricular realizado na BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda em Gestão de Projeto aplicada a ensaios clínicos, no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, fomentou competências profissionais e académicas que marcaram o início de uma carreira profissional no mundo do desenvolvimento de novos medicamentos. Os conteúdos lecionados no mestrado permitiram criar uma perceção geral sobre os diferentes eixos que fazem parte da Investigação Clínica, e o estágio curricular em gestão de projeto aprofundou esses conhecimentos ao providenciar uma vista compreensiva pelo acompanhamento e realização de processos na gestão de ensaios clínicos. A magnitude logística e operacional de um ensaio clínico e a variedade de funções desempenhadas por um gestor de projeto exigiram um enorme esforço de adaptação por parte do formando, proporcionando as condições para o desenvolvimento de competências de negociação, gestão, comunicação, organização, eficiência e resolução de problemas.

A colaboração na BlueClinical foi uma experiência extremamente positiva. A empresa conta com 11 anos de experiência e uma reputação estabelecida na condução de ensaios de fase precoce, empregando centenas de colaboradores. Os colaboradores da BlueClinical são colegas experientes e dedicados que tornam o ambiente de trabalho bastante acolhedor, sempre disponíveis para ajudar no que seja necessário. Os seus valores de competência, integridade, consistência, conformidade, pensamento positivo, inovação, motivação e orientação para o cliente refletem uma empresa preocupada com a exigência e qualidade dos seus serviços. A empresa encontra-se muito bem estruturada hierarquicamente, havendo uma delegação apropriada de responsabilidades pelos diferentes departamentos com uma chefia muito envolvida nas atividades. A acessibilidade hierárquica e transparência entre colaboradores potenciam a capacidade de resposta, reduzem o tempo despendido nos canais internos de comunicação e garantem a melhoria contínua dos processos ao serem discutidas melhores abordagens para o trabalho de cada equipa. A organização da empresa encontra-se num processo constante de adaptação, verificando-se também nas dinâmicas das próprias equipas, face às suas necessidades, ao número crescente de novos ensaios a serem propostos à BlueClinical, à diversificação de atividades para estudos multicêntricos, à publicação de novas normas e alterações legislativas que possam afetar a condução de ensaios clínicos. Desta forma, a BlueClinical é uma empresa que reúne características que a tornam bem-sucedida numa área de negócio muito exigente e competitiva.

As atividades realizadas durante o estágio curricular, descritas anteriormente, permitiram o desenvolvimento das competências e cumprimento das métricas previstas nos objetivos do estágio. A divisão das tarefas por funções principais e funções secundárias serviu como um método de categorização consoante em termos profissionais, o volume de trabalho e tempo exigido pelas mesmas. As funções principais representam grande parte do trabalho realizado durante os nove meses

de estágio, exercendo maior influência sobre as competências profissionais adquiridas. No estágio curricular verificou-se um aumento progressivo de tarefas designadas, assim como a sua complexidade, proporcionais ao nível de treino e capacidades do formando em determinada altura.

O acompanhamento de ensaios clínicos como CPA foi o passo introdutório para o começo de uma carreira na gestão de ensaios clínicos, acarretando os desafios da profissão, mas com um grau de responsabilidade reduzido. Este patamar fornece a formação necessária “*on the job*” ao estagiário para este angariar maiores responsabilidades no futuro. O início do estágio foi marcado por formações e o começo efetivo de funções deu-se com a designação de responsabilidades de acompanhamento e realização de tarefas menores em ensaios multicêntricos com populações especiais de doentes.

Os primeiros quatro meses do estágio foram dedicados exclusivamente ao acompanhamento dos projetos multicêntricos como CPA, sendo maioritariamente conduzidas as atividades de manutenção da caixa de correio, o arquivo interno da documentação, a presença em reuniões com Promotores e a escrita de minutas de reunião. A manutenção da caixa de correio foi desafiante durante este período, visto que o volume de correspondência trocado no âmbito dos ensaios era muito elevado e reter a informação sobre o estado das tarefas foi um exercício com uma longa curva de aprendizagem. O arquivo interno de documentação implicou a aprendizagem da estrutura do servidor interno da BlueClinical e do local apropriado para o arquivo, um exercício progressivamente dominado no decorrer do estágio. As reuniões com os Promotores de diversos ensaios clínicos e a escrita de minutas de reunião representaram um dos maiores desafios do estágio curricular, devido ao elevado ritmo de partilha de informação nas reuniões. Todas estas atividades mencionadas funcionavam sinergicamente com o propósito de adquirir uma noção mais clara relativamente ao que decorria nos ensaios clínicos e quais os próximos passos a implementar.

A gestão de um projeto como CPM foi atribuída no quinto mês e durou até ao final do estágio curricular, continuando a serem exercidas as funções de CPA para o acompanhamento dos restantes projetos. A gestão de um ensaio clínico unicêntrico com voluntários saudáveis contrastou com a realidade dos estudos multicêntricos com populações especiais de doentes que fizeram a base do trabalho efetuado durante o estágio curricular. Os ensaios multicêntricos que foram acompanhados durante o estágio curricular tiveram uma duração muito superior comparativamente aos estudos conduzidos exclusivamente na Unidade de Fase I da BlueClinical. Os processos planeados para estes ensaios eram essencialmente os mesmos que nos estudos unicêntricos, mas o trabalho com vários centros de investigação e o aumento da complexidade inerente a um ensaio destinado a populações especiais de doentes implicam uma gestão mais exigente e intensiva. Ao desempenhar funções de CPM para um ensaio unicêntrico, foi possível angariar experiência na gestão de ensaios clínicos por uma abordagem mais simplificada e num espaço mais curto de tempo, essencial para compreender



mais profundamente os processos e as etapas de um ensaio clínico. Esta experiência foi extrapolada para os estudos multicêntricos, permitindo uma melhoria no desempenho das atividades no seio destes ensaios. A gestão deste ensaio, ainda que uma experiência positiva, teve os seus constrangimentos tal como descrito na secção dos desvios ao plano de atividades. No entanto, o facto de surgirem contratempus na gestão de um ensaio clínico gerou uma oportunidade para aprender sobre que métodos deverão ser implementados para lhes dar resposta.

As atividades de revisão ao TMF, manuseamento do rastreador de pagamentos aos centros e a central telefónica aprofundaram o conhecimento sobre o estado do progresso nos ensaios clínicos envolvidos. A revisão do TMF para três estudos multicêntricos foi uma das atividades mais interessantes, mas também exaustivas, exercidas no estágio curricular. O exercício de arquivar toda a documentação relevante de um ensaio clínico obrigou a visualização de cada um desses documentos e organização por determinadas secções. O impacto das revisões ao TMF para a formação profissional no estágio curricular não pode ser subestimado. O manuseamento do rastreador de pagamentos aos centros e a participação na central telefónica foram fundamentais para manter o controlo dos custos e do progresso associados ao recrutamento de participantes para os ensaios implicados. Estas noções foram uma mais-valia para a compreensão do funcionamento intrínseco de aspetos operacionais e de condução clínica em estudos multicêntricos.

Nos ensaios clínicos existem processos que ameaçam a sua condução, podendo ser designados como *bottlenecks*. Os processos *bottleneck* implicam custos adicionais, atrasos ou mesmo o término do projeto se não forem mantidos em consideração meios para os concluir apropriadamente. Os processos mais críticos de cada uma das etapas previamente mencionadas vão ser analisados consoante o seu impacto no ensaio clínico, e posteriormente serão dadas sugestões de melhoria para a sua condução. Esta apreciação será feita com base na experiência das atividades exercidas no estágio curricular.

Conforme descrito anteriormente, um ensaio clínico é compartimentado em cinco etapas diferentes, onde cada uma alcança um ponto crítico no projeto: *Start-Up*, Implementação, Clínica, Análise e Reporte.

- ***Start-Up***

A etapa de *Start-Up*, marcando o começo de um novo ensaio clínico, é crucial para estabelecer as metas do projeto e as expectativas das partes envolvidas. Os processos *bottleneck* nesta etapa são todos aqueles que possam afetar a data de submissão do ensaio às autoridades. Do ponto de vista de um CPM da BlueClinical, os principais processos que constituem um *bottleneck* geralmente são a negociação da WO, o desenvolvimento do CSP e o IMPD.

A negociação do contrato poderá ser um processo demorado, sobretudo nas situações em que o Promotor não esteja habituado a trabalhar com a BlueClinical e levante muitas questões sobre as responsabilidades descritas. A BlueClinical ao prestar serviços como CRO trabalha de forma bastante independente, exercendo funções que lhe são delegadas em nome do Promotor. O processo de negociação da WO marca o início da prestação de serviços por parte da BlueClinical para um ensaio clínico. No estágio curricular verificaram-se algumas situações em que Promotores de ensaios clínicos não se encontravam muito confortáveis em delegar certas funções à BlueClinical. Nestas situações, a ansiedade do Promotor é compreensível, tendo em conta que estes estão a assumir riscos financeiros e para a sua imagem ao desenvolver um ensaio clínico, procurando exercer um maior nível de controlo sobre o rumo do projeto. No entanto, controlo excessivo por parte do Promotor impacta a liberdade de atuação necessária para a BlueClinical poder cumprir com os prazos estabelecidos. O adiamento da assinatura da WO de um ensaio clínico afeta severamente a data de submissão da CTA.

Para fins de sugestão de melhoria para este processo, a BlueClinical é um ótimo exemplo de como deverão ser geridas as expectativas do Promotor. O facto de terem sido estabelecidas parcerias de longa data, o sucesso em inspeções e auditorias por organizações acreditadas e o foco em satisfazer as expectativas do cliente são argumentos fortes que a empresa utiliza para amenizar as preocupações de Promotores mais inseguros, garantindo a confiança necessária para a prestação de serviços isenta de impedimentos desnecessários e respeitando a visão que o Promotor tem para o projeto.

O CSP é um documento central para os prazos do ensaio clínico, dado que uma série de processos subjacentes dependem da conclusão deste documento para serem concluídos. A submissão de uma CTA depende inteiramente da data em que o CSP seja concluído, representando um *bottleneck* se este processo sofrer adiamentos. Os motivos de adiamento são variados, mas geralmente estão associados ao tempo de revisão por parte dos Promotores. A mitigação de problemas relacionados com os tempos de revisão assenta num planeamento robusto das datas previstas para os processos no projeto e no controlo do seu progresso. No departamento de CPM da BlueClinical é prática comum manter contacto regular com os intervenientes no ensaio clínico, de forma a inferir sobre o estado das tarefas em curso e aplicar um certo nível de pressão para salvaguardar o cumprimento dos prazos estabelecidos.

O IMPD é utilizado como ponto de referência para o planeamento das atividades no Plano de Projeto no momento em que o ensaio clínico é atribuído ao CPM. Na maior parte dos casos, o documento é desenvolvido pelo Promotor e este fornece à BlueClinical a data expectável para a sua conclusão e partilha. O adiamento do IMPD adia efetivamente a data de submissão da CTA, tendo em conta que este documento é necessário para a submissão e, adicionalmente, poderá impactar o desenvolvimento de outros documentos também requeridos para esse fim. Este *bottleneck* é difícil

de evitar, visto que depende inteiramente do Promotor para ser concluído, nas situações em que este é responsável pelo seu desenvolvimento. A comunicação constante do estado do desenvolvimento do IMPD por parte do seu responsável é a medida mais apropriada para mitigar o impacto do seu adiamento, permitindo o ajuste atempado das atividades no Plano de Projeto.

- **Implementação**

O processo de avaliação do ensaio clínico por parte das autoridades representa o maior desafio para as metas estabelecidas pelo Promotor. A aprovação da CTA nos cenários mais demorados, marcados pelos RFIs, implicam um adiamento substancial nas datas de condução clínica. Um fator a considerar na previsão de datas para aprovação é a paragem de inverno da plataforma CTIS, o *winter clock-stop*, quando a plataforma suspende as atividades para fins de manutenção no final do mês de dezembro. O cenário de aprovação, ao depender inteiramente das autoridades, é impossível de controlar. Para evitar possíveis constrangimentos, a informação submetida na CTA terá de cumprir com todos os requisitos regulamentares aplicáveis e a resposta a possíveis RFIs deverá ser feita de forma explícita e célere.

- **Clínica**

Após a aprovação do ensaio clínico pelas autoridades, o envio do IMP aos centros de investigação, o recrutamento durante a condução clínica e a possibilidade de existirem alterações substanciais a documentação representam os principais desafios.

O envio do IMP é um processo conduzido pelo Promotor, onde o produto medicinal é transportado das instalações que o produzem para o(s) centro(s) de investigação. O tempo e custo do transporte variam consoante a localização geográfica dessas instalações. Na maior parte dos ensaios conduzidos pela BlueClinical, o transporte é recebido no centro no dia útil após o seu envio. As datas de condução clínica são programadas de acordo com a data a partir da qual o IMP fica disponível para uso no centro de investigação. O adiamento do envio do IMP, por muito curto que seja, poderá impactar seriamente as datas de condução clínica, comprometendo a disponibilidade e motivação das equipas dos centros de investigação e as expectativas dos participantes do ensaio. A possível perda de participantes e aumento de procedimentos a realizar devido ao adiamento acarreta preços financeiros e temporais elevados. O impacto das situações de adiamento do envio do IMP poderá ser reduzido com a notificação precoce da necessidade de alterações dos prazos estabelecidos aos centros de investigação.

O recrutamento de participantes para o ensaio clínico poderá ser extremamente desafiante. Ensaio clínico cujos critérios de elegibilidade são muito apertados, o número necessário de sujeitos

para completar o ensaio é elevado, longos períodos de internamento e procedimentos desconfortáveis ou invasivos são exemplos de dificuldades sentidas no recrutamento, testemunhadas no estágio curricular. As principais medidas que se deverão implementar para aumentar o sucesso do recrutamento para um ensaio clínico resumem-se ao aumento do número de centros de investigação no estudo, alargamento de critérios de elegibilidade, redução de períodos de internamento e, se possível, procedimentos ou tratamentos menos desconfortáveis para o sujeito que facilitem a sua adesão.

No decorrer de um ensaio clínico poderá ser verificada a necessidade de atualizar ou alterar documentos principais, como por exemplo o CSP, que terão impacto direto nas condições que determinam a segurança dos participantes ou a viabilidade dos dados que serão gerados pelo ensaio. Este tipo de modificação constitui uma Alteração Substancial, que deverá ser notificada de imediato às autoridades. Durante o período em que uma Alteração Substancial esteja a ser avaliada, as atividades clínicas do ensaio deverão estar suspensas até à sua aprovação, se aplicável. De forma a evitar a necessidade de efetuar alterações substanciais nos ensaios clínicos, deverão ser estudadas a fundo as possíveis implicações da aplicação dos conteúdos descritos no CSP e outros documentos essenciais antes da submissão da CTA.

- **Reporte**

Um exemplo de situação que poderá surgir e que provoque atrasos na conclusão dos ensaios é a necessidade de alteração de dados do eCRF após o fecho da base de dados. Não estando prevista a alteração de dados no eCRF após o *Database Lock*, a reabertura da base de dados, mesmo com a devida justificação, irá atrasar a produção dos *Datasets* ADAM e SDTM e do CSR. Este tipo de situação deverá ser evitado ao máximo para garantir que os entregáveis do projeto são cumpridos atempadamente. O reforço da monitorização durante a condução clínica e a boa condução das subseqüentes revisões ao CRF antes do fecho da base de dados são boas medidas preventivas.

Mediante esta análise de processos *bottleneck* na condução de ensaios clínicos e com base na experiência obtida no estágio curricular, é possível concluir que à medida que o ensaio avança, o impacto e o número de processos *bottleneck* diminui. Esta conclusão encontra-se em conformidade com o que está descrito no PMBOK, que o grau de incerteza, a possibilidade de mudanças e alteração de rumo é maior no início de um projeto, e menor ou inexistente no seu fim. Um adiamento nas atividades conduzidas na etapa de *Start-Up* de um ensaio clínico impacta severamente as datas previstas para a sua condução, levando à sua suspensão durante meses ou até mesmo o seu cancelamento, enquanto contratempos na etapa de Reporte geralmente duram pouco tempo.

## **7. CONCLUSÃO**

O estágio curricular em Gestão de Projeto na BlueClinical Investigação em Saúde Lda. foi um empreendimento desafiante, exigente, produtivo e, acima de tudo, um enorme processo de aprendizagem. O estágio permitiu descobrir não só a experiência de trabalho como um gestor de ensaios clínicos numa CRO, como também fez uma introdução crucial para o mercado de trabalho. O cumprimento da maior parte dos objetivos estabelecidos no estágio foi essencial para marcar positivamente esta experiência. As atividades que constituíram desvios ao plano de atividades, ainda que não tenham sido realizadas pelo formando, foram abordadas em contexto de formação durante o período de estágio curricular.

A abordagem multidimensional, baseada numa WBS, implementada num contexto de CRO e envolvendo um grande número de intervenientes e processos foi uma experiência enriquecedora que permitiu compreender, em parte, a realidade da condução de ensaios clínicos em Portugal, através do acompanhamento e realização de atividades em projetos de ensaios clínicos desde o seu início até ao seu término. Compreender os constrangimentos que afligem a condução das atividades de um ensaio clínico é importante para o desenvolvimento de soluções.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Agência De Investigação Clínica E Inovação Biomédica (AICIB). Investigação Clínica - Definição [Internet]. 2023. [citado 9 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/>
2. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine and National Center for Biotechnology Information. Learn About Studies [Internet]. 2023. [citado 9 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study-basics/learn-about-studies>
3. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: The lay of the land. Vol. 359, Lancet. Elsevier B.V.; 2002. 359(9300). p. 57–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07283-5.
4. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: A narrative review. Vol. 123(5), Postgraduate Medicine. 2011. p. 194–204. DOI:10.3810/pgm.2011.09.2475.
5. Kandi V, Vadakedath S. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. Cureus. 2023. 15(2):e35077. DOI: 10.7759/cureus.35077.
6. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Development Process [Internet]. 2018. [citado 30 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
7. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, Management and Submission of Reports of Suspected Adverse Reactions to Medicinal Products (Rev 2). 2017. p. 25–26.
8. Leon AC, Davis LL, Kraemer HC. The Role and Interpretation of Pilot Studies in Clinical Research. J Psychiatr Res. 2011. 45(5). p. 626–9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.10.008.
9. Li QH, Deng Q, Ting N. Proof of Concept: Drug Selection? Or Dose Selection? Thoughts on Multiplicity Issues. Springer Nature – PMC COVID-19 Collection. Ther Innov Regul Sci. 2021. 55(5). p. 1001–5. DOI: 10.1007/s43441-021-00299-4
10. Lexchin J, Graham J, Herder M, Jefferson T, Lemmens T. Regulators, Pivotal Clinical Trials, and Drug Regulation in the Age of COVID-19. International Journal of Health Services. 2021. 51(1). p. 5–13. DOI: 10.1177/0020731420979824
11. U.S. National Library of Medicine – ClinicalTrials.gov. Trends, Charts, and Maps [Internet]. 2023. [citado 9 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>
12. Estatísticas de Avaliação de Ensaio Clínicos pelo INFARMED [Internet]. 2023. [citado 9 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>
13. British Medical Journal. The Nuremberg Code (1947). 1996. 313(7070). p. 1448.
14. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. 1979. U.S. Department of Health and Human Services.
15. WMA General Assembly. WMA DECLARATION OF HELSINKI-ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS. 2013.
16. Overview of ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. 2023. [citado 16 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/mission>

17. ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. 2023. [citado 16 de Agosto de 2023]. 2023. Disponível em: <https://www.ich.org/>
18. ICH International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Common Technical Document [Internet]. 2023. [citado 8 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/ctd>
19. ICH International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Medical Dictionary for Regulatory Activities [Internet]. 2023. [citado 8 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/meddra>
20. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2) - Step 5. 2016.
21. European Medicines Agency. What We Do [Internet]. 2023. [citado 20 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
22. European Medicines Agency. From laboratory to patient - the journey of a medicine assessed by EMA [Internet]. 2023. [citado 8 de Outubro de 2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf)
23. European Medicines Agency. Scientific advice and protocol assistance [Internet]. 2023. [citado 20 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>
24. European Medicines Agency. European Regulatory System for Medicines [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/>
25. European Medicines Agency. Authorization of Medicines [Internet]. 2023. [citado 20 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). What we do [Internet]. 2023. [citado 24 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
27. U.S. Food and Drug Administration (FDA). New Drug Application [Internet]. 2023. [citado 24 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>
28. INFARMED [Internet]. [citado 25 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
29. Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) [Internet]. [citado 25 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ceic.pt/missao>
30. EUR-Lex: Parlamento Europeu E O Conselho Da União Europeia. Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano [Internet]. 2001. p. 34–44. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32001L0020>
31. EUR-Lex: Parlamento Europeu e o Conselho Da União Europeia. Regulamento (UE) N.º 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 [Internet]. 2014. [citado 2 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>

32. European Medicines Agency. Clinical Trials Information System [Internet]. 2023. [citado 8 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>
33. INFARMED. Novo Regulamento Europeu de Ensaio Clínicos [Internet]. [citado 8 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/novo-regulamento-europeu-de-ensaios-clinicos>
34. Project Management Institute. A Guide to the Project Management Body of Knowledge (PMBOK Guide). 4<sup>th</sup> edition. Newtown Square, Pennsylvania, USA. Project Management Institute. 2008.
35. Project Management Institute. A Guide to the Project Management Body of Knowledge (PMBOK Guide). 6<sup>th</sup> edition. Newtown Square, Pennsylvania, USA. Project Management Institute. 2017.
36. Northwestern University. Institutional Review Board Office [Internet]. 2023. [citado 5 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://irb.northwestern.edu/compliance-education/corrective-and-preventive-action-capability-plans.html>
37. Work Breakdown Structure. Work Breakdown Structure [Internet]. 2023. [citado 5 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.workbreakdownstructure.com/>
38. BlueClinical Investigação e Desenvolvimento Em Saúde, Lda. BlueClinical - Início [Internet]. 2023. [citado 31 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.blueclinical.com/>
39. European Medicines Agency. Paediatric Investigation Plan [Internet]. 2023. [citado 8 de Outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>