



universidade
de aveiro
Ano 2023



NOVA
MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**BEATRIZ
AZEVEDO
CAMPOS**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM
COORDENAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS NA
BLUECLINICAL PHASE I**



universidade
de aveiro
Ano 2023



NOVA
MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**BEATRIZ
AZEVEDO
CAMPOS**

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM COORDENAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS NA BLUECLINICAL PHASE I

Relatório de estágio curricular 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 Prof. Natália Marto MD PhD, Professora Assistente na NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa.

o júri

presidente

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

arguente principal

Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna
Professora Auxiliar, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

orientador

Professora Doutora Natália Cristina Carvalheira de Freitas
Marto
Professora Assistente, Universidade Nova de Lisboa - Nova Medical
School

agradecimentos

Expresso a minha sincera gratidão a todas as pessoas que contribuíram, direta ou indiretamente, para o meu percurso académico, que culmina na realização deste relatório de estágio.

Primeiramente, agradeço à BlueClinical pela oportunidade de aprendizagem e de iniciar o meu percurso profissional.

Agradeço também à minha orientadora Prof.^a Doutora Natália Marto pelas suas preciosas contribuições e orientações no desenvolvimento do presente relatório de estágio.

À Ana, Daniela, Déborah, Diogo, Francis, Maura e Sofia por todo o companheirismo, amizade e ensinamentos.

A todas as minhas amigas que me acompanharam e cresceram comigo ao longo dos últimos anos.

À minha mãe, pai e mana por serem uma fonte inabalável de apoio. O meu profundo agradecimento por acreditarem em mim e me encorajarem a perseguir os meus objetivos.

Por fim, ao João, pelo apoio incondicional e amor constante.

palavras-chave

Investigação Clínica, Ensaio Clínicos, Ensaio Clínicos de Fase I, Coordenação de Investigação Clínica, BlueClinical

resumo

O presente relatório foi elaborado no âmbito do estágio curricular do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica e visa descrever as atividades neste elaboradas.

O estágio curricular teve como principal objetivo o desenvolvimento de tarefas que permitissem aplicar os conhecimentos teóricos obtidos ao longo do mestrado num ambiente real, adquirindo novas competências e experiência profissional na área de coordenação de ensaios clínicos. Este decorreu ao longo de dez meses ao abrigo da BlueClinical Lda, na unidade de ensaios clínicos de fase I.

O relatório encontra-se dividido em dois capítulos. Num primeiro capítulo é desenvolvida uma revisão bibliográfica relativamente a ensaios clínicos de fase I, explicando-os e à sua importância, refletindo nas principais dificuldades, contextualizando a situação de Portugal e caracterizando o típico voluntário saudável e as suas motivações. O segundo capítulo inclui uma breve contextualização relativamente à instituição de acolhimento, descreve os objetivos traçados para este percurso e, posteriormente, foca-se na descrição detalhada das atividades realizadas ao longo do estágio. Por fim, foi elaborada uma reflexão sobre todo o percurso percorrido ao longo do estágio curricular.

O relatório termina ao concluir que toda a experiência, desde o estágio curricular à elaboração do presente relatório, foi bastante enriquecedora, a nível profissional e pessoal.

keywords

Clinical Research, Clinical Trials, Phase I Clinical Trials, Clinical Research Coordination, BlueClinical

abstract

This report was developed within the scope of the curricular internship for the Master's Degree in Clinical Research Management and aims to describe the activities carried out.

The main goal of the curricular internship was to perform tasks that would allow the application of the theoretical knowledge acquired during the master's programme in a real working environment, obtaining new skills and professional experience in the clinical trial coordination field. It took place over ten months under the supervision of BlueClinical Lda, in the phase I clinical trials unit.

This report is divided into two chapters. The first chapter presents a literature review on phase I clinical trials, explaining them and their relevance, reflecting on the main difficulties, contextualising the situation in Portugal and characterising the typical healthy volunteer and their motivations. The second chapter includes a brief contextualisation of the host institution, describes the objectives set for this journey and then focuses on a detailed description of the activities carried out during the internship. Finally, a reflection has been drawn up on the entire path taken during the curricular internship.

The report finishes by concluding that the whole experience, from the curricular internship to the writing of the current report, has been very enriching, both professionally and personally.

Índice

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
CAPÍTULO I - O ESTADO DA ARTE DE ENSAIOS CLÍNICOS DE FASE I	12
1. Ensaio Clínicos: considerações gerais.....	12
2. Ensaio Clínicos de Fase I.....	14
3. Ensaio Clínicos de Fase I: Portugal em estatísticas e contextualização na Europa.....	18
4. O Perfil de um Voluntário de Ensaio de Fase I e Problemas Associados	26
4.1. Características Sociodemográficas.....	26
4.2. Motivações Para a Participação Em Ensaio Clínicos	29
5. Dificuldades em Ensaio de Fase I: recrutamento e retenção de voluntários.....	33
5.1. Desinformação Sobre Ensaio Clínicos	33
5.2. Complexidade dos Ensaio Clínicos	34
CAPÍTULO II - ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR .	35
6. Instituição de Acolhimento.....	35
7. Objetivos do Estágio Curricular	37
8. Treino e Formações.....	38
9. Gestão da Base de Dados de Potenciais Participantes e Recrutamento	39
9.1. Base de Dados de Potenciais Participantes	39
9.2. Gestão de Estado e Informações do Potencial Participante na Base de Dados	40
9.3. Recrutamento e Marcação de Consultas de <i>Screening</i>	42
9.4. Gestão de Suplentes	43
10. Elaboração de Documentos para Submissão às Autoridades Competentes	44
10.1. Cartão do Participante	44
10.2. Divulgação - Novas Alternativas.....	45
11. Triagem de Participantes	46
11.1. Planos de Trabalho	46
11.2. Consultas de <i>Screening</i>	47
11.2.1. Consultas de <i>Re-Screening</i>	49
11.3. Comunicação do Resultado e Envio de Boletins Analíticos	50
11.4. <i>Study Summary Plan</i>	51
12. Documentos Fonte e <i>Case Report Form</i>	52
13. Compensação Financeira.....	55
14. Ensaio em Populações Especiais	57

15. Qualidade em Saúde.....	58
15.1. <i>Incident Forms</i>	58
15.2. Questionários de Satisfação.....	59
16. Discussão.....	59
17. Conclusão.....	62
BIBLIOGRAFIA	63
ANEXOS	67
ANEXO A – Resultado da pesquisa de ensaios clínicos de fase I ao redor do mundo no <i>website</i> ClinicalTrials.gov a 15 de maio de 2023.....	67
ANEXO B - Plano de Atividades.	72
ANEXO C – Registo de número de horas despendidas por cada tarefa desempenhada.	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos ensaios clínicos de fase I pela Europa. Retirado de <i>National Library of Medicine</i> . ²⁵	20
Figura 2 - Número de pedidos de autorização de ensaios clínicos submetidos ao INFARMED entre 2005 e 2022. Adaptado de <i>Statistics of Clinical Trials Assessed by Infarmed</i> . ²⁷	22
Figura 3 - Número de ensaios clínicos submetidos ao INFARMED entre 2005 e 2022 por fase de desenvolvimento clínico. Adaptado de <i>Statistics of Clinical Trials Assessed by Infarmed</i> . ²⁷	22
Figura 4 - Número de ensaios clínicos BD/BE submetidos ao INFARMED entre 2020 e 2022. Adaptado de <i>Statistics of Clinical Trials Assessed by Infarmed</i> . ²⁷	23
Figura 5 - Principal motivação para a entrada de voluntários saudáveis em ensaios clínicos de fase I. Adaptado de <i>Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research</i> . ³⁰	30
Figura 6 - Escolhas emparelhadas entre várias motivações. Adaptado de <i>Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research</i> . ³⁰	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fases dos Ensaios Clínicos e suas características. Adaptado de <i>Clinical and Translational Science: Principles of Human Research; Phases of clinical trials e ICH E8 General considerations for clinical studies</i> . ^{3,8,9}	14
Tabela 2 - Critérios de elegibilidade gerais para voluntários saudáveis em ensaios clínicos de fase I. Adaptado de <i>Healthy volunteer profile: Levels of anxiety, depression, socioeconomic aspects and candidates' motivations of participation in phase I clinical trials</i> . ¹²	15
Tabela 3 - Comparação de Portugal com outros países da Europa relativamente à sua dimensão populacional e quantidade de ensaios clínicos de fase I.	21
Tabela 4 - Características sociodemográficas dos voluntários inquiridos. Adaptado de <i>Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research</i> . ³⁰	26

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

BD - Base de Dados

BD/BE - Biodisponibilidade/Bioequivalência

BPC - Boas Práticas Clínicas

CDM - Clinical Data Management

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CLIC - Clinical Investigator Certificate

CNPD - Comissão Nacional de Proteção de Dados

CRF - Case Report Form

CRO - Contract Research Organization

CRP - Clinical Research Partnership

CSP - Clinical Study Protocol

CSR – Clinical Study Report

CTA - Clinical Trial Assistant

CTC - Clinical Trial Coordinator

CTM - Clinical Trial Management

ECG - Eletrocardiograma

eCRF - eletronic Case Report Form

EMA - European Medicines Agency

EUA - Estados Unidos da América

FDE - Fim-de-estudo

ICF - Informed Consent Form

ID - Identification Number

IMC - Índice de massa corporal

IMP - Investigational Medicinal Product

ISF - Investigator Site File

MEGIC - Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

QC - Quality Control

R&D - Research and Development

RGPD - Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados

SD - Source Documents

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SOP - Standard Operating Procedure

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

CAPÍTULO I - O ESTADO DA ARTE DE ENSAIOS CLÍNICOS DE FASE I

1. Ensaio Clínicos: considerações gerais

Ao longo da história da humanidade, a definição de saúde foi sendo moldada por descobertas e pelo contexto social em que o ser humano se encontrava. Foi um longo caminho desde a época em que a doença era descrita como algo sobrenatural até à atualidade, onde a saúde é considerada como um “estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doenças ou enfermidades”.^{1,2} No presente, a saúde é uma prioridade e, deste modo, é crucial obter progresso no campo da medicina para atingir melhorias nas condições de vida do ser humano.

Na atualidade, a prática médica é baseada na evidência, ou seja, as decisões clínicas são tomadas com base em informações científicas. Neste sentido, sendo a investigação clínica uma fonte de resultados factuais e concretos, e em nada baseados em opiniões ou intuições, é encarada como uma peça fundamental no progresso da medicina, contribuindo indubitavelmente para a melhoria da saúde das populações.³

A investigação clínica é dividida em dois tipos de estudos: estudos observacionais e estudos intervencionais.

Estudos observacionais, também denominados de estudos epidemiológicos, são estudos nos quais não existe nenhuma influência externa por parte da equipa de investigação. Deste modo, as conclusões resultantes destes estudos surgem da observação de relações entre causas e fatores. Dentro desta categoria, estão incluídos os estudos de caso-controlo, *cohort*, transversais e ecológicos.⁴

Estudos intervencionais ou experimentais, por sua vez, são estudos nos quais o investigador tem um papel ativo, interferindo no estudo. Os ensaios clínicos pertencem a esta categoria.⁴

Por definição, um ensaio clínico é uma investigação realizada em seres humanos, saudáveis ou doentes, que procura identificar e analisar os vários efeitos provocados por determinada substância (efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos, reações adversas, etc.) com o objetivo de determinar a sua eficácia e segurança.⁵ Estes estudos

permitem o desenvolvimento de novas terapêuticas, o aperfeiçoamento de terapias já existentes e também a produção de medicamentos genéricos.⁶

Cada um dos estudos mencionados tem um propósito. Assim sendo, aquando do desenvolvimento de um estudo, deve ser adotado um desenho apropriado e em conformidade com os objetivos pretendidos. Apesar de cada estudo ter a sua relevância e o seu intento, os ensaios clínicos são considerados a principal ferramenta para gerar evidência científica, dado que concedem informações relativas aos efeitos clínicos do medicamento em estudo e permitem estabelecer o seu perfil de segurança, eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica.⁷

Dada a natureza de um ensaio clínico, este é bastante complexo na forma como decorre. Primeiramente, estes são efetuados unicamente no seguimento de estudos pré-clínicos que demonstraram bases científicas seguras para prosseguir para a fase clínica. De seguida, a substância em estudo, designada de *Investigational Medicinal Product* (IMP), passa por três fases temporais de estudo antes de lhe ser permitida a sua entrada no mercado e, posteriormente, é monitorizada através de uma quarta fase (**Tabela 1**). De notar que, por vezes, estas fases podem sobrepor-se.^{3,8,9}

Tabela 1 - Fases dos Ensaio Clínicos e suas características. Adaptado de *Clinical and Translational Science: Principles of Human Research; Phases of clinical trials* e *ICH E8 General considerations for clinical studies*.^{3,8,9}

Estudo	Objetivo	População
Estudos de farmacologia humana (fase I)	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a segurança e a tolerabilidade do IMP; • Traçar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico. 	Pequena amostra de indivíduos saudáveis ou populações especiais.
Estudos exploratórios (fase II)	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a segurança e eficácia do IMP; • Determinação da dose. 	População de indivíduos que possuem a doença alvo.
Estudos confirmatórios (fase III)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar a segurança e eficácia do IMP; • Estabelecer o perfil de segurança e avaliar a relação risco-benefício. <p>NOTA: Esta fase constitui a base para a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e recolhe informações fundamentais para a correta utilização do medicamento por parte dos futuros usuários.</p>	Grande população de indivíduos doentes e heterogêneos (indivíduos com comorbilidades, indivíduos com diferentes medicações, indivíduos em diferentes estágios da mesma doença, etc.).
Estudos de farmacovigilância (estudos de fase IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar efeitos adversos; • Avaliar interações medicamentosas; • Estudar os efeitos a longo prazo; • Otimizar o medicamento e a sua utilização. 	População real (milhares de utilizadores).

2. Ensaio Clínicos de Fase I

Os estudos pré-clínicos servem o propósito de obter informações básicas relativamente à segurança e eficácia de determinada substância. No entanto, as informações aqui obtidas não são suficientes para entender o modo como o organismo do ser humano e a substância interagem.¹⁰ Assim sendo, após a obtenção de resultados positivos em estudos pré-clínicos que demonstrem confiança na substância, surge o momento de testar a mesma em seres humanos, a população-alvo final.

Ensaio clínicos de fase I, também denominados de estudos de farmacologia humana, constituem a primeira administração da substância em estudo no ser humano — *first-in-human*. Tal como mencionado anteriormente, estes ensaios visam observar a interação

entre o organismo e o IMP, de modo a traçar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do IMP, assim como testar a sua segurança e tolerabilidade.¹¹

Esta fase de ensaios é realizada, geralmente, num pequeno grupo de voluntários saudáveis. Este grupo de voluntários saudáveis é bastante homogêneo (**Tabela 2**). Critérios tais como idade e índice de massa corporal (IMC) podem variar ligeiramente, no entanto, é sempre mandatório a inexistência de doenças, medicação ou alterações significativas nos exames (físico, análises sanguíneas, eletrocardiograma (ECG), etc.), capacidade de compreensão e de consentir e, por fim, não ter participado num ensaio recentemente ou encontrar-se a participar num ensaio clínico em paralelo. Todas estas medidas visam assegurar a segurança dos voluntários, no sentido de impedir a participação de alguém que, devido a uma condição pré-existente, possa estar exposto a riscos adicionais.¹²

Tabela 2 - Critérios de elegibilidade gerais para voluntários saudáveis em ensaios clínicos de fase I. Adaptado de *Healthy volunteer profile: Levels of anxiety, depression, socioeconomic aspects and candidates' motivations of participation in phase I clinical trials*.¹²

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE GERAIS

<i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO GERAIS</i>	<i>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO GERAIS</i>
Idade 18 a 65 anos.	Historial de doenças.
IMC 20 a 28.	Alergia à substância ativa/excipientes do IMP.
Ausência de doenças.	Historial de reações adversas a fármacos semelhantes.
Exame físico normal.	Fumador.
ECG sem modificações.	Abuso de álcool e drogas.
Parâmetros analíticos sem modificações.	Participação paralela ou recente noutra ensaio clínico (< 3 meses).
Teste de drogas de abuso negativo.	Dificuldade em colaborar com os requerimentos do ensaio clínico.
Serologias VHB, VHC e VIH negativas.	Ausência de consentimento informado.

Capacidade de compreensão e discernimento.

Outras condições que possam resultar num aumento do risco ou compromisso da interpretação dos resultados.

VHB - Vírus da Hepatite B; VHC - Vírus da Hepatite C; VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana.

É importante refletir na relevância da existência de voluntários saudáveis em ensaios clínicos. Num contexto onde os recursos são extremamente controlados é necessário otimizar os mesmos, considerando que existem doentes com urgência em obter o fármaco em questão e, além disso, existe uma entidade que investe os seus recursos para gerar progresso científico. Nesse sentido, envolver pequenas populações de doentes em ensaios clínicos de fase I permite avançar no processo de investigação, nomeadamente na determinação da eficácia, poupando tempo e dinheiro.¹³

Por outro lado, o envolvimento de voluntários saudáveis tem fortes vantagens. Primeiramente, os objetivos primários de ensaios de fase I são fornecer dados de segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinamia que são transpostos para a população alvo. Em oposição, dados gerados a partir de populações de doentes poderão ser aplicáveis apenas a essa população em específico, excluindo outras indicações terapêuticas que o IMP possa ter extensíveis a outras populações. Adicionalmente, o recrutamento de voluntários saudáveis, por norma, desenvolve-se com maior rapidez, nomeadamente em unidades com dados armazenados de inúmeros voluntários. Por fim, estes estudos geralmente utilizam doses subterapêuticas pelo que os doentes não iriam obter benefícios terapêuticos. Deste modo, poderá ser sensato reservar a participação de doentes para ensaios clínicos em fases mais avançadas.¹³

Assim sendo, a solução poderá passar por uma abordagem híbrida, na qual são utilizados grupos de voluntários saudáveis seguidos de pequenos grupos de doentes com doses adequadas. Nesse sentido, seria possível obter os dados de segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinamia e, em simultâneo, avançar na determinação de eficácia.¹³

Existem, contudo, exceções nas quais estes ensaios são conduzidos apenas em doentes, nomeadamente em casos de ensaios oncológicos e ensaios em indivíduos com insuficiência renal ou hepática.

Ensaio clínico oncológico, por norma, são realizados em pacientes com a própria doença, ou seja, doentes oncológicos, sem outras alternativas terapêuticas. Tal deve-se aos efeitos tóxicos substanciais produzidos pelas terapias anticancerígenas o que torna inadequado e antiético expor indivíduos saudáveis a tais riscos.¹⁴

Ensaio em indivíduos com insuficiência renal ou hepática são essenciais dado que estes são grupos cujas conclusões relativamente à farmacocinética e farmacodinâmica do IMP não podem ser transpostas a partir dos dados de voluntários saudáveis. Estas doenças em particular causam alterações significativas na absorção, distribuição, metabolização e excreção dos medicamentos, sobretudo nas últimas duas, dado que estes órgãos estão diretamente relacionados com estas funções, o que resulta numa alteração da farmacocinética do medicamento. Assim sendo, é expectável que estes indivíduos não tolerem as doses estabelecidas em ensaios com indivíduos sem alterações nestes órgãos. Considerando que estes indivíduos são excluídos dos ensaios clínicos de fase I típicos, é recomendada a realização de ensaios clínicos de fase I especificamente nesta população. Assim, é possível determinar o modo de utilização mais seguro do medicamento em indivíduos com insuficiência renal e/ou hepática, possibilitando a comercialização do mesmo com as recomendações apropriadas.¹⁴

Os resultados obtidos nesta fase são críticos para o desenvolvimento de ensaios clínicos de fases subsequentes. Estima-se que cerca de 70% das substâncias testadas em fase I avançam para a fase seguinte.¹⁵

Além dos ensaios *first-in-human*, existe ainda outra categoria de ensaios clínicos de fase I com uma elevada expressão: os ensaios de biodisponibilidade/bioequivalência (BD/BE). Biodisponibilidade é definida como “a extensão em que um ingrediente ativo é absorvido de um medicamento e fica disponível no organismo”.¹⁶ Por sua vez, bioequivalência é definida como “quando dois medicamentos libertam a mesma substância ativa no organismo no mesmo ritmo e extensão em condições similares”.¹⁷ Se dois medicamentos possuírem características de biodisponibilidade semelhantes e bioequivalência são considerados similares e, posto isto, é possível concluir que o seu perfil de eficácia e segurança serão, fundamentalmente, os mesmos.¹⁸ Ensaios clínicos de BD/BE permitem, portanto, avaliar se dois medicamentos são considerados similares e, geralmente, têm o propósito de testar medicamentos genéricos. Medicamentos genéricos, de acordo com a

European Medicines Agency (EMA), contêm a mesma substância ativa que o medicamento de referência e são utilizados na mesma dosagem para a mesma indicação.¹⁹

O desenvolvimento de um medicamento inovador acarreta custos de investigação e desenvolvimento para a entidade. Nesse sentido, a entidade detentora da AIM tem direito a uma patente que lhe garante um passe livre de concorrência no mercado dos medicamentos. Esta patente visa permitir um retorno do investimento realizado. Após cerca de 20 anos, terminada a patente de proteção, outras entidades podem comercializar medicamentos genéricos. Os medicamentos genéricos possuem um elevado impacto económico uma vez que, por não possuírem custos associados à investigação e desenvolvimento, são mais económicos. Consequentemente, facilita o acesso a medicamentos por parte da população em geral e diminui a despesa em saúde, contribuindo para a sustentabilidade financeira do Serviço Nacional de Saúde (SNS).²⁰

Em Portugal, considerando a despesa que o Estado Português possui com medicamentos, o próprio promove a utilização desta secção do mercado de medicamento, como parte de um dos objetivos da Nova Política Nacional do Medicamento. Esta reforma política instituiu um regime de prescrição de medicação por substância ativa e removeu barreiras à entrada de medicamentos genéricos no mercado.²¹ Em 2002, os medicamentos genéricos representavam apenas 1% das vendas de medicamentos. Contudo, com todas as medidas que foram sendo implementadas para promover a sua utilização, incluindo a Nova Política Nacional do Medicamento, aliado ao aumento da confiança da população e dos profissionais de saúde nestes medicamentos, foi possível aumentar este número para cerca de 50% em 2022. Neste sentido, na última década foi possível economizar cerca de cinco mil milhões de euros através do aumento da utilização de medicamentos genéricos, permitindo que estes recursos possam ser alocados a outros setores do SNS e permitindo que mais indivíduos possam ter acesso a cuidados de saúde de qualidade a custos inferiores.^{22,23}

3. Ensaios Clínicos de Fase I: Portugal em estatísticas e contextualização na Europa

Os ensaios clínicos possuem um elevado impacto na sociedade, revelando-se fundamentais para o desenvolvimento e destaque de cada país. Portugal, por sua vez,

considerando as condições que apresenta, mostra-se ainda muito aquém do possível no que concerne à investigação clínica, o que se traduz num desperdício de potencial e de oportunidades de crescimento na indústria dos ensaios clínicos.²⁴

Numa pesquisa elaborada a 15 de maio de 2023, foram averiguados todos os ensaios clínicos de fase I registados no *website* ClinicalTrials.gov, uma base de dados *online* que fornece informações sobre ensaios clínicos a decorrer em todo o mundo. Foram encontrados 53572 ensaios clínicos de fase I (**Figura 1**), dos quais somente 91 foram, ou são, realizados em Portugal, o que corresponde a aproximadamente 0,17% (**Anexo A**). Por sua vez, apenas 45 são exclusivos de centros portugueses. Apesar da possibilidade de nem todos os ensaios que se encontram a decorrer estarem registados neste *website*, estes números correspondem a uma aproximação da realidade e demonstram a diferença abismal entre Portugal e os restantes países europeus. Na Europa, é observável que Portugal se insere na categoria dos países com menor expressão de ensaios clínicos de fase I (**Figura 1**).²⁵

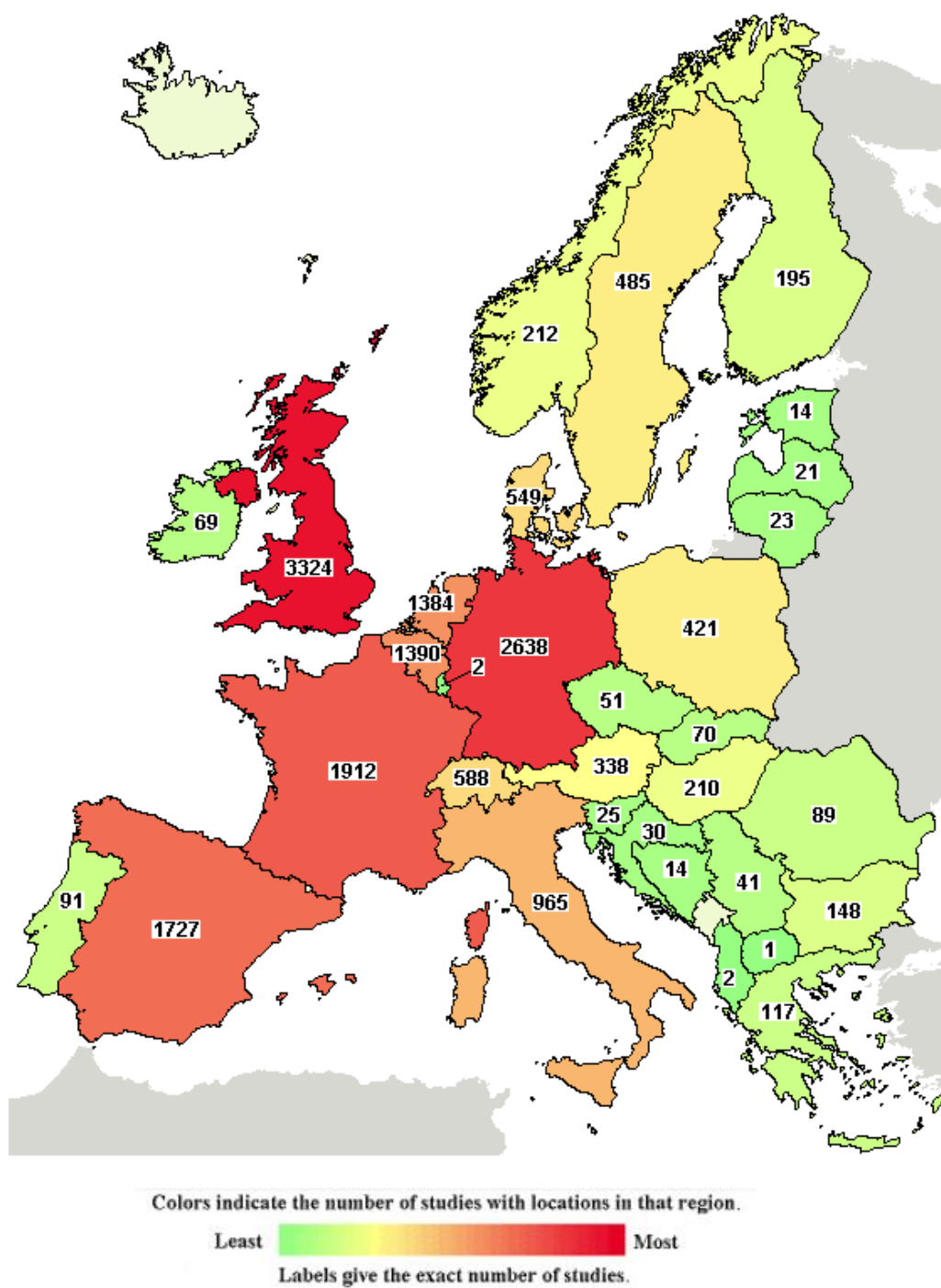


Figura 1 - Distribuição dos ensaios clínicos de fase I pela Europa. Retirado de *National Library of Medicine*.²⁵

Ao comparar com os restantes países da Europa Ocidental, constata-se que Portugal fica muito aquém do possível. Tal diferença demonstra-se ainda mais acentuada ao comparar Portugal com países de dimensão populacional relativamente semelhante, como é o caso da Bélgica, Dinamarca, Holanda e Suécia (**Tabela 3**). Apesar das semelhanças na categoria populacional, o número de ensaios clínicos de fase I desenvolvidos nestes países é

absurdamente mais elevado que em Portugal. Calculando a proporção do número de ensaios clínicos por milhão de habitante, verifica-se que Portugal dispõe de 8,8 ensaios clínicos de fase I por cada milhão de habitante. Em contraste, a Bélgica apresenta 119,8 ensaios clínicos de fase I por cada milhão de habitante. Tal significa que a Bélgica tem cerca de 13,6 vezes mais ensaios clínicos de fase I relativamente a Portugal. Nesta perspetiva, a Dinamarca é merecedora de um especial destaque, considerando que apresenta uma dimensão populacional significativamente mais baixa e ainda assim dispõe de 93 ensaios clínicos de fase I por milhão de habitante. Estas estatísticas demonstram que Portugal possui uma boa margem de evolução. Considerando as excelentes infraestruturas e a qualidade da formação disponibilizada para a profissionalização em ensaios clínicos já existente em Portugal, seria possível atingir um nível semelhante aos restantes países analisados, caso existisse um maior investimento nesta área.

Tabela 3 - Comparação de Portugal com outros países da Europa relativamente à sua dimensão populacional e quantidade de ensaios clínicos de fase I.

	<i>População em milhões</i> ²⁶	<i>Total de Ensaios Clínicos de fase I</i> ²⁵	<i>Ensaios Clínicos de fase I por milhão de habitante</i>
<i>Portugal</i>	10.3	91	8,8
<i>Suécia</i>	10.4	485	46,6
<i>Holanda</i>	17.7	1384	78,2
<i>Bélgica</i>	11.6	1390	119,8
<i>Dinamarca</i>	5.9	549	93,0

De acordo com as avaliações estatísticas do INFARMED, o número de ensaios clínicos autorizados em Portugal (**Figura 2**) sofreu algumas oscilações. Entre 2006 e 2011, o número de ensaios clínicos autorizados sofreu uma queda de 55%. Por outro lado, nos anos subsequentes, esta tendência foi revertida e o número de ensaios clínicos foi gradualmente aumentado tendo atingido o seu pico em 2020 (155 ensaios autorizados), sofrendo pequenas quedas em 2017 e 2021 relativamente ao ano imediatamente anterior.²⁷

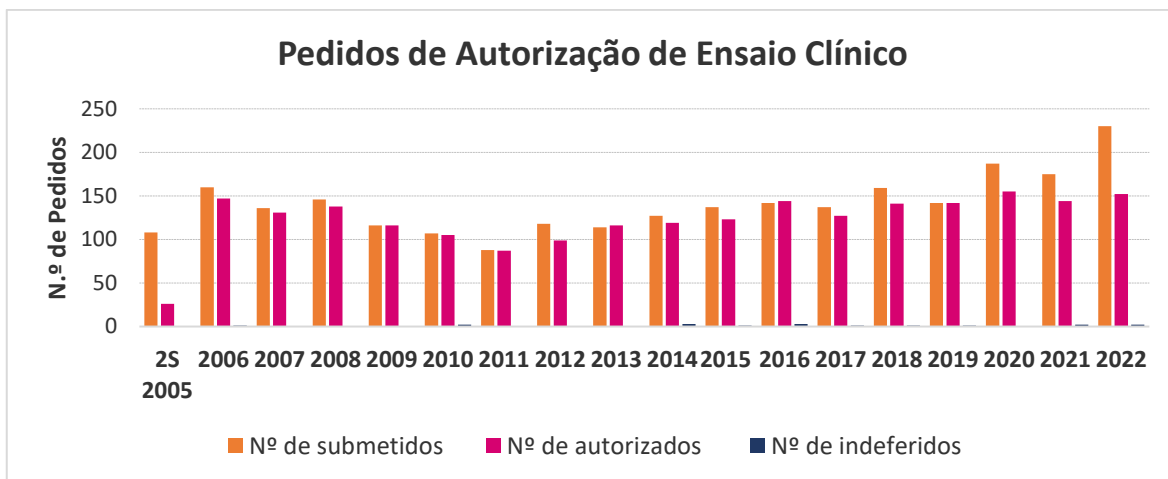


Figura 2 - Número de pedidos de autorização de ensaios clínicos submetidos ao INFARMED entre 2005 e 2022. Adaptado de *Statistics of Clinical Trials Assessed by Infarmed*.²⁷

Ao analisar o número de pedidos de autorização de ensaios clínicos das diferentes fases (**Figura 3**), verifica-se que ensaios clínicos de fase III, sistematicamente, possuem uma maior dimensão relativamente às restantes fases de desenvolvimento do medicamento. Relativamente a ensaios de fase I, apesar de não terem um peso predominante, têm registado aumentos graduais ao longo dos últimos anos.²⁷

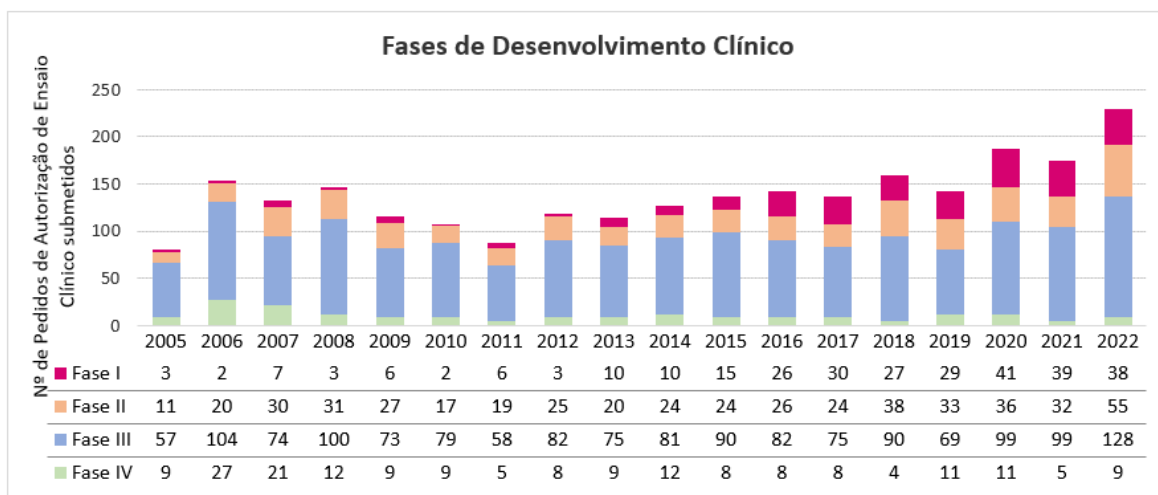


Figura 3 - Número de ensaios clínicos submetidos ao INFARMED entre 2005 e 2022 por fase de desenvolvimento clínico. Adaptado de *Statistics of Clinical Trials Assessed by Infarmed*.²⁷

Contudo, entre os ensaios de fase I submetidos, nos últimos três anos, uma grande percentagem corresponde a ensaios clínicos de BD/BE — 58,53% em 2020; 51,28% em 2021; 39,47% em 2022 (**Figura 4**) — e não a ensaios *first-in-human*.²⁷ Estes valores poderão estar relacionados com o desenvolvimento da Nova Política Nacional do

Medicamento que, por ter promovido o consumo de genéricos ao invés dos medicamentos de marca originais, pode ter surtido um efeito positivo no investimento na investigação clínica a nível de ensaios BD/BE. Por outro lado, seria também importante aumentar o investimento em ensaios *first-in-human*, dado que abrem portas para novos ensaios de fases subsequentes.

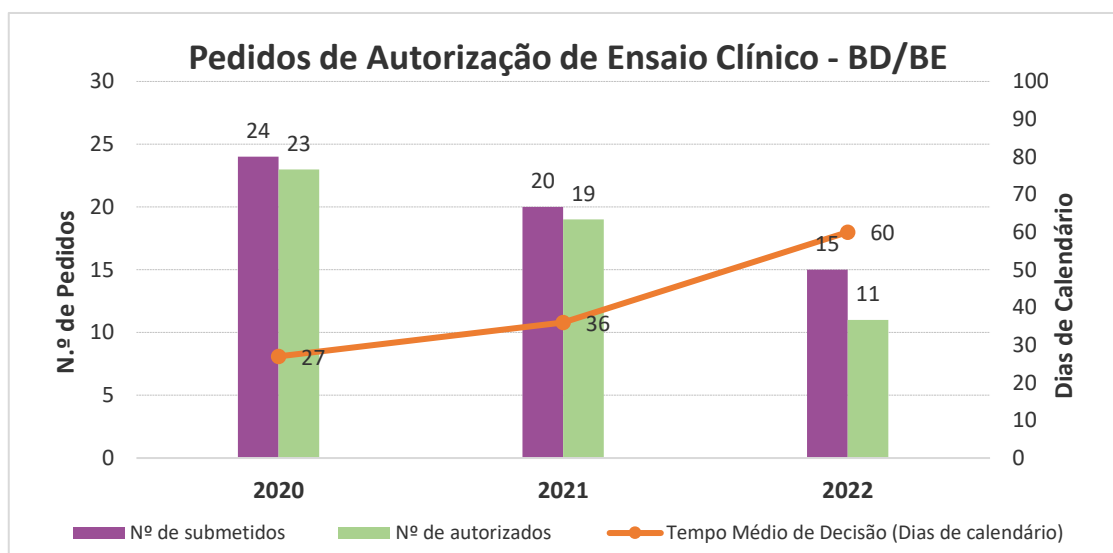


Figura 4 - Número de ensaios clínicos BD/BE submetidos ao INFARMED entre 2020 e 2022. Adaptado de *Statistics of Clinical Trials Assessed by Infarmed*.²⁷

Os processos burocráticos morosos que o país apresenta representam um entrave relacionado com a falta de atratividade de Portugal para o desenvolvimento de ensaios clínicos. Nos últimos anos assistimos a um aumento do tempo médio de decisão aquando de um pedido de autorização de ensaio clínico (**Figura 4**) — 32 dias em 2020; 47 dias em 2021; 87 dias em 2022.²⁷ A falha apresentada é transversal a todas as fases clínicas. Este processo demorado afasta potenciais interessados em investir e desenvolver ensaios clínicos em Portugal, impedindo a progressão do país na área.

Adicionalmente, Portugal possuiu regras restritas relativamente ao pagamento pela participação em ensaios clínicos. A CEIC considera que se devem evitar participações em ensaios clínicos como sendo uma atividade lucrativa. No entanto, também reconhece que as motivações altruístas não são suficientes para assegurar o desenvolvimento de ensaios clínicos, nomeadamente de fase I cujo benefício terapêutico é inexistente para o voluntário. Neste sentido, é permitida a atribuição de pagamentos apenas a voluntários saudáveis (ensaios clínicos de fase I ou BD/BE), sendo que este valor é avaliado e aprovado pela

CEIC, permitindo um pagamento limitado e ético. Esta remuneração visa cobrir as perdas sofridas (perdas salariais, transporte, alimentação, etc.) assegurando que o voluntário não tendo lucro com o ensaio, também não terá despesas. Assim sendo, o pagamento não funciona como um incentivo, mas sim como uma compensação pelos gastos resultantes da participação no ensaio. Adicionalmente, esta compensação nunca varia de acordo com as reações adversas esperadas do IMP, dado que o aumento da compensação em função do risco pode influenciar uma participação não ponderada. Apesar de toda a regulação em volta da atribuição de compensação financeira ser extremamente necessária, a baixa compensação que desta resulta não é atrativa para os voluntários.²⁸

Outra componente na qual Portugal possui rigorosas regulações é na divulgação de ensaios clínicos. Apesar de ser compreensível que a divulgação de ensaios clínicos à população em geral é importante no sentido em que constitui um “princípio básico de equidade no acesso à informação de saúde”, a CEIC faz uma distinção entre divulgação e publicidade, considerando que a publicidade tende a realçar apenas os aspetos positivos do serviço que está a promover. Assim sendo, a CEIC proíbe a publicidade de ensaios clínicos e toda a divulgação deve ser submetida, juntamente com o pedido de autorização para a realização de ensaio clínico, para que possa ser avaliada e aprovada. Tal resulta numa divulgação de ensaios clínicos bastante restritiva.²⁹

- A divulgação é feita em locais específicos (centros de saúde, hospitais, clínicas privadas e associações de doentes). Divulgações por outros meios são excecionais;
- Não pode haver a tomada de iniciativa de contacto direto com os doentes/voluntários;
- O material de divulgação deve restringir-se às seguintes informações: título do ensaio clínico, patologia em estudo, objetivo do ensaio clínico, critérios de inclusão e de exclusão, grupos de tratamento (se aplicável), potenciais riscos, duração do estudo e identificação dos centros de ensaios e respetivos contactos;
- Clarificar que se trata de um medicamento experimental, não deixando subentendido que se trata de um tratamento/cura e que o mesmo é sempre seguro e eficaz;
- Não apelar ao altruísmo do voluntário ou utilizar expressões persuasivas;

- Não abordar contrapartidas financeiras, exceto a compensação de despesas geradas pela participação num ensaio.²⁹

Estas regras restringem o tipo de divulgação que pode ser efetuada, limitando o seu alcance na população. Menos pessoas a conhecer esta realidade faz com que haja poucos interessados em envolver-se em ensaios clínicos.²⁹

Estas questões levantadas, relativamente à limitação da divulgação e da compensação, fazem com que poucas pessoas conheçam a realidade dos ensaios clínicos e, as que têm conhecimento, nem sempre se interessam em participar dadas as baixas remunerações, o que resulta num baixo número de pessoas disponíveis a participar em ensaios clínicos em Portugal.

Em suma, Portugal certamente não constitui um país exemplar no que diz respeito a ensaios clínicos. Porém, esta fraqueza demonstra que ainda existe espaço para evolução no universo dos ensaios clínicos em Portugal. Nesse sentido, é importante investir nesta área, não somente em ensaios clínicos de fase I, mas em todas as fases de ensaios clínicos, dado que a problemática da baixa expressão de ensaios clínicos em Portugal se estende às restantes fases. Este investimento seria de elevada relevância dado que esta atividade está associada a um conjunto de benefícios que impactam o país em termos sociais (doentes com acesso a novas terapias), científicos (aumento do conhecimento científico) e, por fim, económicos. Relativamente ao último ponto apresentado, além de tornar Portugal num país mais competitivo na indústria do medicamento e, conseqüentemente, mais apelativo à indústria farmacêutica, os ensaios clínicos também contribuem para a economia do país e criação de postos de emprego. Foi estimado que, por cada euro investido em ensaios clínicos, é gerado um retorno de 1,99 euros. Tal correspondeu a um impacto económico total avaliado em 87,3 milhões de euros em 2017, tendo-se observado um aumento de 71,7 milhões de euros entre 2012 e 2017. Adicionalmente, esta atividade contribuiu para a criação de 1212 postos de emprego em 2017.²⁴ Neste seguimento, é imprescindível o investimento nesta atividade, de modo a tornar Portugal competitivo e usufruir de todos os benefícios adjacentes à investigação clínica.

4. O Perfil de um Voluntário de Ensaios de Fase I e Problemas Associados

Em ensaios clínicos de fase I, o ganho dos participantes não está relacionado com o benefício terapêutico oferecido pelo IMP, dado que se tratam, geralmente, de indivíduos saudáveis. Nesse sentido, é importante perceber quais as motivações por detrás da participação nestes ensaios e também compreender quais as características daqueles que estão, geralmente, mais dispostos a participar nestes ensaios.

Para este efeito, foi selecionado um estudo que analisa as características sociodemográficas e as motivações por detrás da participação em ensaios clínicos de fase I, de modo a ser possível encontrar tendências e, nesse sentido, estabelecer o perfil típico de um voluntário de fase I, além de identificar possíveis problemas associados a essas tendências. Este estudo foi desenvolvido na Bélgica, Singapura e nos Estados Unidos da América (EUA) em 1194 voluntários de ensaios de fase I.³⁰

Nota: Foram selecionados, adicionalmente, cinco artigos para efeitos de apoiar os dados descritos e as evidências encontradas no artigo principal.^{12,31-34}

4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

As características sociodemográficas dos voluntários inquiridos durante o estudo encontram-se representadas na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Características sociodemográficas dos voluntários inquiridos. Adaptado de *Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research*.³⁰

	Bélgica (n = 400)	Singapura (n = 300)	EUA (n = 494)	Total (n = 1194)
Sexo				
Feminino	27,5%	8,4%	12,4%	16,6%
Masculino	72,5%	91,6%	87,6%	83,4%
Raça				
Asiático	0,8%	97,9%	4,5%	27,4%
Negro ou Africano	8,9%	0%	52,5%	24,3%
Branco ou Caucasiano	81,3%	1,1%	30,2%	39,9%
Multirracial	6,5%	0,4%	6,1%	4,7%
Outra	2,4%	0,7%	6,8%	3,7%

Educação

Ensino Secundário ou inferior	42%	30,7%	32,9%	35,4%
Ensino Superior	58%	69,3%	67,1%	64,6%

Empregabilidade

Empregado	59,8%	50,3%	39,7%	49,0%
Tempo inteiro	79,1%	62,9%	31,6%	59,0%
<i>Part-time</i>	20,9%	37,1%	68,4%	41,0%
Não empregado	22,3%	25,3%	45,3%	32,6%
Estudante	12,0%	17,0%	12,4%	13,4%

Estado Civil

Divorciado/Separado	18,4%	6,9%	9,3%	11,7%
Solteiro	55,5%	73,3%	78,9%	69,7%
Casado	26,1%	19,9%	11,8%	18,6%

Rendimento Familiar

<25000 USD	38,5%	45,7%	54,6%	47,4%
25000 – 49999 USD	45,2%	34,2%	30,6%	35,9%
50000 – 100000 USD	15,7%	8,9%	13,4%	13,0%
>100000 USD	0,6%	11,2%	1,3%	3,7%

Através da observação dos dados recolhidos, é possível reconhecer uma clara tendência para certas características. A categoria onde encontramos uma maior disparidade é no **sexo** dos voluntários, onde é factual que a maioria dos voluntários são homens, o que faz com que a população dos ensaios clínicos não represente verdadeiramente a diversidade do mundo real.³⁰ Esta discrepância neste contexto pode ter impacto na saúde da mulher, considerando que a falta de dados em populações do sexo feminino pode criar riscos a nível de saúde quando o medicamento estiver introduzido no mercado e a ser administrado no mundo real.³²

O **perfil étnico e racial** dos inquiridos varia bastante de acordo com o país em questão, sendo que as discrepâncias encontradas nestes dados podem ser explicadas pelo facto de essa ser a população predominante nos mesmos países. Isto é, países com população predominantemente asiática (Singapura) e branca (Bélgica), demonstram uma elevada percentagem de voluntários asiáticos e brancos, respetivamente.³⁰ Por outro lado, no caso dos EUA, a percentagem de afro-americanos em ensaios clínicos de fase I é elevada e constituiu uma sobre representação desta população quando comparado com a proporção

de afro-americanos existentes no país (12,1% - estimativa de 2021).³⁵ Neste país em particular, as minorias étnicas e raciais constituem a maioria dos participantes de ensaios de fase I.^{31,32}

No que diz respeito à **educação** dos voluntários, a literatura frequentemente relaciona uma menor educação com uma pior compreensão do ensaio e seus riscos associados, e consequentemente, uma maior vulnerabilidade no que diz respeito à participação em ensaios clínicos. Contudo, no artigo analisado, não foi denotada esta tendência.³⁰ Por outro lado, de acordo com *Wang et al.*³⁴ indivíduos com ensino secundário ou inferior constituíam 58,6% dos voluntários inquiridos e, adicionalmente, era notável uma tendência para a diminuição desta percentagem à medida que o grau de educação aumentava (ensino vocacional = 24,7%; licenciatura = 15,5%; mestrado ou superior = 1,2%). Este contraste entre diferentes estudos realizados em diferentes países com culturas distintas justifica o desenvolvimento de um estudo mais alargado de modo a perceber qual a real tendência relativamente a esta característica. A eventual confirmação de que uma menor educação torna um indivíduo mais suscetível de entrar num ensaio clínico seria alarmante, uma vez que é crucial que cada voluntário tome uma decisão autónoma e completamente informada sobre a sua participação no ensaio, e para isso deve ser capaz de entender o mesmo e estar consciencializado sobre os seus riscos. Nesse sentido, é importante garantir que o baixo nível de educação não torna um indivíduo mais suscetível à participação em ensaios clínicos.

Numa avaliação inicial da situação de **empregabilidade**, esta categoria parece não ter muito impacto, dado que, aparentemente, as percentagens de voluntários empregados e desempregados são equilibradas.³⁰ No entanto, ao considerar as taxas de desemprego dos países representados (Bélgica = 6,3%; Singapura = 3,5%, EUA = 5,3% - estimativas de 2021)³⁶, verificamos que o número de indivíduos sem emprego a participar em ensaios clínicos é largamente superior à média nacional de desempregados nesses mesmos países. Esta estatística pode ser explicada pelo grau de compromisso e dispêndio de tempo que participar em ensaios clínicos requer, o que não é possível garantir em indivíduos com emprego, especialmente a tempo inteiro. Esta mesma lógica, também pode explicar a maior adesão por parte de indivíduos solteiros.

Contudo, se por um lado esta estatística é compreensível, por outro pode constituir um problema, no sentido em que estes indivíduos podem tornar a sua participação em ensaios clínicos a sua principal fonte de rendimento, o que, de certo modo, pode fazer com que ignorem certos riscos associados à sua participação. Correlacionada a esta preocupação, está também a clara tendência para o típico voluntário ser um indivíduo com baixos **rendimentos**, sendo que perto de metade dos voluntários inquiridos pertencem à categoria com menor rendimento.³⁰

A elaboração de estudos em países com contextos sociais diferentes gera diferenças relativamente aos resultados recolhidos. No entanto, ainda assim foi possível constatar que as populações em grupos sociodemográficos desfavorecidos tendem a constituir a maioria dos voluntários de ensaios clínicos de fase I, nomeadamente indivíduos desempregados e com baixos rendimentos. Esta observação levanta questões éticas. O Relatório de *Belmont*, aquando da definição do princípio de justiça, exige um exame à seleção de participantes em ensaios clínicos para garantir que não há uma seleção sistemática de indivíduos de fácil acesso e manipulação.³⁷ Por outro lado, não é possível excluir estes indivíduos, dado que ao lhes ser negada a oportunidade de participar também incorremos numa questão ética. Em contraste, em ensaios de fases seguintes, onde é possível obter benefício terapêutico, estas populações são, geralmente, sub-representadas, o que acaba por também violar este princípio de justiça associado aos ensaios clínicos, que define que “iguais devem ser tratados iguais” e deve haver “equidade na distribuição” dos riscos e benefícios associados aos ensaios. Assim sendo, considerando todos os pontos apresentados, as considerações sobre justiça nos ensaios clínicos são complexas, preocupantes e deveras complicadas de solucionar.^{32,37}

4.2. MOTIVAÇÕES PARA A PARTICIPAÇÃO EM ENSAIOS CLÍNICOS

Tal como mencionado anteriormente, voluntários de ensaios de fase I não possuem nenhum benefício terapêutico com a sua participação. Ao questionar os voluntários que participaram no estudo de *Grady et al.*³⁰, foi possível fazer um levantamento das suas principais motivações (**Figura 5**).

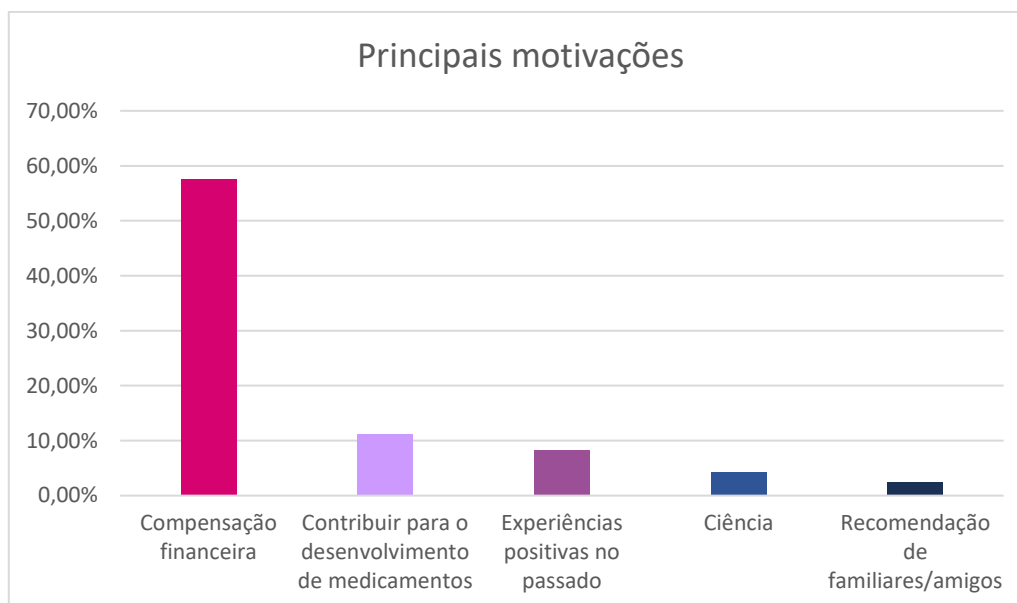


Figura 5 - Principal motivação para a entrada de voluntários saudáveis em ensaios clínicos de fase I. Adaptado de *Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research*.³⁰

Tal como expectável, o principal motivo reportado que leva voluntários saudáveis a candidatarem-se a ensaios clínicos foi a compensação financeira associada ao ensaio (57,6%), seguido pelo interesse em participar no desenvolvimento de medicamentos (11,1%), experiências positivas em ensaios passados (8,3%), interesse pela ciência (4,2%) e, por fim, recomendação de amigos e familiares (2,4%).³⁰

Adicionalmente, os participantes indicaram outras características que, ainda não sendo o motivo principal, têm impacto na sua decisão de participar em ensaios clínicos. Além das mencionadas anteriormente, as que foram consideradas como moderadamente ou muito importantes pela grande maioria dos voluntários (pelo menos 80%) foram:

- Competência e afabilidade dos membros da equipa de investigação;
- Riscos envolvidos na sua participação;
- Contribuição para a investigação.³⁰

De notar que não foram registadas associações estatisticamente significativas entre a motivação primária e as características sociodemográficas dos voluntários.³⁰

Adicionalmente, o estudo de *Salvatierra et al.*¹² demonstrou que o acesso a serviços de saúde também leva muitos voluntários a ingressar em ensaios clínicos. A realização de análises sanguíneas, ECG, etc., e respetiva avaliação por parte de um profissional de saúde qualificado de modo gratuito, assim como o acompanhamento médico existente ao longo de todo o ensaio, pode ser aliciente nomeadamente em populações com menor acesso a cuidados de saúde.

Posteriormente, foi requisitado aos voluntários inquiridos que escolhessem, entre dois fatores, aquele que mais impacta na sua decisão em participar (**Figura 6**). A maioria dos voluntários classificou os riscos e efeitos secundários associados ao ensaio como o fator com mais relevância relativamente aos restantes, incluindo a compensação financeira. Por outro lado, a compensação financeira prevaleceu sob os restantes fatores.³⁰

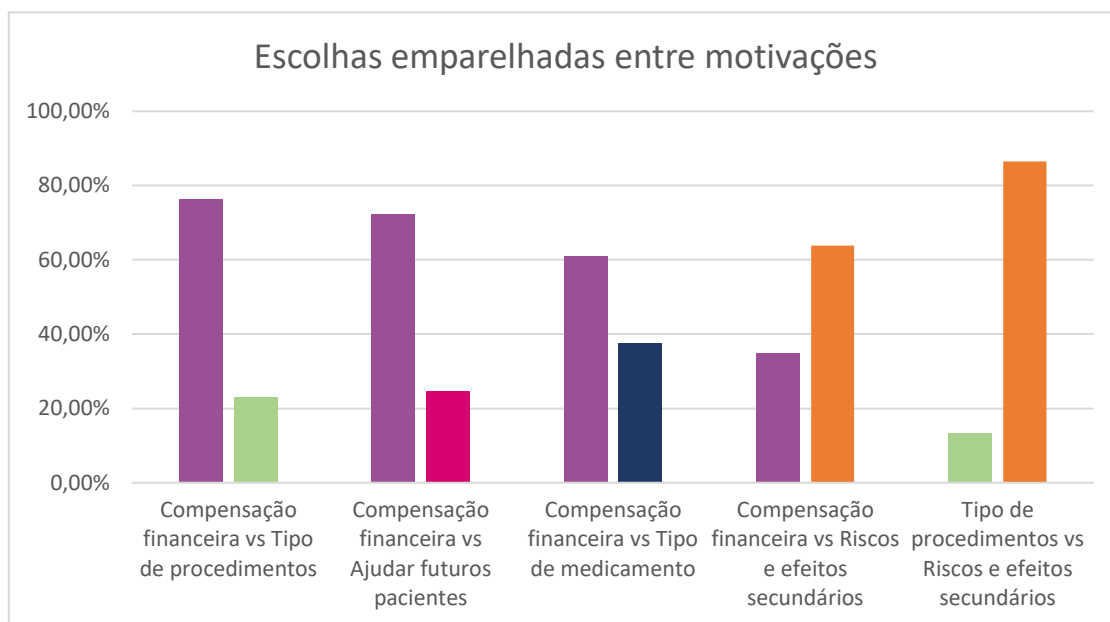


Figura 6 - Escolhas emparelhadas entre várias motivações. Adaptado de *Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase I research.*³⁰

Trata-se de conhecimento geral que a compensação financeira constituiu um fator essencial e sem a qual, possivelmente, não seria possível atrair voluntários para ensaios clínicos. Por outro lado, esta questão sempre levantou questões éticas e receios de que pudesse haver uma participação irresponsável devido à existência de dinheiro envolvido. Este estudo, apesar de comprovar que, efetivamente, a maioria dos voluntários integra ensaios clínicos de fase I pelo motivo primário de angariar fundos, também comprova que, em regra geral, os voluntários se preocupam com a sua saúde e colocam os riscos

associados ao ensaio num patamar superior à compensação atribuída, o que constitui um resultado positivo. Por outro lado, ainda existe um longo caminho de consciencialização a percorrer, dado que se olharmos para os dados no sentido inverso, ainda existem vários voluntários a escolher a compensação financeira sob a sua própria segurança (34,8%).³⁰ Este dilema ético associado à compensação financeira não tem fim à vista e parece não haver um consenso relativamente àquilo que é correto. Adicionalmente, através destes resultados, assiste-se a uma descredibilização da participação com motivação altruísta.³⁸

Por fim, um outro problema associado à parte financeira dos ensaios clínicos de fase I, é a “profissionalização” de ensaios. Ou seja, voluntários que participam sistematicamente em ensaios, tornando esta a sua principal fonte de rendimento e a sua profissão. Neste estudo, 70% dos voluntários inquiridos tinham participações recorrentes, tendo já participado em cerca de 4,6 ensaios clínicos anteriormente. Adicionalmente, estes manifestaram mais interesse na compensação financeira quando comparados com os restantes voluntários.³⁰ Esta “profissionalização” é alarmante, dado que a necessidade de participar em ensaios clínicos, motivada pela parte financeira, torna estes voluntários mais vulneráveis e suscetíveis de serem influenciados a participar e de não considerarem os riscos associados aos ensaios, expondo-se a estes de forma inconsciente e irresponsável.³⁹

4.3. ESTUDOS FUTUROS

Apesar das conclusões retiradas, seria fundamental a realização de estudos mais alargados e aprofundados relativamente às características sociodemográficas e motivações de voluntários de ensaios de fase I. Deste modo, seria possível reconhecer eventuais sub-representações de determinados grupos que possam afetar a qualidade do ensaio e, deste modo, a segurança das populações sub-representadas aquando da administração do medicamento em contexto real. Além disso, também seria importante perceber qual a relevância dada à compensação financeira quando comparada com a possibilidade de riscos e efeitos adversos em países com diferentes contextos, como por exemplo, países com uma grande percentagem de população empobrecida.

5. Dificuldades em Ensaios de Fase I: recrutamento e retenção de voluntários

Além das problemáticas previamente mencionadas relativamente à falta de diversidade em ensaios clínicos e as questões éticas associadas à compensação financeira, existe ainda um outro problema *major* associado aos ensaios clínicos de fase I. Um dos maiores desafios ao sucesso de um ensaio clínico e a razão mais frequente para a interrupção prematura de ensaios é o recrutamento e retenção de voluntários. Apesar de ser um problema que se estende a todas as fases dos ensaios, é especialmente impactante em ensaios de fase I. A falta de voluntários dispostos a participar e a dificuldade em mantê-los até ao final do ensaio, especialmente em ensaios complexos e morosos, afeta os resultados conclusivos e, em ensaios de fase I, estes resultados afetam o processo de investigação conseguinte. Neste sentido, é essencial averiguar as origens deste obstáculo.⁴⁰

5.1. DESINFORMAÇÃO SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS

Algo que afeta profundamente o recrutamento de voluntários é a falta de sensibilização do público relativamente a ensaios clínicos. Primeiramente, grande parte da população desconhece esta realidade, o que diminui significativamente a *pool* de possíveis interessados em participar em ensaios clínicos. Por outro lado, aqueles que têm conhecimento da existência de ensaios clínicos, não estão familiarizados com o processo. Como a desinformação frequentemente gera mitos, entre esta população há a crença de que, ao entrar num ensaio clínico, serão “cobaias”.^{41,42} A conotação negativa atribuída à participação em ensaios clínicos afasta os voluntários. Neste sentido, seria essencial consciencializar a população, dando a conhecer o que realmente são ensaios clínicos. Isto é, que todo o voluntário é tratado com o máximo respeito; que o seu bem-estar estará sempre acima da ciência e que todo o processo é exaustivamente regulado por comissões de ética e entidades reguladores que visam, acima de tudo, proteger o interesse de cada voluntário.

Associada à falta de informação, está também o ceticismo em relação à substância a ser testada e o receio das suas reações adversas.^{41,42} Seria importante clarificar que toda a substância que é testada no ser humano já passou por testes meticulosos em laboratório, e que apenas são testadas substâncias que possuam uma relação risco-benefício positivo.

Por fim, há uma grande desconfiança, por parte da população em geral relativamente às organizações que desenvolvem ensaios neste ramo, nomeadamente a indústria farmacêutica, constituindo mais um motivo de afastamento da população aos ensaios clínicos.⁴¹⁻⁴³

Em suma, seria relevante estabelecer estratégias de conscientização, como por exemplo, ações de sensibilização, desenvolvimento e exposição de *posters* e campanhas de informação através dos meios de comunicação social, através das quais seria possível esclarecer o que são ensaios clínicos e quais os seus objetivos; o porquê de ser fundamental a participação de voluntários saudáveis; de que modo os participantes são protegidos; etc. Deste modo, seria possível quebrar a barreira da desinformação e tornar todo o processo envolvido nos ensaios clínicos mais transparente aos olhos do público-alvo, o que iria, possivelmente, aumentar o número de interessados.

5.2. COMPLEXIDADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Ao longo dos últimos anos, observou-se um aumento da complexidade do desenho dos protocolos de ensaios clínicos. Ensaios de fase I, em particular, demonstraram ter o maior número médio de procedimentos distintos realizados.⁴⁴ Tal resultou num aumento de custos, duração do processo de desenvolvimento do medicamento, sobrecarga dos profissionais e, por fim, diminuiu a disponibilidade dos voluntários participarem num ensaio e permanecerem no mesmo até ao fim, ou seja, diminuiu a retenção de voluntários.⁴⁵

É essencial depreender que, enquanto nas restantes fases, o ensaio pode ser encarado pelos doentes como uma oportunidade de acesso a uma terapêutica, o que os pode atrair e manter no ensaio, os voluntários de ensaios clínicos de fase I não estão dependentes do mesmo para melhorar a sua qualidade de vida. Deste modo, procedimentos que impliquem um desvio muito grande à rotina diária destes indivíduos e que exijam muito do seu tempo têm implicação na sua disponibilidade em participar. Assim sendo, é crucial tomar medidas para otimizar o desenho dos protocolos, aliviando os encargos colocados nos participantes, o que levará a um aumento da taxa de retenção.^{44,45}

CAPÍTULO II - ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR

6. Instituição de Acolhimento

A BlueClinical — Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda, doravante denominada por BlueClinical, é uma empresa privada e independente fundada a 8 de maio de 2012 e sediada na Senhora da Hora, Matosinhos. Com vista em tornar-se líder e uma fonte de inovação inteligente na área, a BlueClinical providencia serviços de consultoria científica, e atividades de investigação e desenvolvimento de medicamentos, dispositivos médicos, meios de diagnóstico e outros produtos de saúde.⁴⁶

A BlueClinical dispõe de três unidades de negócio:

- *Research and Development (R&D)*: fornece serviços completos de *Contract Research Organization (CRO)* para ensaios clínicos em doentes, com especial enfoque em ensaios precoces. Os seus serviços compreendem todas as funções designadas a uma CRO, nomeadamente o planeamento, implementação, monitorização e/ou reporte dos estudos aos quais se compromete. Adicionalmente, fornece serviços em consultoria, planeando e executando suporte científico e/ou regulamentar a projetos/ideias de clientes, monitorização clínica para estudos de clientes, farmacovigilância e gestão de segurança de produtos e dispositivos médicos, consoante requisitado pelo cliente.
- *Clinical Research Partnership (CRP)*: colabora com instituições parceiras do SNS em todo o país com vista a apoiar as suas atividades de investigação clínica em doentes, através da implementação e coordenação dos estudos, promovendo o seu desenvolvimento, eficiência e excelência.
- *Phase I*: condução de ensaios clínicos de Fase I e de bioequivalência, em voluntários saudáveis e populações selecionadas de doentes. Esta unidade localiza-se no Hospital da Prelada, no Porto, e, além da especialização em ensaios clínicos de Fase I e de bioequivalência, nos últimos anos tem implementado alguns ensaios clínicos em populações selecionadas de doentes. O serviço prestado pela unidade compreende o planeamento, condução e reporte dos estudos, sendo que, os ensaios

que têm lugar nesta unidade são desenvolvidos na íntegra pela própria BlueClinical, desde o desenvolvimento do protocolo até à elaboração do relatório final de estudo.⁴⁶

A BlueClinical foca-se em transmitir uma imagem de qualidade e confiança e, para tal, adotam valores tais como a competência, integridade, consistência, conformidade, pensamento positivo, inovação, motivação e, por último, orientação para o cliente.⁴⁶

A **Política da Qualidade** da BlueClinical está centrada em:

- Gerar valor para a sociedade, procurando terapêuticas inovadoras e efetivas;
- Conduzir investigação clínica que cumpra com todos os requisitos éticos, científicos e regulamentares aplicáveis;
- Assegurar o uso eficiente dos recursos disponíveis;
- Fomentar um ambiente de melhoria contínua, reconhecendo o contributo de cada colaborador na promoção da inovação inteligente e de qualidade;
- Investir no treino e na qualificação dos recursos humanos;
- Investir em equipamentos e instalações adequados;
- Promover o trabalho em equipa e criar um ambiente de trabalho favorável, que facilite a satisfação dos colaboradores e seu desenvolvimento profissional;
- Estabelecer parcerias de negócio de sucesso que criem valor para os clientes e gerem um adequado retorno dos investimentos;
- Rever regularmente o desempenho e a satisfação dos clientes, para apoiar a melhoria dos serviços.⁴⁶

No âmbito do estágio curricular realizado através do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), foi possível integrar a equipa de *Clinical Trial Management* (CTM) da BlueClinical Phase I, onde foi desempenhada a função de *Clinical*

Trial Assistant (CTA). Devido à elevada complexidade exigida por um ensaio clínico, a equipa de CTM pode ser estruturada de acordo com a etapa do ensaio. Durante o estágio curricular sobre o qual se debruça o presente relatório, a maioria das funções desempenhadas foram direcionadas para as etapas de recrutamento e *screening* dos ensaios clínicos. As mesmas serão descritas nos tópicos seguintes.

7. Objetivos do Estágio Curricular

O estágio curricular realizado, enquanto última etapa do percurso académico no MEGIC, veio colmatar todo o conhecimento até então adquirido. Este foi realizado na área de coordenação de estudos. Assim sendo, considera-se que o seu principal objetivo foi compreender e desenvolver tarefas associadas à coordenação de estudos, colocando em prática e aprofundando todo o conhecimento adquirido durante o MEGIC, num contexto real.

Ao longo do estágio, à medida que as tarefas destinadas à função de CTA iam sendo introduzidas e colocadas em prática, foi traçado, juntamente com o orientador de estágio, um plano de atividades (**Anexo B**) com vista a culminar no objetivo principal. Estes consistiam em:

- Elaboração de documentos para solicitação de aprovação do INFARMED e da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC);
- Acompanhamento diário das equipas de investigação;
- Identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos a decorrer no centro de ensaio;
- Completar *Case Report Forms* (CRFs);
- Organização logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso;
- Acompanhamentos de Visitas de exequibilidade, início e encerramento;
- Reuniões com Promotores;

- Organizar e manter atualizados os *Investigator Site File* (ISF);
- Acompanhamento do recrutamento.

Além disso, era relevante aprimorar e aplicar os conhecimentos relativos às normas que guiam os ensaios clínicos, nomeadamente, as Boas Práticas Clínicas (BPC), a legislação nacional e europeia aplicável e todas as normas éticas relevantes, tais como o Código de Nuremberga, Declaração de Helsínquia e Relatório de Belmont.

Sendo o primeiro contacto com o mundo do trabalho, foram também autopropostos objetivos pessoais, que permitissem o desenvolvimento de características individuais com potencial para melhoria. Entre estes objetivos, encontravam-se o desenvolvimento das capacidades de comunicação, confiança, autonomia, pensamento crítico, resolução de problemas, gestão de tempo e organização. Todos estes pontos, ao serem aprimorados, contribuem para um melhor desempenho profissional e, deste modo, uma melhor adaptação e inserção no mercado de trabalho.

Pessoalmente, o objetivo final passava por, eventualmente, ser capaz de realizar todas as tarefas atribuídas de modo autónomo e com a maior eficiência possível. Todos os objetivos acima mencionados, foram traçados com o propósito de existir um desenvolvimento profissional e pessoal, resultando numa profissional mais completa.

8. Treino e Formações

Antes de iniciar qualquer função, a BlueClinical forneceu várias formações iniciais com vista a preparar e enquadrar os novos colaboradores. Estas formações incluíram: introdução à empresa, políticas de cibersegurança, gestão e garantia de qualidade, farmacovigilância, recursos humanos e Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD). De seguida, foi atribuído um plano de treino de iniciação, que incluía a leitura de vários *Standard Operating Procedure* (SOP), gerais e específicos da função atribuída.

Dada a natureza invasiva de um ensaio clínico, este processo é exaustivamente regulado por leis e diretrizes éticas que asseguram, acima de tudo, o bem-estar dos participantes. Assim sendo, foi feita uma leitura da legislação em vigor aplicável à regulação de ensaios

clínicos e realizado um treino e respetivo exame relativamente às BPC, que deverá ser renovado anualmente.

Adicionalmente, surgiu também a possibilidade de realizar uma formação em investigação clínica e obter o nível 1 de certificação por parte do *Clinical Investigator Certificate* (CLIC).

Todos os pontos acima mencionados, aliados às formações de tarefas específicas, constituem o *Welcome Training Plan* da BlueClinical.

Além de todo o treino exaustivo realizado antes do início de funções, a BlueClinical fornece formações regularmente ao longo de todo o ano. Estas geralmente ocorrem na sequência de erros que resultam em *incident forms* ou em casos de atualização de versões de SOP's.

Por fim, antes da condução clínica de qualquer estudo, é realizada uma pequena formação relativamente às características do mesmo. Esta formação, denominada de *Investigator's Meeting*, é acompanhada por um exame que visa comprovar a aptidão de cada colaborador para executar funções relativas ao ensaio. Apenas são delegados pelo PI para realizar procedimentos durante o ensaio os colaboradores que tenham obtido uma taxa de sucesso de 100% aquando da realização do exame.

Todo este treino acima descrito fica registado no *training log*, que deve ser mantido atualizado ao máximo.

9. Gestão da Base de Dados de Potenciais Participantes e Recrutamento

9.1. BASE DE DADOS DE POTENCIAIS PARTICIPANTES

O recrutamento para ensaios clínicos realizados na BlueClinical Phase I é considerado um recrutamento passivo. Nesse sentido, no *website* da BlueClinical, encontra-se disponibilizado um formulário onde potenciais participantes se podem inscrever de modo a estarem aptos a participar nos ensaios clínicos desenvolvidos pela instituição. De notar que

esta inscrição não representa a inclusão do potencial participante num ensaio, nem demonstra consentimento por parte do mesmo para participar num ensaio.

Após a inscrição, os dados pessoais e de saúde fornecidos pelo potencial participante são tratados por um CTA e armazenados numa Base de Dados (BD), mantida no servidor partilhado da *BlueClinical*. Esta BD encontra-se aprovada pela CEIC e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd). Deste modo, a gestão da BD é sempre efetuada tendo em conta o RGPD. Por se tratar de dados pessoais e médicos extremamente sensíveis, esta BD tem acesso restrito apenas a colaboradores autorizados. Após a inscrição, os potenciais participantes estão aptos a receber informações relativamente a ensaios clínicos.

9.2. GESTÃO DE ESTADO E INFORMAÇÕES DO POTENCIAL PARTICIPANTE NA BASE DE DADOS

Na BD existe uma aba correspondente ao “Estado” do sujeito. Um potencial participante pode possuir um de quatro estados: *on hold*; ativo; inativo; inativo temporário.

Quando existe uma nova inscrição, aquando da atualização da BD, o estado do sujeito será automaticamente considerado *on hold* e será enviado um *e-mail* com um pedido de autorização para contacto com o médico de família. Este estado significa que o indivíduo ainda não está apto para participar devido à falta de uma resposta relativamente à autorização para contacto com o médico de família.

Caso o participante autorize este contacto, deve fornecer os dados do seu médico de família de modo que um médico investigador da BlueClinical Phase I possa proceder ao contacto com o mesmo. Este contacto constitui uma medida de segurança para o potencial participante e o seu objetivo é conhecer problemas de saúde que inviabilizem a sua participação num ensaio clínico. A carta enviada ao médico de família e a carta recebida por parte do mesmo é arquivada no servidor e toda a informação obtida relativamente ao sujeito deve ser registada na BD. No caso de ter sido relatada uma contraindicação à participação em ensaios clínicos, o sujeito em questão é informado e a sua inscrição é tornada **inativa** por questões de segurança, o que evidencia que o voluntário não está habilitado a participar em ensaios clínicos. Caso não tenha sido relatada nenhuma condição clinicamente relevante ou, caso o médico de família não tenha respondido num período de

15 dias, o estado do potencial participante passará a **ativo**, demonstrando que o indivíduo reúne as condições necessárias para participar num ensaio clínico.

O participante pode ainda não autorizar o contacto ou então não possuir um médico de família a si atribuído. Nestas situações, o seu estado passará também a **ativo**. Nestes casos, apesar de não existirem informações de saúde previamente adquiridas relativamente ao sujeito, a sua segurança não é posta em causa, dado que o mesmo será avaliado e seguido por um médico da unidade.

Durante os vários pontos de contacto com o voluntário (recrutamento, *screening*, procedimentos médicos do ensaio clínico, etc.), é possível adquirir várias informações fundamentais relativamente a cada indivíduo, sejam informações pessoais, médicas ou até mesmo relativamente a preferências do voluntário sobre o tipo de ensaio. A BD deve, idealmente, estar sempre atualizada com estas novas informações recolhidas. Caso surja algum dado que impeça o sujeito de participar em qualquer outro ensaio, por exemplo pesquisa positiva de antigénio do VIH, o sujeito deve ser considerado **inativo** na BD, de modo a não ser contactado novamente para futuros ensaios.

Aquando da participação de um voluntário num ensaio clínico, deverá ser registada na BD esta informação e o participante deverá adquirir o estado de **inativo temporário**. A sua data de fim-de-estudo deve ser incluída no registo. Esta gestão permite assegurar a segurança do voluntário através dos seguintes pontos:

- Garante que nenhum voluntário está a participar em vários ensaios em simultâneo;
- Permite ter uma melhor perceção das participações de cada voluntário, impedindo que um sujeito participe em mais de 3 ensaios por ano;
- Nos ensaios clínicos realizados ao longo do estágio, cada voluntário deveria aguardar 2 meses para participar num novo ensaio. Assim sendo, este registo permite ter um controlo sobre a última participação de cada indivíduo. Este período de espera pode variar consoante o IMP administrado e/ou o IMP a administrar no ensaio seguinte.

Além da participação recente, um potencial participante pode ser considerado **inativo temporário** devido a condições de saúde ou pessoais que sejam de natureza temporal.

Um potencial participante pode, a qualquer momento, solicitar a **remoção da sua inscrição** da BD de potenciais participantes. O procedimento a adotar difere caso o sujeito tenha ou não participado em algum ensaio clínico na BlueClinical Phase I.

Caso o sujeito nunca tenha participado num ensaio clínico, todos os dados referentes ao mesmo devem ser eliminados, mantendo-se o número identificador (ID) e uma cópia do e-mail que confirma a remoção do sujeito da BD, que será arquivada no servidor da BlueClinical. A manutenção do ID garante que cada sujeito tem um identificador exclusivo. Caso o sujeito já tenha participado num ensaio clínico, além das informações mantidas no procedimento anteriormente descrito, devem ser mantidas, no servidor, cópias dos seguintes itens:

- Resposta dada pelo potencial participante ao e-mail de pedido de autorização de contato com o médico de família e, caso aplicável, a resposta do médico de família;
- *E-mail* com os dados relativos à compensação financeira do(s) ensaio(s) em que participou;
- *E-mail* de envio dos boletins analíticos do(s) estudo(s).

9.3. RECRUTAMENTO E MARCAÇÃO DE CONSULTAS DE SCREENING

Quando um novo ensaio é aprovado pelas Autoridades Regulamentares, é necessário selecionar potenciais participantes a partir daqueles que se encontram inscritos na BD. Esta seleção é realizada tendo por base o cruzamento das informações disponíveis sobre os potenciais participantes e as informações relativas ao ensaio clínico presentes no *Informed Consent Form* (ICF), *Clinical Study Protocol* (CSP) e outros documentos relevantes ao estudo. Aos participantes que resultam desta interseção, é enviado um *e-mail* de divulgação contendo informações básicas relativamente ao ensaio, entre as quais é mencionado o medicamento em estudo, a indicação terapêutica do mesmo, as datas previstas para o ensaio ocorrer, entre outras informações conforme adequado ao ensaio.

Os potenciais participantes que demonstrem interesse no ensaio divulgado são contactados telefonicamente. Primeiramente, por uma questão de respeito, será dada prioridade no telefonema, a voluntários que tenham sido suplentes em ensaios anteriores, de modo que tenham uma nova oportunidade para participar num ensaio clínico. Os restantes contactos serão efetuados por ordem cronológica de demonstração de interesse.

Este contacto telefónico é guiado por um Memorando de Recrutamento. Este consiste num documento, elaborado por um CTA e aprovado pelo Investigador Principal, que tem como base as informações contidas no ICF e no CSP, descrevendo sucintamente o ensaio e contendo informações relevantes sobre alguns dos critérios de elegibilidade e restrições impostas aos potenciais participantes antes e durante o estudo. Através deste documento, durante o contacto telefónico com o potencial participante, é possível aferir se se trata de um candidato adequado ao ensaio relativamente a alguns dos critérios de elegibilidade e também em termos de disponibilidade.

Posteriormente, procede-se à marcação da consulta de *screening*, através de um ficheiro desenhado para esse propósito. Este consiste num documento suporte, utilizado para marcar consultas e facilitar a gestão do ensaio, permitindo uma melhor perceção do número de voluntários com consulta agendada e o resultado de cada *screening*. Considerando que o número de consultas de *screening* necessárias é planeado tendo em conta o número de participantes e suplentes necessários para o ensaio clínico e as taxas de *screening failures* e *quits* atuais, é de extrema importância que este documento esteja atualizado ao minuto, para que estas métricas sejam calculadas com exatidão.

No final de cada dia de recrutamento é enviado um *e-mail*, previamente preparado, a cada potencial participante agendado, com as informações fornecidas durante o telefonema e o horário da consulta.

9.4. GESTÃO DE SUPLENTES

Ainda antes da condução de um ensaio clínico, é necessário determinar o tamanho da amostra ideal do ensaio, com base no objetivo e desenho do estudo. Este passo é crítico, uma vez que o número de voluntários num ensaio clínico deve permitir atingir significância estatística para avaliar a hipótese do estudo com exatidão, evitando análises

erradas que levem à rejeição de um medicamento eficaz ou à aprovação de um medicamento ineficaz.⁴⁷

Neste sentido, de modo a garantir que o número de voluntários planeado é atingido, são sempre incluídos voluntários suplentes. A existência destes voluntários é crucial num ensaio clínico, dado que os sujeitos a serem admitidos podem ser excluídos no dia da admissão ao ensaio ou desistirem do mesmo. Tal situação, iria diminuir a população a ser testada e, quiçá, inviabilizar os resultados do ensaio, dado que o tamanho da amostra não iria de encontro com o expectável. Nestas situações, o voluntário suplente assume o papel fundamental de substituir estes sujeitos e participar no ensaio, garantindo que o objetivo do ensaio é cumprido.

Assim sendo, aquando do recrutamento, o CTA deve explicar ao voluntário como se processa a gestão dos participantes, informando-o de que a inclusão dos voluntários no ensaio é realizada por ordem sequencial de número de *screening* e que existe a possibilidade de ser suplente.

Apesar de existir uma compensação financeira associada a ser suplente e dos esforços dirigidos em transmitir ao sujeito a sua importância, é um verdadeiro desafio conseguir que um sujeito compareça à admissão de um ensaio na qualidade de suplente. É algo comum estes voluntários não comparecerem ao centro, o que, por vezes, resulta na não concretização do objetivo do ensaio relativamente ao tamanho da amostra.

10. Elaboração de Documentos para Submissão às Autoridades Competentes

10.1. CARTÃO DO PARTICIPANTE

Enquanto CTA focada nas atividades de recrutamento e *screening*, o contacto com documentos para submissão foi limitado a documentos diretamente relacionados com os voluntários, nomeadamente, o cartão do participante.

O cartão do participante, frequentemente denominado de *subject card*, consiste num cartão, entregue aos participantes durante a consulta de *screening*. Este contém informações relevantes relativamente ao ensaio que são do interesse do próprio voluntário

e também de outros profissionais de saúde que acompanhem o sujeito em questão. Deste modo, são incluídas informações tais como:

- Título do ensaio e nome do IMP;
- Contacto do Investigador Principal;
- Datas de internamentos e/ou ambulatórios;
- Restrições a cumprir relativamente a método contraceptivo, medicação, alimentação, etc.

Dado que se trata de um documento entregue aos voluntários, é, primeiramente, sujeito a um processo de avaliação e aprovação por parte da CEIC.

Na globalidade do processo, o CTA é responsável por desenvolver o cartão, conforme as informações presentes no ICF e no CSP do ensaio em questão. Sendo um documento de relevância, o *subject card* passa por um processo de Controlo de Qualidade (QC). Este processo, é realizado por outro CTA, que não aquele que elaborou o documento inicialmente, e visa verificar a exatidão das informações neste presente. Posteriormente, o documento é disponibilizado aos *Regulatory Affairs & Pharmacovigilance* de modo que possam proceder à submissão do documento às Autoridades Competentes.

10.2. DIVULGAÇÃO - NOVAS ALTERNATIVAS

Os ensaios clínicos desenvolvidos pela unidade Phase I da BlueClinical são apenas divulgados por meios previamente aprovados pela CEIC. Tal como mencionado anteriormente, esta divulgação é efetuada através de um *e-mail* que é enviado a indivíduos previamente inscritos na BD.

Durante o estágio curricular, existiu a oportunidade de desenvolver uma forma alternativa de divulgação. A equipa de CTM dedicada às etapas de recrutamento e *screenings* foi responsável por elaborar um documento com propostas de divulgação de um ensaio em particular em redes sociais, nomeadamente o LinkedIn, para submissão à CEIC. Este documento foi, primeiramente, apresentado à Diretora de Operações da *BlueClinical*, para que fosse aprovado pela mesma e, posteriormente, foi submetido à CEIC pela equipa

de *Regulatory Affairs & Pharmacovigilance*. Este formato de divulgação foi algo inovador na BlueClinical Phase I e serviu como uma experiência para averiguar a exequibilidade deste método e a possibilidade de posteriormente ser implementado em todos os ensaios realizados.

As propostas de divulgação foram aceites pela CEIC. Este acontecimento significa que possivelmente, no futuro, irá existir uma revolução nos métodos de divulgação da BlueClinical Phase I. O modo de divulgação até aqui utilizado limitava o número de indivíduos conhecedores da atividade da Blueclinical Phase I. A aprovação de novos métodos de divulgação aumenta o alcance da unidade dado que será possível chegar a indivíduos não inscritos na BD. Adicionalmente, tal poderá surtir um efeito positivo no país em geral, considerando que, deste modo, será possível aumentar o conhecimento da população sobre ensaios clínicos, algo que foi apontado como uma fraqueza no ponto **5.1**.

11. Triagem de Participantes

11.1. PLANOS DE TRABALHO

Antes dos procedimentos de *screening* iniciarem, é necessário desenvolver planos de trabalho, comumente designados de *work plan*. Estes consistem em documentos que descrevem, sucintamente, os procedimentos relativos ao *screening*, fornecendo detalhes relevantes para a condução da triagem em conformidade com os procedimentos definidos no protocolo. Estes servem de orientação das equipas envolvidas nos procedimentos de *screening* (CTM, enfermagem, laboratório e médicos). Para cada uma destas, é personalizado um plano de trabalho de acordo com as funções a desempenhar. O objetivo final é agilizar todo o processo de *screening*, garantindo que os procedimentos são realizados com sucesso.

Num plano de trabalho, é possível encontrar:

- Procedimentos a realizar;
- Cronologia dos procedimentos;
- Atribuição de responsabilidade de cada tarefa a uma equipa em particular;

- Valores de referência de acordo com o protocolo ou, em casos de ausência de especificações no protocolo, de acordo com os SOP's da BlueClinical;
- Outras especificações relevantes a cada ensaio em particular.

Considerando que um erro neste documento pode resultar num desvio ao protocolo, após a elaboração destes documentos, é realizado QC.

11.2. CONSULTAS DE SCREENING

A triagem de participantes, ou *screening*, é o processo no qual o médico investigador avalia se o indivíduo está apto a participar no ensaio clínico através da verificação de certos critérios de elegibilidade específicos para cada estudo. Neste processo, o CTA é responsável por preparar a consulta e orientar o voluntário durante os procedimentos a seguir descritos.

Dada a natureza invasiva e complexa de um ensaio clínico, existem várias questões éticas associadas a esta atividade, nomeadamente no seguimento de procedimentos desumanos realizados em épocas anteriores, como por exemplo, durante a Segunda Guerra Mundial. Assim sendo, para ingressar num ensaio clínico, todos os indivíduos devem ser capazes de compreender todo o processo envolvido e devem tomar uma decisão informada, livre e consciente. Em ensaios realizados em populações vulneráveis, ou seja, indivíduos que não são passíveis de fornecer consentimento próprio, este é obtido por parte de um representante legal. Contudo, os ensaios realizados na BlueClinical Phase I durante o estágio curricular, exigiam sempre que o voluntário fosse capaz de dar consentimento por si próprio.

Neste seguimento, aquando da chegada do voluntário à unidade e antes da realização de qualquer procedimento, é entregue a cada indivíduo um ICF relativo ao ensaio. Este documento, que pode ser considerado um dos documentos mais importantes do estudo, contém de forma detalhada a explicação do ensaio clínico incluindo o seu objetivo, procedimentos, cronologia, possíveis riscos, compensação, contactos do Investigador Principal, informações sobre proteção de dados, entre outras. Juntamente com o ICF relativo ao ensaio, podem ser entregues emendas ou ICF's adicionais. Durante o estágio curricular, dada a situação pandémica que decorria, todos os ensaios possuíam um ICF

relativo ao teste de diagnóstico de SARS-CoV-2, dado que os voluntários que cumprissem os critérios de elegibilidade deveriam realizar este teste anteriormente à admissão ao ensaio e obter um resultado negativo. O agendamento deste teste seria realizado pelo CTA, assim que o voluntário fosse confirmado como elegível para participar no ensaio.

Dada a complexidade destes documentos, cada sujeito deve ter a oportunidade de os ler e compreender na íntegra. Assim sendo, cada voluntário dispõe de 30 minutos, no mínimo, para este efeito. Após os 30 minutos de leitura mínima obrigatória, o voluntário pode requerer tempo adicional para leitura ou até mesmo abandonar as instalações com o ICF, de modo a ter a possibilidade de refletir e ponderar a sua participação.

Posteriormente, é responsabilidade do médico investigador esclarecer o sujeito relativamente ao ensaio, dando-lhe a oportunidade de expor as suas dúvidas e preocupações, e presenciar a assinatura do ICF. A assinatura deste documento representa a decisão tomada de modo livre e consciente por parte do voluntário em participar no ensaio clínico após ter sido informado e esclarecido relativamente ao mesmo e a tudo aquilo que lhe está associado.

Após a assinatura, o CTA responsável deverá efetuar uma verificação do ICF conferindo os seguintes pontos:

- Verificar que a versão do ICF é a que se encontra em vigor;
- Verificar que as assinaturas possuem caligrafia legível e semelhante de modo a ser possível confirmar que se trata do mesmo sujeito. Ademais, é necessário cruzar a assinatura presente no controlo de acessos, assinado pelo potencial participante aquando da sua chegada à unidade, com as assinaturas dos ICF, dado que estas também devem ser semelhantes entre si. Verificar também a assinatura do médico investigador;
- Confirmar a data e hora de assinatura. Deve ser verificado que efetivamente foram cumpridos os 30 minutos de leitura obrigatória através da comparação entre a hora de entrada presente no controlo de acessos e a hora de assinatura;

- Confirmar que o número de screening foi atribuído corretamente, de modo sequencial, exclusivo a cada voluntário e de acordo com as especificações requeridas pelo estudo.

Caso algum dos pontos supracitados não estiver em conformidade, é necessário realizar as alterações e correções necessárias.

O potencial participante deve ficar na posse de um exemplar do ICF assinado e datado e outro deve ser arquivado pelo CTA. Após a assinatura devida, a restante consulta é da responsabilidade da equipa clínica e o médico investigador poderá seguir para os procedimentos clínicos. De modo a averiguar a elegibilidade do voluntário serão realizados os seguintes procedimentos: recolha de dados demográficos e história médica e familiar, incluindo medicação prévia e concomitante; medição de sinais vitais; realização de exame físico; análises sanguíneas; realização de um teste rápido de deteção de drogas e ECG.

11.2.1. CONSULTAS DE RE-SCREENING

Consultas de *re-screening*, tal como o nome indica, consistem na repetição de todo o procedimento de *screening*. Aquando do estágio curricular, esta situação verificou-se em dois tipos de situações.

1. Cada ensaio tem um período de *screening* definido por protocolo. Deste modo, cada consulta de *screening* tem uma certa validade, que, após expirar, invalida a consulta realizada pelo voluntário. Em casos de adiamento do ensaio, por motivos diversos, esta janela temporal pode ser ultrapassada e qualquer consulta realizada fica sem efeito. Neste sentido, foi dada a oportunidade aos voluntários de voltarem a realizar a consulta para ingressar no ensaio.

2. Adicionalmente, foram realizadas novas consultas de *screening* em voluntários excluídos de um ensaio, após ter se verificado que não cumpriam os critérios de elegibilidade por motivos que eram considerados temporais. Estas situações foram avaliadas e validadas pelo Investigador Principal do ensaio.

Nestes casos, o processo de *re-screening*, ocorre de modo semelhante ao primeiro *screening*, excetuando nos seguintes pontos:

- **Tempo de leitura:** É necessário que o voluntário volte a assinar o ICF, no entanto, este já não é obrigado a realizar a leitura durante pelo menos 30 minutos, visto que já o fez previamente.
- **Atribuição do número de *screening*:** Este deve corresponder ao número atribuído inicialmente, seguido de "-X", sendo X correspondente ao número do re-*screening*, ou seja "-1", "-2", etc.

11.3. COMUNICAÇÃO DO RESULTADO E ENVIO DE BOLETINS ANALÍTICOS

Após um médico investigador confirmar a elegibilidade ou não de cada potencial participante, é necessário comunicar esta decisão ao sujeito em questão. Em situações em que o voluntário é considerado um *screening failure*, ou seja, o voluntário não cumpre com todos os critérios de elegibilidade, este contacto é efetuado pelo médico investigador de modo a esclarecer a cada sujeito as questões que os levaram a ser excluídos. Caso o sujeito cumpra todos os critérios, o contacto de elegibilidade é feito por um CTA e o voluntário poderá participar no ensaio clínico.

Por vezes, existe a necessidade de repetição de um ou mais parâmetros das análises de segurança, ou, não tão frequentemente, repetir medições de sinais vitais ou o ECG. Estas situações ocorrem geralmente quando um médico investigador identifica um parâmetro com relevância desconhecida e pretende investigar o mesmo. Nestas situações, a equipa médica estabelece o contacto com o voluntário para o informar da necessidade destas repetições para prosseguir no estudo. O CTA é responsável por informar todas as equipas impactadas pela realização de procedimentos adicionais para que estas os possam preparar. Neste caso, o resultado da consulta de *screening* fica pendente até que o médico investigador possa avaliar as novas análises de segurança, sinais vitais ou ECG. Os resultados de cada consulta de *screening* são registados no documento mencionado em **9.3**.

É também aquando do contacto de elegibilidade que os voluntários considerados suplentes são informados de tal. Caso eventualmente haja alteração do estado de suplente antes da admissão, essa modificação deve ser comunicada ao voluntário.

No final de cada ensaio é enviado, via *e-mail*, a todos os voluntários, os boletins correspondentes aos resultados das suas análises clínicas. Estas fazem-se acompanhar dos

valores de referência aprovados para o ensaio de modo a facilitar a interpretação por parte do participante.

Na eventualidade da existência de resultados sensíveis ou achados incidentais, caso o médico investigador considere oportuno, será enviada, juntamente com os boletins analíticos, uma carta dirigida ao médico de família/médico assistente do voluntário, para que possa existir um acompanhamento do sujeito. Em situações de achados incidentais, o médico investigador deverá ter em consideração se, aquando da assinatura do ICF, o participante autorizou que o próprio e/ou o seu médico de família/médico assistente sejam informados do achado. Considere-se achado incidental todos os resultados encontrados que não estão correlacionados com o objetivo do estudo. Note-se que, em casos de existência de comunicações com o médico de família/médico assistente, estas são arquivadas no servidor da BlueClinical.

11.4. STUDY SUMMARY PLAN

Ao longo do processo de recrutamento e *screening*, é necessário conhecer a situação do recrutamento e dos resultados das consultas de *screening* em termos de voluntários aptos para participar no ensaio, de modo que possa haver os ajustes necessários para atingir os objetivos definidos. Adicionalmente, é necessário manter atualizadas as equipas de CTM, *Clinical Project Management*, o Investigador Principal e o promotor do ensaio clínico em questão.

Na sequência destas necessidades, é elaborado diariamente, por um CTA, um balanço das atividades de recrutamento e *screening*, que contém informações relativamente ao número de:

- Voluntários a randomizar;
- Voluntários elegíveis;
- *Screening failures*;
- Voluntários possivelmente elegíveis. Entenda-se como possivelmente elegíveis, voluntários para os quais ainda não há uma decisão por parte da equipa médica;

- Voluntários que tenham sido considerados *quit*, fazendo distinção daqueles considerados *quit after reading the ICF*;
- Totalidade de consultas de *screening* agendadas.

12. Documentos Fonte e *Case Report Form*

São denominados de Documentos Fonte, ou *Source Documents* (SD), todos os documentos, assim como as suas cópias certificadas, que possuem os dados e registos originais de cada voluntário. Entenda-se por cópias certificadas, documentos idênticos ao documento original em termos de contexto, conteúdo e estrutura. Estas são verificadas, assinadas e datadas de modo a comprovar a sua fidelidade ao original, sendo que, deste modo, podem substituir o documento original caso seja necessário.^{5,48}

As informações contidas nos SD devem permitir reconstruir todo o percurso de cada voluntário em cada momento do ensaio clínico. Deste modo, todas as informações relevantes recolhidas nos procedimentos do ensaio (consulta de *screening*, internamentos, etc.) devem ser registadas nestes documentos, dado que, tal como é comumente proferido no mundo dos ensaios clínicos, o que não está documentado não aconteceu. Além disso, todas as decisões tomadas em volta de cada sujeito devem ser coerentes com os dados até aí recolhidos, de modo que seja possível entender a história de cada voluntário, incluindo o racional para a elegibilidade ou não do sujeito.

Na BlueClinical, os SD utilizados são em formato papel e cada voluntário tem o seu próprio *dossier*, no qual, durante o ensaio, são armazenados todos os documentos contendo todas as informações do voluntário (dados demográficos e registos médicos, análises de segurança, comunicações relevantes, etc.).

A estrutura e conteúdo destes documentos são adaptadas a cada ensaio clínico, no entanto existem documentos que são transversais a todos os ensaios, como por exemplo:

- Formulário de dados demográficos e informação geral;
- Formulário de história médica;
- Formulário de sinais vitais e exame físico;

- Registo de dados antropométricos, análises de segurança e ECG;
- Formulário de critérios de elegibilidade;
- Formulário de descontinuação;
- Registo de ocorrências clínicas;
- Registo de eventos adversos;
- Registo de medicação prévia e concomitante;
- Registo de sinais vitais, análises de segurança e ECG adicionais;
- Registo de contactos com o participante;
- Formulário de avaliação de análises de segurança e ECG;
- Questionário de admissão do internamento;
- Formulário de alta do internamento;
- Registo de administração do medicamento;
- Formulário de visitas de ambulatório.

Os SD devem ser preenchidos de acordo com as normas impostas pela ICH-GCP E6 (R2). Isto é, os dados devem ser:

- **Atribuíveis.** A pessoa responsável pela recolha da informação em questão deve ser identificável.
- **Legíveis.** A escrita dos registos deve ser compreensível, de modo que qualquer outro indivíduo consiga compreender os dados.
- **Contemporâneos.** Os dados devem ser registados em tempo real e a data de assinatura deve refleti-lo.

- **Originais.** O SD deve ser o local primário onde os dados em questão podem ser encontrados.
- **Exatos e completos.** Os registos efetuados devem corresponder à realidade e descrever com precisão o evento.⁵

Em vários pontos do ensaio, os SD passam pela equipa de CTM para que a mesma possa proceder à verificação destes documentos. Na qualidade de CTA focada nas atividades de recrutamento e *screening*, a verificação efetuada, geralmente diz respeito aos documentos recolhidos durante a triagem. Nesta verificação, devem ser detetados quaisquer tipos de erros cometidos (erros de transcrição, erros de mau preenchimento, erros de cálculo, erros de avaliação, etc.), não conformidades com algum dos requisitos ICH-GCP supracitados ou qualquer outro tipo de incongruências. Estas inconformidades devem ser, juntamente da pessoa responsável pelo registo inicial, corrigidas de acordo com a ICH-GCP. Isto é, o registo original deve ser traçado, mas nunca ocultado; a alteração efetuada deve ser datada e assinada; e, quando aplicável, deve ser fornecida uma explicação para a necessidade de uma correção.⁵

Todos os dados e registos recolhidos são, posteriormente, transcritos para um CRF. Este consiste numa ferramenta, em papel ou eletrónica, projetada para alocar informações sobre cada sujeito do ensaio, incluindo *screening failures*. A sua finalidade primária é manter o promotor, que geralmente é internacional, atualizado sobre o estado dos voluntários no decorrer do ensaio. A BlueClinical, por norma, utiliza CRF eletrónicos (eCRF). Estes são desenhados à imagem de cada ensaio pela equipa de *Clinical Data Management* (CDM).

Os dados inseridos no eCRF devem ser consistentes com os dados presentes nos SD. Deste modo, posteriormente à inserção dos dados, é realizado QC de todas as entradas no eCRF de modo a garantir a correta introdução dos dados e a consistência requerida. É de realçar que todos os intervenientes no processo de inserção de dados no eCRF e respetivo QC tiveram previamente formação relativa à utilização do eCRF.

O processo de transcrição de dados para o eCRF em si também constitui um processo de verificação. Ocasionalmente são encontrados erros nos SD aquando desta tarefa e estes devem ser corrigidos através da mesma metodologia descrita anteriormente.

No decorrer do preenchimento do eCRF, é comum o surgimento de *queries*. Estas consistem em questões, levantadas automaticamente pelo sistema ou por terceiros (por exemplo promotor, equipa de CDM, etc.), resultantes de uma inconformidade nos dados inseridos. As *queries* geradas automaticamente geralmente dizem respeito a campos não preenchidos, valores fora dos valores de referência, informações que não seguem o modelo estabelecido, etc., e podem ser resolvidas imediatamente através da sua correção e respetiva justificação. As *queries* que exigem uma resposta ao promotor são geridas pelo *Clinical Trial Coordinator* (CTC) do ensaio em questão. O mesmo deve agilizar as correções das *queries* levantadas e justificar as mesmas junto do promotor. À semelhança dos SD, todas as alterações realizadas no eCRF ou correções realizadas no âmbito de uma *query*, devem ser realizadas pela pessoa que inseriu os dados inicialmente.

Na BlueClinical, a inserção de dados no eCRF é realizada diariamente por CTA's focados em atividades pós-recrutamento e *screening*. Nesse sentido, esta atividade foi elaborada apenas esporadicamente. Por outro lado, a verificação dos SD relativamente à consulta de *screening* foi uma das atividades com maior dispêndio de tempo.

Concluindo, é importante reter que:

- Todos os dados recolhidos desde a assinatura do ICF até ao Fim-de-Estudo (FDE), incluindo possíveis follow-ups pós FDE, devem ser registados nos SD.
- É fundamental que as informações presentes nos SD e no eCRF sejam consistentes, garantindo que contam a mesma história.
- Os registos no eCRF devem ser o mais completos e exatos possível, considerando que se trata de um canal de comunicação fundamental com o promotor que, deste modo, consegue acompanhar o desenrolar do ensaio à distância.
- Ademais, estas informações têm a finalidade de contribuir para o *Clinical Study Report* (CSR).

13. Compensação Financeira

Tal como mencionado anteriormente em 4.2, os voluntários de ensaios de fase I não possuem nenhum benefício terapêutico oferecido pelo IMP e, portanto, a sua grande

motivação está geralmente relacionada com a compensação financeira oferecida como forma de cobrir todas as despesas que os mesmos tiveram com o ensaio clínico, possíveis danos e como um reconhecimento da sua contribuição para a ciência.

Esta compensação varia consoante o ensaio e aquilo que o mesmo requer, nomeadamente a nível do número de deslocações à unidade. No entanto, é de notar que este valor está sempre em concordância com os requisitos da comissão de ética nacional, a CEIC.

Segundo a metodologia aplicada pela BlueClinical, após a aprovação de um ensaio clínico, a equipa de CTM requisita a um responsável financeiro a disponibilização de uma tabela de compensação. Esta ferramenta consiste num ficheiro elaborado com base nas especificações da compensação de cada ensaio. Isto é, baseando-se na remuneração específica de cada ensaio e no número de visitas que cada participante efetivamente efetuou, o ficheiro calcula a compensação que cada participante deve receber.

Para este efeito, neste mesmo documento, é necessário inserir os dados pessoais de cada voluntário relativos à compensação. Estes são recolhidos em formato eletrónico ou em papel. Durante a transcrição de dados para o ficheiro, o CTA responsável por esta tarefa deverá averiguar se os dados são coerentes. Caso seja detetada alguma irregularidade nos dados, esta informação deverá ser confirmada com o voluntário.

Por se tratarem de dados sensíveis, após a transcrição dos mesmos é necessário realizar QC, de modo a garantir exatidão na execução desta tarefa. Após o término do QC será requisitado ao responsável financeiro que envie aos voluntários instruções relativas à emissão de documentos para fins contabilísticos (fatura-recibo ou ato-isolado), de modo que o restante processo de pagamento se possa desenvolver. No caso de existirem exceções à normal remuneração dos voluntários, estas devem ser aprovadas pela Diretora de Operações da BlueClinical antes do pedido de envio de instruções. Estas exceções podem resultar de várias situações, entre as quais as mais frequentes são: desistência do ensaio, exclusão por incumprimento dos deveres do participante ou por decisão do Investigador Principal, visitas extra à unidade, etc. Doravante, o restante processo não é da responsabilidade da equipa de CTM.

14. Ensaio em Populações Especiais

Durante o estágio curricular ocorreram alguns ensaios clínicos de fase I realizados em populações especiais, nomeadamente voluntários com insuficiência hepática ou renal. À semelhança dos ensaios em indivíduos saudáveis, estes voluntários também não retiravam nenhum benefício terapêutico da sua participação, dado que o IMP nunca se direcionava à sua condição, pelo que, também lhes é atribuída uma compensação financeira. Tal como mencionado no ponto 2, o objetivo destes ensaios é compreender a forma como o organismo reage ao medicamento em condições que alteram a normal farmacocinética, com a finalidade de comercializar o medicamento com as recomendações apropriadas a indivíduos que possuem estas condições.

Apesar de ensaios desta categoria terem sido escassos, foi possível denotar algumas diferenças entre estes e ensaios de fase I em indivíduos saudáveis. O ponto que mais impacta a equipa de CTM focada nas atividades de recrutamento e *screening* diz respeito ao processo de recrutamento. Contrariamente ao recrutamento em voluntários saudáveis que, tal como descrito em 9.1 é considerado passivo, aquando de um ensaio realizado em populações especiais, o recrutamento é considerado ativo. Deste modo, a equipa da BlueClinical, conjuntamente com médicos de outros hospitais parceiros, procuram ativamente doentes que se enquadram no perfil desejado para o ensaio. Este processo de referenciação tende a ser mais moroso relativamente a ensaios em voluntários saudáveis dado que é difícil encontrar voluntários que cumpram todos os critérios requeridos pelo ensaio. Adicionalmente, é comum o receio por parte dos médicos referenciadores, dos próprios doentes e seus familiares, em integrar um ensaio que, sendo certo que não lhes acrescenta nenhum benefício, pode interferir com a sua patologia pré-existente de forma negativa.

Um outro procedimento onde também se nota alguma diferença, é aquando da consulta de *screening*. Naquilo que diz respeito a ensaios em indivíduos saudáveis, o voluntário lê o ICF sempre de forma autónoma. Por outro lado, em ensaios que envolvam indivíduos doentes, o CTA deve acompanhar a leitura do ICF. Este procedimento é uma forma de tornar o processo mais acolhedor, demonstrando uma presença constante que tem o propósito de esclarecer eventuais dúvidas a nível operacional que surjam no processo de leitura.

Por fim, outra diferença sentida diz respeito à dinâmica do recrutamento em si. Enquanto num ensaio em indivíduos saudáveis é extremamente comum serem randomizados dezenas de voluntários em simultâneo, em populações especiais estes voluntários são mais escassos, pelo que apenas alguns ingressam no ensaio clínico e, geralmente, em momentos diferentes. Apesar de estar relacionado com a dificuldade de encontrar estes voluntários e com os receios supramencionados, poderá estar também relacionado com o empenho da equipa de investigação. Isto é, toda a equipa envolvida no processo de recrutamento e *screening* de voluntários saudáveis pertence à BlueClinical e, deste modo, tem um objetivo em comum e deseja efetivamente o sucesso do ensaio. Por outro lado, os voluntários de ensaios em populações especiais são provenientes de referências realizadas por médicos externos à BlueClinical que, obviamente, não terão a mesma motivação e por isso não existirá o mesmo empenho e dedicação.

15. Qualidade em Saúde

Todos os departamentos da BlueClinical trabalham em estreita colaboração com o departamento de qualidade de modo a garantir uma melhoria contínua de todos os processos. Deste modo, foram pontualmente realizadas algumas atividades relacionadas com a área de gestão da qualidade.

15.1. INCIDENT FORMS

Quando ocorrem situações de desvios ao protocolo ou a SOP's é necessário compreender de forma exaustiva o acontecimento. Assim sendo, são elaborados relatórios de incidente, comumente designados de *incident forms*. Estes visam documentar o acontecimento, explicando-o detalhadamente e explorando a origem do mesmo. Adicionalmente, são registadas todas as medidas corretivas tomadas para resolver a situação e as medidas preventivas que irão ser adotadas de modo a evitar que o mesmo erro volte a ser cometido.

Incident forms são, geralmente, elaborados por um colaborador da equipa de onde surgiu o erro, pelo que, ao longo do estágio curricular, tive a oportunidade de desenvolver alguns *incident forms*.

15.2. QUESTIONÁRIOS DE SATISFAÇÃO

Os questionários de satisfação visam solicitar a opinião dos voluntários relativamente à sua experiência com a BlueClinical, os seus colaboradores e os procedimentos em si, surgindo como uma oportunidade de detetar pontos de melhoria. Estes são elaborados pela equipa de Gestão da Qualidade e é responsabilidade do CTA fazer os mesmos chegarem aos voluntários, quer seja pessoalmente (caso o voluntário esteja efetivamente a participar no ensaio clínico) ou via *e-mail* (caso o voluntário seja *screening failure* ou não tenha sido randomizado por outro motivo, como por exemplo, ser suplente). De notar que estes questionários são anónimos.

16. Discussão

No mundo da investigação clínica, os ensaios clínicos constituem os estudos mais complexos e desafiantes. Nesse sentido, todo o processo que envolve um ensaio clínico é minuciosamente controlado e extremamente organizado para não incorrer em erros graves e, caso estes surjam, ser possível agir rapidamente. Através do presente relatório, é possível depreender a importância de ensaios clínicos de fase I para o desenvolvimento de um medicamento, assim como a sua complexidade. É ainda perceptível, a fascinante estrutura que faz mover estes ensaios e a minuciosidade das tarefas exigidas para que seja garantida a segurança dos voluntários e, em simultâneo, resultados robustos. Contudo, existe ainda bastante espaço para evolução nesta área, nomeadamente em Portugal, que constitui um dos países da Europa com menor número de ensaios a ocorrer. Considerando os benefícios que retornam do investimento nesta área, é possível considerar estes ensaios um investimento cativante e importante. Assim sendo, seria importante, para a ciência e para o próprio país, evoluir nesta área.

Os voluntários podem ser considerados a peça fundamental para o sucesso dos ensaios. Por envolver a participação do Homem e potencialmente expô-lo a certos riscos, esta área suscita bastantes questões éticas. Aquelas maioritariamente exploradas neste relatório, dizem respeito à atribuição de compensação e de uma possível exploração de populações vulneráveis. Assim sendo, tal como mencionado anteriormente, seria importante a realização de estudos que aprofundem as motivações dos voluntários de fase I e o seu perfil sociodemográfico, na tentativa de combater estas questões éticas.

Os conhecimentos adquiridos durante o MEGIC foram fundamentais para obter bases sobre ensaios clínicos e todas as áreas nestes envolvidas. Através do estágio curricular foi possível solidificar estes conhecimentos e colocar em prática toda a teoria adquirida ao longo de todos os anos de ensino, compreendendo melhor o papel da equipa de coordenação de ensaios clínicos. O diferencial relativo a este estágio curricular foi o facto de ter ocorrido numa unidade exclusiva a ensaios de fase I. Através do conhecimento teórico adquirido durante o MEGIC, é possível afirmar que a coordenação de ensaios clínicos de fase I e as restantes fases possuem diferenças significativas. Este acontecimento foi positivo dado que permitiu ter uma visão de várias frentes, ou seja, um conhecimento aprofundado e prático sobre ensaios de fase I e a sua condução, e um conhecimento geral e teórico sobre ensaios de fases subsequentes.

O estágio ocorreu entre setembro de 2022 e junho de 2023, perfazendo um total de 1234 horas e 30 minutos. A maioria deste tempo foi dispensado em tarefas de verificação de SD e ICF, atualização da BD/gestão de participantes, consultas de *screening*, recrutamento e gestão da compensação financeira. Contudo, existiram inúmeras outras tarefas que também ocuparam uma quantidade razoável de tempo (**Anexo C**). As atividades que empregaram um maior número de horas correspondem a tarefas mais longas e que exigem, por vezes, dias inteiros para serem concluídas. Adicionalmente, a quantidade de tempo despendido em cada atividade variava consoante as épocas, as necessidades da equipa e as estratégias de organização adotadas dentro da equipa. Isto é, existiram meses onde existiu um maior foco em atividades de verificação de SD e ICF, outros meses onde a prioridade era a atualização da BD, etc. De realçar que os tempos registados correspondem a estimativas retiradas do registo de horas da BlueClinical. Considerando a quantidade de tarefas existentes no dia-a-dia, é impossível fazer um registo exato, no entanto, esta constitui uma representação bem aproximada da realidade do estágio curricular.

Durante o estágio curricular, foi possível ter uma melhor perceção da estrutura montada por detrás de um ensaio clínico, destacando a organização e o planeamento ao milímetro de cada passo dado dentro do ensaio e o excelente fluxo de comunicação sem o qual, certamente, o ensaio não seguiria o seu rumo. Dentro das equipas que contribuem para o bom funcionamento desta estrutura, é fundamental reconhecer a importância da equipa de CTM que alimenta cada ensaio e contribui para o seu progresso.

Ao longo do decorrer do estágio, através da aquisição constante de conhecimentos relativamente ao funcionamento da unidade e dos ensaios em si, foi sentida uma grande evolução em termos de confiança e independência nas tarefas executadas. Terminado o estágio curricular, é possível afirmar que, de momento, as tarefas descritas ao longo do presente relatório são realizadas com autonomia e responsabilidade.

Na qualidade de alguém que observa todos os procedimentos pela primeira vez, é natural que surjam questões relativamente ao porquê de determinada tarefa ser feita de certo modo. Nesse seguimento, um dos pontos mais positivos identificados foi a facilidade de adaptação e a receção de críticas por parte da equipa. Ao longo do estágio, senti que todas as sugestões transmitidas foram bem aceites e algumas, inclusive, implementadas, nomeadamente a nível de tarefas administrativas do dia-a-dia, otimização da BD, soluções para obstáculos e a nível de divulgação no *website*.

Tal como em todas as situações de aprendizagem, existiram erros cometidos que serviram, certamente, como uma oportunidade de crescimento. Foi positivo testemunhar o modo como a equipa funcionava face a um erro, sempre no sentido de encontrar soluções para corrigir, prevenir e melhorar. Pessoalmente, cada erro servia como uma oportunidade de introspeção relativamente à tarefa de modo a entender o que o originou com o objetivo de o evitar.

Relativamente às *soft skills*, os objetivos apontados para o estágio foram alcançados com sucesso, nomeadamente no que diz respeito à comunicação. Além da comunicação com vários colaboradores da BlueClinical, enquanto membro de uma equipa que lida diariamente com voluntários, foi necessário desenvolver o modo de comunicação, nomeadamente em relação à confiança nas informações transmitidas. Considerando o contexto, este ponto era fundamental de modo a transmitir uma sensação de segurança aos voluntários. Relativamente à experiência adquirida com os próprios voluntários, sendo ensaios em fase I, foi gratificante ver a quantidade de pessoas que se voluntariam em ensaios clínicos. Independentemente das motivações por trás da participação de cada voluntário, este ato constitui um enorme contributo para a ciência, medicina e para a vida de milhares de doentes.

Em suma, os objetivos apontados para o estágio, a nível de *soft skills* e de tarefas propostas, foram alcançados com sucesso. Contudo, até à data, não foi possível participar em visitas de exequibilidade, início e encerramento, assim como em reuniões com o promotor, considerando que não pertencem ao leque de tarefas de um CTA, mas sim de um CTC. Adicionalmente, até ao término do estágio curricular não surgiu a oportunidade de realizar a gestão do ISF, dado que também não pertence às tarefas realizadas por CTA's alocados às atividades de recrutamento e *screening*.

Se por um lado o MEGIC constituiu uma fonte de aprendizagem muito importante, o estágio curricular, por sua vez, permitiu colocar estes conhecimentos em prática e aprofundá-los, tornando-me numa melhor profissional e permitindo obter a oportunidade de permanecer na BlueClinical Phase I após o término do estágio curricular.

17. Conclusão

Em conclusão, o estágio curricular constituiu uma experiência enriquecedora e uma oportunidade de crescer no meio profissional através do desenvolvimento de competências pessoais e profissionais. Os conteúdos adquiridos durante o MEGIC foram, indubitavelmente, valiosos para compreender a teoria e as bases da coordenação de ensaios clínicos.

O presente relatório revelou ser uma forma de refletir sobre a experiência vivida durante o estágio curricular, sendo possível concluir que o mesmo foi uma experiência bem-sucedida. Adicionalmente, foi possível observar que os conteúdos abordados no Capítulo I estão de acordo com a realidade experienciada nos ensaios clínicos de fase I presenciados aquando do estágio curricular, nomeadamente no que diz respeito ao perfil de um voluntário saudável e respetivas motivações.

Finalizando o presente relatório, considero que o estágio curricular ultrapassou as expectativas e permitiu fechar o 2º ciclo de estudos de forma positiva.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Constitution of the World Health Organization [Internet]. [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.who.int/about/governance/constitution>
2. Thomson WAR, Underwood EA, Richardson RG, Guthrie DJ, Rhodes P. History of medicine. Encyclopedia Britannica [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.britannica.com/science/history-of-medicine>
3. Robertson D, Williams GHM. Clinical and Translational Science: Principles of Human Research. Academic Press; 2009.
4. These MS. Lessons in biostatistics : Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Medica*. 2014;24(2):199–210.
5. European Medicines Agency. ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>
6. Highleyman L. Understanding Clinical Studies. In: *A Guide to Clinical Trials*. 2010.
7. Curtin LJ. The Johns Hopkins Nursing Evidence-Based Practice Model and Guidelines. 2nd ed. Vol. 39, *The Journal of Continuing Education in Nursing*. 2008. 432 p.
8. Sedgwick P. Phases of clinical trials. *BMJ*. 2011;343(7825):1–2.
9. European Medicines Agency. ICH E8 General considerations for clinical studies - Scientific guideline [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies-scientific-guideline>
10. Shegokar R. Preclinical testing—Understanding the basics first [Internet]. *Drug Delivery Aspects: Volume 4: Expectations and Realities of Multifunctional Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc.; 2020. 19–32 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-821222-6.00002-6>
11. Pawlik TM, Sosa JA. Clinical trials. *Success in Academic Surgery*. 2020.
12. Salvatierra A, Lioba I, Pérez M, Mateus J, Grau S, Aldea-Perona A. Healthy volunteer profile: Levels of anxiety, depression, socioeconomic aspects and candidates' motivations of participation in phase I clinical trials. *Ansiedad y Estrés* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anyes.2020.03.003>
13. Worldwide Clinical Trials. The Phase I Choice: Patients, Normal Healthy Volunteers, or Both? [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.worldwide.com/blog/2020/10/the-phase-i-choice-patients-normal->

healthy-volunteers-or-both/

14. Eisenhauer EA, Twelves C, Buyse ME, Eisenhauer EA. Phase I Cancer Clinical Trials: A Practical Guide. 2nd ed. Oxford University Press; 2015.
15. FDA. Step 3: Clinical Research [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
16. Agency EM. Bioavailability [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/bioavailability>
17. European Medicines Agency. Bioequivalence [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/bioequivalence>
18. INFARMED. Avaliação Biodisponibilidade/Bioequivalência [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/conducao_medicamentos?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%252Fasset_publisher%252Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%253
19. European Medicines Agency. Generic and hybrid applications [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-medicines/generic-hybrid-applications>
20. Gomes MJ, Ramos F. O Preço dos Medicamentos Genéricos em Portugal (2011-2012): Estado, Cidadão e Farmácia. *Acta Farm Port.* 2013;2:135–48.
21. Governo da República Portuguesa. Reforma da Política do Medicamento [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.historico.portugal.gov.pt/pt/o-governo/arquivo-historico/governos-constitucionais/gc19/os-temas/20150504-reformas-estruturais/medicamentos/medicamentos-1.aspx>
22. Ordem dos Farmacêuticos. 30 anos de medicamentos genéricos em Portugal. 2022 [cited 2023 Jul 3]; Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/30-anos-de-medicamentos-genericos-em-portugal/>
23. Diário de Notícias. Medicamentos genéricos pouparam mais de 225 M€ este ano ao Estado e famílias. 2022 [cited 2023 Jul 3]; Available from: <https://www.dn.pt/sociedade/medicamentos-genericos-pouparam-mais-de-225-m-este-ano-ao-estado-e-familias-15002672.html>
24. PwC, APIFARMA. Ensaio clínico em Portugal. 2019;
25. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
26. The World Bank. Population, total [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from:

- <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>
27. INFARMED. Statistics of Clinical Trials Assessed by Infarmed [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/human-medicines/statistics-of-clinical-trials-assessed-by-infarmed>
 28. CEIC. Sobre o pagamento a participantes em ensaios clínicos. 2011.
 29. CEIC. Considerações CEIC sobre a Divulgação de Ensaio Clínicos: Princípios Orientadores. 2019.
 30. Grady C, Bedarida G, Sinaii N, Gregorio MA, Emanuel EJ. Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research. *Clin Trials*. 2017;14(5):526–36.
 31. Kass NE, Myers R, Fuchs EJ, Carson KA, Flexner C. Balancing justice and autonomy in clinical research with healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(2):219–27.
 32. Kalbaugh CA, Kalbaugh JM, McManus L, Fisher JA. Healthy volunteers in US phase I clinical trials: Sociodemographic characteristics and participation over time. *PLoS One* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jul 3];16(9). Available from: </pmc/articles/PMC8423261/>
 33. Seo JH, Kim OJ, Yoo SH, Choi EK, Park JE. A Study on the Characteristics of Healthy Volunteers who Participate in Phase I Clinical Trials in Korea. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2022;17(1–2):193–212.
 34. Wang Z, Chen G, Liu X, Liu C, Song Q, Wang J. The motivations, barriers, and sociodemographic characteristics of healthy Chinese volunteers in phase I research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):557–68.
 35. Office of Minority Health. Black/African American [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://minorityhealth.hhs.gov/omh/browse.aspx?lvl=3&lvlid=61>
 36. The World Bank. Unemployment, total (% of total labor force) (modeled ILO estimate) | Data [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: https://data.worldbank.org/indicator/SL.UEM.TOTL.ZS?name_desc=false
 37. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report - Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. 1979;
 38. Pandya M, Desai C. Compensation in clinical research: The debate continues. *Perspect Clin Res*. 2013;4(1):70.
 39. Stunkel L, Grady C. More than the money: A review of the literature examining healthy volunteer motivations. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2011;32(3):342–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2010.12.003>

40. Kadam RA, Borde SU, Madas SA, Salvi SS, Limaye SS. Challenges in recruitment and retention of clinical trial subjects. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 3];7(3):137. Available from: [/pmc/articles/PMC4936073/](#)
41. Joshi V, Kulkarni AA. Public awareness of clinical trials: A qualitative pilot study in Pune. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 3];3(4):125. Available from: [/pmc/articles/PMC3530979/](#)
42. HealthTalk.org. Clinical Trials - Public awareness and involvement [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://healthtalk.org/clinical-trials/public-awareness-and-involvement>
43. CISCRP. Perceptions and Insights Study - General Perceptions Report. 2019;
44. Getz KA, Campo RA. Biobusiness Briefs - Trends in clinical trial design complexity. *Nat Publ Gr*. 2017;16(May):2017.
45. Anderson A, Borfitz D, Getz K. Global Public Attitudes about Clinical Research and Patient Experiences with Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2018;1(6):1–11.
46. BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde L. Manual da Qualidade. 2022.
47. Sakpal TV. Sample Size Estimation in Clinical Trial. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Jul 3];1(2):67. Available from: [/pmc/articles/PMC3148614/](#)
48. European Medicines Agency. Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file [Internet]. 2017. Available from: www.ema.europa.eu/contact

ANEXOS

ANEXO A – Resultado da pesquisa de ensaios clínicos de fase I ao redor do mundo no *website* ClinicalTrials.gov a 15 de maio de 2023.

ClinicalTrials.gov Search Results 05/15/2023

	Title	Status	Study Results	Characteristics
1	The Potential of Givinostat as DDI Victim in Co-administration P-gp Inhibitor (Part 2)	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
2	Study to Evaluate Electrocardiographic Effects of Therapeutic & Supratherapeutic Doses of Cytisinicline in Healthy Smokers	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
3	A Study to Investigate the Effect of Itraconazole on the Way the Body Absorbs, Distributes, and Gets Rid of ACT-1004-1239 Given as a Single Dose of 10 mg to Healthy Male Subjects	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
4	Perpetrator DDI Potential of Givinostat as Inhibitor and Inducer of CYP3A and P-gp Activity	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
5	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BAR 502 in Healthy Subjects	Not yet recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
6	Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of FBL-MTX	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
7	The Effect of Severe Kidney Impairment on Cenerimod Pharmacokinetics	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
8	Study in Healthy Subjects to Examine the Safety and Tolerability of ACT-1004-1239 Given as Multiple, Gradually Increasing Doses and to Examine the Effects of ACT-1004-1239 on the Body and the Way the Body Takes up, Distributes, and Gets Rid of ACT-1004-1239	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
9	A Single Dose-escalation Study of Cytisine in Adult Smokers	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
10	Variability of Sulfotransferase 1A1 Activity in Humans: an Approach to Improve Predictive Drug Response - Part I: Analysis of Intraindividual Variation in Healthy Adults	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
11	Effect of BIA 6-512 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics With a Single-dose of Levodopa/Benserazide 200/50 mg or With a Single-dose of Levodopa/Benserazide 200/50 mg Plus a Single-dose of Nebicapone 150 mg	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
12	Effect of Food on BIA 6-512 (Trans-resveratrol)	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
13	Effect of BIA 6-512 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1

- Page 1 of 8 -

	Title	Status	Study Results	Characteristics
14	Tolerability and Steady-state Pharmacokinetics of BIA 6-512	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
15	Pharmacokinetics of Rising Single-doses of BIA 6-512 and Their Effect on the Levodopa Pharmacokinetics	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
16	Tolerability, Safety and Pharmacokinetics of Four Single-doses of BIA 6-512 (Trans-resveratrol) and Their Effect on the Levodopa Pharmacokinetics	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
17	Stereoflactic Hypofractionated Accelerated Radiotherapy Post-Prostatectomy	Unknown status	No Results Available	Phase: Phase 1
18	Bioavailability of Red Wine Anthocyanins	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
19	Effect of BIA 3-202 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
20	Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between BIA 3-202 and Levodopa/Benserazide	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
21	Effect of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Glitclazide in Healthy Volunteers	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
22	Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between BIA 3-202 and Levodopa/Carbidopa	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
23	Study to Investigate the Tolerability, Steady-state Pharmacokinetics and Erythrocyte COMT Inhibition of BIA 3-202	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
24	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Interaction Between Four Different Single Doses of BIA 3-202 and a Single Dose of Levodopa/Benserazide (100/25 mg)	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
25	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Interaction Between Four Different Single Doses of BIA 3-202 and a Single Dose of Levodopa/Carbidopa (100/25 mg)	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
26	Bioavailability of Blackberry Juice Anthocyanins	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
27	Effect of BIA 2-093 on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive.	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
28	Single-dose Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of an Oral Suspension and Two Tablet Formulations of BIA 2-093	Completed	Has Results	Phase: Phase 1

- Page 2 of 8 -

	Title	Status	Study Results	Characteristics
29	The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacokinetics of Digoxin	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
30	Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Benserazide	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
31	Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
32	A Study to Evaluate the Tolerability and Pharmacokinetics of Two Single and Multiple High Dose Regimens of BIA 2-093 in Healthy Volunteers	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
33	The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacokinetic Profile of Phenytoin in Patients	Terminated	No Results Available	Phase: Phase 1
34	Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
35	Tolerability and Pharmacokinetics of a Single 900 mg Oral Dose of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
36	Telemedicine and Ventilator Titration in Chronic Respiratory Patients Initiating Non-invasive Ventilation	Unknown status	No Results Available	Phase: Phase 1
37	Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics of Repaglinide	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
38	Study of BIA 9-1067 to Investigate Its Effect on Levodopa Pharmacokinetic	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
39	Effect of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Volunteers	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
40	Effect of Repeat Administration of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
41	Neoadjuvant Immunotherapy With Durvalumab (MED4736) in Non-Surgical Early Stage or Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Followed by Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
42	A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Cenerimod	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1

- Page 3 of 8 -

	Title	Status	Study Results	Characteristics
43	The Effect of Exercise Training on Cardiac Structure and Function	Completed	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
44	Efficacy of Two Commercially Available Chlorhexidine Mouthrinses Non-alcohol Base	Completed	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
45	Photodynamic Therapy With LUZ11 in Advanced Head and Neck Cancer	Unknown status	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
46	A Phase 1/2 Trial of Donor Regulatory T-cells for Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host-Disease	Unknown status	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
47	Trial to Evaluate Safety and Tolerability of ALN-TTR01 in Transthyretin (TTR) Amyloidosis	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
48	An Exploratory Study to Evaluate the Safety of Brimonidine Intravitreal Implant in Patients With Retinitis Pigmentosa	Completed	Has Results	Phase: •Phase 1 •Phase 2
49	Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment and Dialysis Treatment on the Pharmacokinetics of a Single 3 mg Cytisinicline Dose	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
50	A Study to Compare Onivyde Manufactured at Two Different Production Sites in Adult Participants With Advanced Cancer in the Pancreas	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
51	This International Study Tests BI 690517 in Patients With Diabetic Kidney Disease. The Study Tests How 3 Different Doses of BI 690517 Are Taken up in the Body and How Well They Are Tolerated	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
52	Phase Ib Study to Assess Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab or Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to R-CHOP in Patients With Newly Diagnosed DLBCL	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
53	End-stage Renal Disease (ESRD) Pilot Study	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
54	Study of Carfilzomib in Combination With Induction Chemotherapy in Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1

- Page 4 of 8 -

	Title	Status	Study Results	Characteristics
55	A Study Evaluating Bemarituzumab in Solid Tumors With Fibroblast Growth Factor Receptor 2b (FGFR2b) Overexpression	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
56	A Pharmacokinetics and Safety Study of BIIB132 in Adults With Spinocerebellar Ataxia 3	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
57	First in Human Study of BAY2927088 in Participants Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Mutations in the Genes of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and/or Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
58	A Study to Test Whether Nintedanib Influences the Components of Birth-control Pills in Women With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
59	A Study to Evaluate MEDI5752 in Subjects With Advanced Solid Tumors	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
60	A Multiple-dose Study of ASP8374, an Immune Checkpoint Inhibitor, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
61	A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Acenocoumarol in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
62	A Study to Compare Subcutaneous Versus Intravenous MabThera (Rituximab) in Combination With Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia	Completed	Has Results	Phase: Phase 1
63	A Phase 1, Open-Label Study of Latanoprost Acid Plasma Concentrations in Pediatric and Adult Glaucoma Patients Treated With Latanoprost	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
64	Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination With Acalabrutinib in Subjects With R/R DLBCL or R/R CLL	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
65	A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of Sotorasib (AMG 510) in Subjects With Solid Tumors With a Specific KRAS Mutation (CodeBreak 100)	Active, not recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
66	Study of Alimta and Epirubicin Administered in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	Completed	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2

- Page 5 of 8 -

	Title	Status	Study Results	Characteristics
67	A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma	Terminated	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
68	Phase 1 / 2 Study of Amcenerstrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer	Active, not recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
69	A Trial of FledOx + FOLFOX6 Compared to Placebo + FOLFOX6 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	Completed	Has Results	Phase: •Phase 1 •Phase 2
70	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of DNL593 in Healthy Participants and Participants With Frontotemporal Dementia (FTD-GRN)	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
71	A Phase I/II Study of AZD0466 as Monotherapy or in Combination With Anticancer Agents in Advanced Non-Hodgkin Lymphoma	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
72	A Study of SAR444245 Combined With Cemiplimab for the Treatment of Participants With Various Advanced Skin Cancers (Pegathor Skin 201)	Active, not recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
73	Study of UX701 Gene Transfer for the Treatment of Wilson Disease	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
74	Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRRM - Master Protocol	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
75	A Study of Gelasix (V937) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Solid Tumors (V937-013)	Active, not recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
76	A Study of Ponatinib With Chemotherapy in Children, Teenagers, and Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia	Active, not recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
77	A Dose Finding Study of [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed Glioblastoma in Combination With Standard of Care and in Recurrent Glioblastoma as a Single Agent.	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1

- Page 6 of 8 -

	Title	Status	Study Results	Characteristics
78	To Assess the Safety and Effects of Intravenous Administration of AMX-818 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic HER2-Expressing Cancers	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
79	A Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Processing by the Body of Intravenous RO7121932 in Participants With Multiple Sclerosis	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
80	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of RO7303509 in Participants With Systemic Sclerosis	Recruiting	No Results Available	Phase: Phase 1
81	A Study of PRX004 in Subjects With Amyloid Transthyretin (ATTR) Amyloidosis	Terminated	No Results Available	Phase: Phase 1
82	A Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-1 Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
83	Ecteinascidin 743 in Treating Adults With Advanced Solid Tumors	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
84	MEN-10755 in Treating Adults With Recurrent or Refractory Solid Tumors	Completed	No Results Available	Phase: Phase 1
85	A Study of PBF02 in Patients With Frontotemporal Dementia and Progranulin Mutations (FTD-GRN)	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
86	FaR-RMS: An Overarching Study for Children and Adults With Frontline and Relapsed RhabdoMyoSarcoma	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
87	Dose Escalation Study of a PD1-LAG3 Bispecific Antibody in Patients With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors	Recruiting	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
88	Effects of Rec 00438 in Patients With Neurogenic Detrusor Overactivity Due to Spinal Cord Injury	Completed	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2

- Page 7 of 8 -

89	Title	Status	Study Results	Characteristics
	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Two Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine in Participants With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Harboring IDH Mutations Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy	Active, not recruiting	Has Results	Phase: •Phase 1 •Phase 2
	A Phase 1/2 Study of AEB1102 in Patients With Arginase I Deficiency	Completed	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2
	A Study of Three Doses of TCH346 in Patients With Early Parkinson's Disease to Evaluate Safety and Efficacy	Completed	No Results Available	Phase: •Phase 1 •Phase 2

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

ANEXO B - Plano de Atividades.



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

Plano de Atividades

Nome da Instituição: BlueClinical

Nome do Estagiário: Beatriz Azevedo Campos

Tipo de instituição <i>Clinical Trial Unit / CRO</i>
--

Tópico do Estágio: *Start-up, Monitorização e Coordenação de Estudos*

Nome(s) do(s) responsável(is) pelo Estágio (tutor(es))	Formação académica	Cargo na Instituição acolhedora do estágio	Nº de anos de experiência no tópico de estágio	Nº de estágios acompanhados previamente
Diogo Castro	Ciências Farmacéuticas	Phase I Clinical Trial Start-up Coordinator	2	3

Tarefas que constituem o plano de atividades:

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

Elaboração de documentos <i>major</i>		Assinalar com x
Desenvolvimento e/ou revisão de protocolos		
Desenvolvimento de outros documentos <i>major</i> : sinopse do protocolo e consentimento informado		
Submissão CEIC e Infarmed		
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação do INFARMED		X
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação da CEIC		X
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação das Comissões de Ética para a Saúde		
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação dos Conselhos de Administração		
Registo EUDRACT		
Revisão e/ou elaboração de contratos financeiros, mediante o disposto legal		
Atividades de Monitorização		
Plano de monitorização (elaboração)		
<i>Feasibility</i>		
Visitas de qualificação		
Visitas de início		
Visitas de monitorização (quantas)		
Visitas de encerramento		
Relatórios das visitas		

Coordenação de Estudos	
Acompanhamento diário das equipes de investigação	X
Identificar potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer no centro de ensaio	X
Completar CRFs	X
Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso	X
Acompanhamento de Visitas de exequibilidades	X
Acompanhamento de Visitas de início	X
Acompanhamento de Visitas de encerramento	X
Reuniões com Promotores	X
Organizar e manter atualizados os ISF	X
Elaborar e submeter pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração/ Comissão de Ética do centro de ensaio	X
Acompanhamento do recrutamento	
Gestão de amostras biológicas	X

Nota: Uma vez que a Beatriz Campos esteve focada no departamento de Clinical Trial Management, algumas tarefas anteriormente descritas não são aplicáveis (todas as tarefas que não estão assinaladas).

Data: 29OUT2022

Assinatura do Aluno

Beatriz Campos

Assinatura do Tutor

de

ANEXO C – Registo de número de horas despendidas por cada tarefa desempenhada.

ATIVIDADE	HORAS DESPENDIDAS
VERIFICAÇÃO DE SD E ICF	257:05:00
ATUALIZAÇÃO DA BD/GESTÃO DE PARTICIPANTES	177:10:00
<i>SCREENINGS</i>	154:45:00
RECRUTAMENTO	92:30:00
GESTÃO DA COMPENSAÇÃO FINANCEIRA	80:00:00
DIVULGAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS E GESTÃO DE RESPOSTAS	71:25:00
FORMAÇÕES	68:05:00
TAREFAS RELACIONADAS COM O SARS-COV-2	48:10:00
GESTÃO DE RESPOSTAS/CARTAS PARA O MÉDICO DE FAMÍLIA	44:30:00
SELEÇÃO DE PARTICIPANTES	39:50:00
TAREFAS RELACIONADAS COM A ADMISSÃO AO ENSAIO	28:25:00
PREPARAÇÃO DE <i>SCREENINGS</i>	23:50
BOLETINS ANALÍTICOS	21:00
ATUALIZAÇÃO DO <i>MONTHLY REPORT</i>	18:25
REUNIÃO: EQUIPA	17:55
CONTACTO DE ELEGIBILIDADE COM OS VOLUNTÁRIOS	16:40
PREPARAÇÃO/REVISÃO DO MEMORANDO DE RECRUTAMENTO	14:15
REUNIÃO: ENSAIO CLÍNICO	11:55
<i>STUDY SUMMARY PLAN</i>	10:25
PREPARAÇÃO DE <i>INCIDENT FORMS</i>	09:00

INSERÇÃO DE DADOS NO ECRF	07:00
MONTAGEM DE SD	06:10
PREPARAÇÃO/REVISÃO DO CARTÃO DE PARTICIPANTE	05:55
ABERTURA DE AGENDA DE <i>SCREENING</i>	04:50
PREPARAÇÃO DE MATERIAL DE DIVULGAÇÃO PARA APROVAÇÃO DA CEIC	04:00
QUESTIONÁRIOS DE SATISFAÇÃO	01:15