



Universidade  
de Aveiro  
Ano 2023



NOVA MEDICAL  
SCHOOL



universidade de aveiro  
theoria poiesis praxis

**CAROLINA  
TOMÁS  
RAMALHO**     **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES  
E FARMACOVIGILÂNCIA NA EMPRESA BLUECLINICAL**



Universidade de  
Aveiro  
Ano 2023



NOVA MEDICAL  
SCHOOL



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro  
theoria poiesis praxis

**CAROLINA TOMÁS  
RAMALHO**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES E FARMACOVIGILÂNCIA NA EMPRESA BLUECLINICAL**

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

Dedico o presente relatório aos meus pais e ao meu irmão.

## **o júri**

Presidente

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

Vogal – Arguente Principal

**Doutora Ana Sofia Roldão Lopes Amaral Duque**  
Investigadora Doutorada, Universidade Nova de Lisboa - Instituto de Tecnologia Química e  
Biológica António Xavier (ITQB)

Vogal – Orientadora

**Professora Doutora Sandra Isabel Moreira Pinto Vieira**  
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

## **agradecimentos**

Ao Professor Luís Almeida e à Dr<sup>a</sup>. Susana Brandão pela oportunidade de estagiar na BlueClinical, fomentando o meu crescimento pessoal e profissional.

A toda a equipa de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância (Catarina, Mafalda, Margarida, Miriam, Raquel e Sofia) por todo o acompanhamento e partilha de ensinamentos durante o estágio. Agradeço por me terem recebido e integrado tão bem na equipa desde o início.

À minha orientadora, Professora Dr<sup>a</sup>. Sandra Vieira, por toda a orientação, disponibilidade e motivação durante a escrita deste relatório.

A toda a minha família, em especial aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida. Esta conquista é também vossa.

Ao Gil pela motivação e suporte emocional. Obrigada por estares sempre disponível para me ouvir. Levo-te para a vida.

À kika por se ter tornado tanto em tão pouco tempo e por todo o incentivo ao longo do processo de escrita deste relatório.

À Carol e à Andreia por me terem mostrado um novo significado de casa e por todo o acompanhamento durante a realização deste estágio.

À Duda pelo companheirismo e amizade. Obrigada por teres tornado estes dois anos de mestrado ainda mais especiais.

A todos os meus amigos com quem tive o prazer de me cruzar durante o meu percurso académico. Convosco criei memórias inesquecíveis.

**palavras-chave**

Investigação Clínica; Ensaio Clínico; Legislação; Assuntos Regulamentares; Farmacovigilância; BlueClinical

**resumo**

No presente relatório são descritas as atividades desempenhadas durante o estágio curricular no Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância da empresa BlueClinical. O estágio foi realizado no âmbito do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica (MeGIC) e decorreu de 20 de setembro de 2022 a 22 de junho de 2023, perfazendo uma duração total de 9 meses.

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes. Numa primeira parte é efetuada uma contextualização teórica sob a forma de uma revisão bibliográfica sobre a Investigação Clínica em Portugal, a sua regulamentação e as principais barreiras à competitividade de Portugal nesta área, particularmente no que concerne à realização de ensaios clínicos no país. A segunda parte deste relatório é dedicada à descrição das tarefas realizadas ao longo do estágio na empresa, e a uma análise das principais aprendizagens e limitações identificadas.

Em suma, é possível concluir que a realização deste estágio permitiu o desenvolvimento de diversas competências, quer a nível pessoal quer profissional, essenciais para o desempenho autónomo e eficiente das funções inerentes a um gestor de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, no mercado de trabalho.

**keywords**

Clinical Research; Clinical Trials; Legislation; Regulatory Affairs; Pharmacovigilance; BlueClinical

**Abstract**

The current report describes the tasks performed during the curricular internship in the Regulatory Affairs and Pharmacovigilance Department of the BlueClinical company. The internship was performed in the framework of the Master's in Management of Clinical Research (MeGIC) and took place from the 20th of September of 2022 to the 22nd of June of 2023, comprising a total of 9 months. The current report is divided into two parts. In the first part, a theoretical contextualization is made, in the form of a bibliographic review on Clinical Research in Portugal, on its regulation and main barriers to Portugal's competitiveness when it comes to hosting clinical trials. The second part is dedicated to describing the tasks carried out throughout the internship, as well as to the analysis of the main learning outcomes and limitations identified. In conclusion, this internship allowed for the development of multiple skills, at both a personal and professional level, that are essential for the autonomous performance and efficient function of a Regulatory Affairs and Pharmacovigilance manager in the job market.

## Índice

Lista de Abreviaturas.....	iii
Lista de Figuras .....	v
Lista de Tabelas.....	vi
<b>1. Âmbito do Relatório.....</b>	<b>7</b>
<b>1ª PARTE – Revisão Bibliográfica sobre a Investigação Clínica e as barreiras à sua realização em Portugal.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Estado da Arte.....</b>	<b>9</b>
2.1 Contextualização da Investigação Clínica .....	9
2.2 Etapas associadas ao desenvolvimento de um novo fármaco.....	10
2.3 Evolução Histórica da Investigação Clínica .....	12
2.4 Evolução Regulamentar da Investigação Clínica .....	13
2.5 Benefícios dos Ensaio Clínicos .....	17
2.6 Barreiras à realização de Ensaio Clínicos em Portugal.....	18
2.6.1 Prazos de aprovação pouco competitivos.....	19
2.6.2 Investimento reduzido na Investigação da Iniciativa do Investigador .....	22
2.6.3 Falta de reconhecimento da importância estratégica da Investigação Clínica .....	26
2.6.4 Escassez de profissionais dedicados à Investigação Clínica .....	27
<b>2ª PARTE – Estágio no Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância da empresa BlueClinical.....</b>	<b>30</b>
<b>3. Entidade de Acolhimento do Estágio.....</b>	<b>30</b>
3.1 BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda. ....	30
3.2 Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância.....	34
3.2.1 Assuntos Regulamentares.....	34
3.2.2 Farmacovigilância .....	35



<b>4. Objetivos do Estágio Curricular .....</b>	<b>36</b>
<b>5. Contextualização do Estágio .....</b>	<b>39</b>
<b>6. Descrição das Atividades desempenhadas durante o Estágio .....</b>	<b>42</b>
6.1 Atividades de Farmacovigilância.....	42
6.2.1 Monitorização da Literatura Científica Nacional e Internacional .....	42
6.2.2 Análise de ICSRs extraídos da <i>EudraVigilance</i> .....	47
6.2.3 Submissão no Dicionário Alargado de Medicamentos <i>EudraVigilance</i> .....	49
6.2.4 Monitorização das Informações de Segurança de Referência .....	51
6.2 Atividades de Assuntos Regulamentares .....	52
6.2.1 Envio de documentos para o Trial Master File.....	52
6.3 Atividades comuns a Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância.....	53
6.3.1 Pesquisa na Legislação .....	53
6.3.2 Controlo de Qualidade.....	55
6.3.3 Construção de Bases de dados.....	56
<b>7. Desvios ao Plano de Atividades .....</b>	<b>56</b>
<b>8. Discussão .....</b>	<b>59</b>
<b>9. Conclusão .....</b>	<b>63</b>
<b>10. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>64</b>

## **Lista de Abreviaturas**

**ACK** – *Acknowledgement*

**AICIB** – Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**APIFARMA** – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

**BI** – Brochura do Investigador

**CEC** – Comissão de Ética Competente

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

**CIOMS** – Council for International Organizations of Medical Sciences

**CNPD** – Comissão Nacional de Proteção de Dados

**CRC** – *Clinical Research Center*

**CRO** – *Contract Research Organization*

**CRP** – *Clinical Research Partnership*

**CTIS** – *Clinical Trials Information System*

**CTU** – *Clinical Trials Unit*

**ECRIN** – *European Clinical Research Infrastructure Network*

**EEE** – Espaço Económico Europeu

**EMA** – *European Medicines Agency*

**EUA** – Estados Unidos da América

**EURD** – *European Union Reference Dates*

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

**FI** – Folheto Informativo

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

**GVP** – *Good Pharmacovigilance Practices* (Boas Práticas de Farmacovigilância)

**ICH** – *International Council for Harmonisation*

**ICSR** – *Individual Case Safety Reports*

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

**IP** – Investigador Principal

**ISF** – *Investigador Site File*

**IT** – *Information and Technologies*

**LIC** – Lei da Investigação Clínica

**MeGIC** – Mestrado em Gestão de Investigação Clínica

**MLM** – *Medical Literature Monitoring* (Monitorização da Literatura Médica)

**PRAC** – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

**PSUR** – *Periodic Safety Update Reports*

**PSUSA** – *Periodic Safety Update Single Assessment*

**PtCRIN** – *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network*

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

**RAM** – Reação Adversa a Medicamentos

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**RFI** – *Request for Information*

**RMP** – *Risk Management Plans* (Planos de Gestão de Risco)

**RNEC** – Registo Nacional de Estudos Clínicos

**RSI** – *Reference Safety Information*

**SNS** – Sistema Nacional de Saúde

**SOP** – *Standard Operating Procedures*

**TMF** – *Trial Master File*

**UE** – União Europeia

**WHO** – *World Health Organization*

**XEVMPD** – *Extended EudraVigilance medicinal product dictionary*

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Etapas do desenvolvimento de um novo fármaco. Adaptado de (2). .....	10
<b>Figura 2:</b> Número de Ensaio Clínicos em curso durante o ano de 2021, nos países da Europa. Adaptado de (10).....	19
<b>Figura 3:</b> Número de Pedidos de Autorização de Ensaio Clínicos, de 2006 a 2022, e os respectivos tempos médios de aprovação. Adaptado de (11).....	21
<b>Figura 4:</b> Percentagem de Ensaio Clínicos submetidos, por tipo de promotor, em 2016, nos países da Europa. Adaptado de (2). .....	23
<b>Figura 5:</b> Organograma da BlueClinical. Retirado de (35). .....	33
<b>Figura 6:</b> Fluxograma relativo à Monitorização da Literatura Médica, através da PubMed. ....	45
<b>Figura 7:</b> Abstract de um artigo analisado durante o período de estágio no decorrer da monitorização da Literatura Científica Internacional. Retirado de (39).....	45
<b>Figura 8:</b> Fluxograma relativo à Monitorização da Literatura Médica, através da pesquisa nas revistas médicas.....	47
<b>Figura 9:</b> Fluxograma relativo à pesquisa, extração e análise de ICSRs, a partir da EudraVigilance e através dos serviços de MLM e L2A.....	49
<b>Figura 10:</b> Fluxograma relativo à submissão de produtos no XEVMPD.....	51
<b>Figura 11:</b> Fluxograma relativo à monitorização da informação de segurança de referência, através do RCM.....	52
<b>Figura 12:</b> Fluxograma relativo à pesquisa na legislação de informação relevante para a BlueClinical e Bluepharma.....	53
<b>Figura 13:</b> Percentagem do número de horas dedicadas à realização das atividades de cada área: Farmacovigilância e Assuntos Regulamentares. ....	58

## **Lista de Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Síntese das principais barreiras e estratégias implementadas ou a implementar, de forma a atrair a realização de mais ensaios clínicos em Portugal. ....	30
<b>Tabela 2:</b> Contagem do número de vezes em que cada tarefa foi desempenhada durante o estágio curricular. ....	41
<b>Tabela 3:</b> Informação relevante de segurança a considerar na realização da Monitorização da Literatura Científica Nacional e Internacional. Informação retirada de (37). ....	43

## **1. Âmbito do Relatório**

O presente relatório foi realizado no âmbito do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica (MeGIC), sendo este uma parceria entre a Universidade de Aveiro e a Universidade Nova de Lisboa. No segundo ano do referido mestrado, os alunos têm a oportunidade de realizar um estágio curricular de forma a poderem aplicar, na prática, os conhecimentos adquiridos nas diversas áreas subjacentes à gestão da investigação clínica.

Este relatório tem como objetivo a descrição das atividades desempenhadas pela estudante no decorrer do seu estágio curricular, com vista à obtenção do grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica. O relatório encontra-se dividido em 2 partes.

Na primeira parte é efetuada uma revisão bibliográfica que visa fornecer uma contextualização sobre a Investigação Clínica em Portugal, e onde são discutidas as principais barreiras que colocam Portugal numa posição pouco competitiva no que diz respeito à atração de ensaios clínicos para o país.

O estágio decorreu durante um período no qual se assistiu (e ainda assiste) a uma mudança regulamentar ao nível da Investigação Clínica em Portugal e na Europa, que será abordada adiante. Dessa forma, tornou-se pertinente a discussão das burocracias associadas aos ensaios clínicos e de que forma estas constituem um obstáculo à realização de ensaios clínicos no país. Paralelamente, foram também discutidos outros fatores que contribuem, igualmente, para a realização de poucos ensaios clínicos em Portugal.

Deste modo, os principais objetivos desta revisão bibliográfica são:

- Abordar o estado da arte da Investigação Clínica em Portugal, explorando a sua evolução histórica e regulamentar;
- Identificar as principais barreiras que afetam a competitividade de Portugal, no que concerne à realização de ensaios clínicos;
- Contextualizar a evolução no número de ensaios clínicos realizados em Portugal e nos tempos de aprovação dos mesmos;
- Abordar iniciativas que promovam o investimento na área da Investigação Clínica em Portugal.

Na segunda parte do presente relatório, encontram-se descritas as atividades desempenhadas pela estudante ao longo do seu estágio. Além disso, é realizado um balanço

geral sobre os objetivos alcançados e sobre o cumprimento do plano de atividades acordado com a entidade acolhedora. Por fim, são discutidas as principais limitações do estágio e as aprendizagens que advieram do mesmo.

## **1ª PARTE – Revisão Bibliográfica sobre a Investigação Clínica e as barreiras à sua realização em Portugal**

### **2. Estado da Arte**

#### **2.1 Contextualização da Investigação Clínica**

De acordo com a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, que aprova a Lei da Investigação Clínica (LIC), a Investigação Clínica é definida como o “estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde” (1). Nesse sentido, a Investigação Clínica corresponde aos estudos desenvolvidos em seres humanos, saudáveis ou doentes, e que têm como finalidade o aumento do conhecimento científico de forma a desenvolver novas estratégias e intervenções terapêuticas, que potenciem a melhoria da qualidade de vida e dos cuidados de saúde prestados.

Como consequência do aumento da esperança média de vida a nível global, verifica-se o aparecimento de novas doenças, em grande parte associadas ao envelhecimento da população. Dessa forma, existe uma crescente necessidade de desenvolvimento de novos medicamentos, que sejam eficazes e seguros no tratamento dessas patologias e comorbilidades emergentes. Contudo, para que o desenvolvimento de novos fármacos seja possível, é necessária a realização de estudos clínicos que comprovem a segurança e eficácia das novas terapêuticas, antes da sua comercialização (2).

Fundamentalmente, os estudos clínicos podem ser divididos em duas categorias: os estudos observacionais e os estudos intervencionais, que diferem na existência ou não de uma intervenção. Os primeiros referem-se a investigações realizadas através da observação da evolução da doença ou do efeito de um fármaco ou de uma terapia não farmacológica, ao longo do tempo, sem existir qualquer forma de intervenção por parte do investigador. Nesse sentido, a estratégia terapêutica fornecida a um dado indivíduo não irá depender de um protocolo de estudo, mas sim da prática clínica já existente, e o seu principal objetivo será o aumento do conhecimento sobre a mesma e a compreensão dos seus efeitos na vida real (2,3). Por outro lado, a segunda categoria caracteriza-se por incluir, de forma propositada, uma intervenção por parte do investigador, que é decidida antecipadamente e não se insere na prática médica corrente (4). Sendo assim, é introduzida uma alteração nos cuidados de

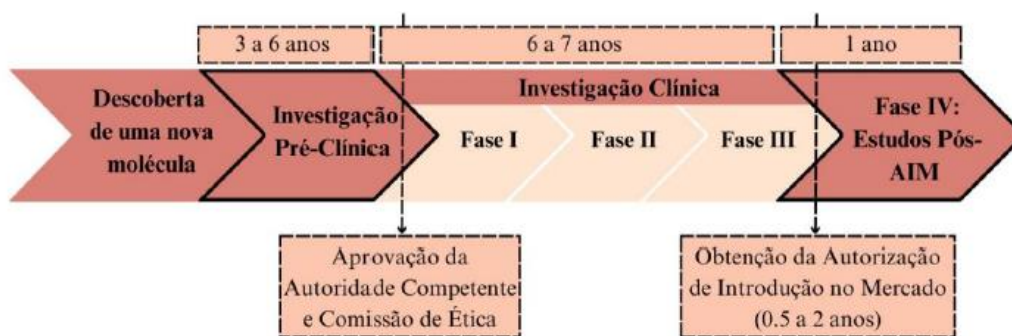


saúde dos participantes, que tem como objetivo descobrir ou verificar os efeitos desse tratamento ou intervenção terapêutica na saúde, produzindo evidência científica que suporte a aprovação da sua comercialização e a sua aplicação futura na prática clínica (1,2). Os ensaios clínicos inserem-se no domínio da segunda categoria mencionada, bem como os estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos e os estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos e higiene corporal (5).

Segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), os ensaios clínicos são “estudos conduzidos no Homem destinados a descobrir ou verificar os efeitos de um ou mais medicamentos experimentais” (6). A Lei n.º 21/2014 de 16 de abril aborda a definição anterior de uma forma mais específica, definindo um ensaio clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” (1).

## 2.2 Etapas associadas ao desenvolvimento de um novo fármaco

O desenvolvimento de novos medicamentos consiste num processo de investigação que é bastante moroso e dispendioso, e o qual se encontra representado na **Figura 1**.



**Figura 1:** Etapas do desenvolvimento de um novo fármaco. Adaptado de (2).

Este processo inicia-se com a descoberta de uma nova molécula. Esta etapa é dedicada ao estudo da doença e de possíveis alvos terapêuticos, de forma a identificar as potenciais moléculas que poderão atuar no sentido de alterar o curso da doença (7).

Posteriormente, segue-se a realização de estudos pré-clínicos, também designada como fase de investigação pré-clínica. Nesta fase, os novos fármacos são sujeitos a testes laboratoriais, incluindo testes em células e animais. O principal objetivo é a recolha da informação necessária e suficiente relativa à eficácia e segurança do fármaco, que, por sua vez, permita a passagem à fase clínica. A fase clínica e as atividades realizadas já no período de comercialização do fármaco correspondem à etapa de desenvolvimento clínico do medicamento. A condução de um ensaio clínico pode ser dividida em quatro fases (7).

Na fase I o novo medicamento é geralmente testado numa amostra reduzida de indivíduos saudáveis. Esta fase tem como principal objetivo a avaliação do perfil de segurança e a tolerância ao fármaco (8,9). Além disso, a farmacodinâmica e farmacocinética do medicamento são também avaliadas nesta fase, o que corresponde à avaliação dos efeitos do medicamento no organismo e das ações que o mesmo exerce sobre o fármaco, respetivamente (7).

A fase II corresponde à primeira administração em indivíduos doentes, utilizando-se, para isso, uma amostra mais alargada da população. Apenas em alguns casos, quando a toxicidade do fármaco experimental é elevada, os ensaios são conduzidos em indivíduos doentes já na fase I. A fase II tem como principal objetivo a avaliação da eficácia terapêutica do fármaco e a sua segurança a curto prazo, através da identificação dos principais efeitos adversos. Ainda nesta fase é determinada a dose e a posologia mais adequadas, recorrendo à comparação entre a eficácia e o respetivo perfil de segurança (7–9).

Na fase III o ensaio é realizado numa população mais alargada e durante um longo período de tempo, correspondendo assim à fase mais demorada. Frequentemente, a realização de ensaios de fase III é feita por comparação do medicamento experimental com as alternativas terapêuticas já existentes (7–9). Desta forma, é possível medir a eficácia terapêutica e a segurança em condições mais próximas da realidade, e recolher mais informações sobre o benefício-risco do novo fármaco (7). De forma a obter as conclusões o mais robustas possível, os participantes são alvo de um processo de randomização, no qual são selecionados aleatoriamente para receber o tratamento inovador ou, por outro lado, o tratamento convencional ou o placebo (8). A maioria dos estudos realizados em Portugal correspondem a ensaios de fase III, representando, em 2021, 57% da totalidade dos ensaios clínicos conduzidos no país (10). Por sua vez, os ensaios de fase I e IV correspondem aos

estudos com menor expressão no nosso país. No entanto, tem-se verificado um aumento na condução de ensaios de fase I, a nível nacional (11).

Os medicamentos com provas de eficácia e segurança na fase clínica podem ser submetidos à aprovação pelas autoridades regulamentares, com vista à obtenção da autorização de introdução no mercado (AIM) (7). A fase IV corresponde aos ensaios clínicos pós-comercialização, sendo, por isso, conduzida após a aprovação e comercialização do fármaco. Esta fase destina-se à recolha de informação adicional sobre o comportamento do medicamento aquando da sua utilização na prática clínica normal, de forma a garantir a eficácia e segurança do medicamento a longo prazo e num ambiente real, sem uma amostra limitada da população. Adicionalmente, nesta fase, torna-se possível avaliar as possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos mais raros, que não tenham sido previamente identificados nas restantes fases do ensaio clínico (7–9).

### **2.3 Evolução Histórica da Investigação Clínica**

O primeiro ensaio clínico conhecido data de 605 A.C., e tinha como alvo a comparação entre uma dieta baseada em carne e vinho face a uma alimentação à base de água e legumes. Como resultado, os indivíduos que seguiram a dieta vegetariana encontraram-se mais saudáveis do que aqueles que seguiram a outra dieta (12).

No entanto, apenas em 1747 foi realizado o primeiro ensaio clínico controlado, conduzido por James Lind, num grupo de marinheiros com escorbuto. Nesta experiência foram selecionados 12 intervenientes, que seguiam a mesma dieta. Porém, foi introduzida uma pequena variação na mesma, de forma a estudar o melhor tratamento para a doença em causa. Os melhores resultados foram atingidos no grupo de marinheiros que receberam laranjas e limões, em detrimento de quem recebeu cidra, vinagre ou água do mar (12).

Os ensaios clínicos continuaram a ser conduzidos ao longo da história. Em 1863 foi introduzido o conceito de placebo aplicado aos ensaios clínicos, através de um estudo comparativo realizado pelo médico Austin Flint. Em 1943, surgiu o conceito de ocultação através da realização de um ensaio no qual nem os participantes nem o médico tinham conhecimento sobre o tratamento aplicado. Por fim, o conceito de randomização já tinha sido introduzido em 1923, mas o primeiro ensaio clínico randomizado só foi realizado em 1946. Este ensaio clínico teve como objetivo investigar o efeito da estreptomicina no

tratamento da tuberculose pulmonar e, para tal, os participantes foram aleatoriamente designados para o tratamento com ou sem estreptomicina (12).

O Juramento de Hipócrates data de 1771, e tem como objetivo garantir a proteção do ser humano, especificando o dever médico de evitar prejudicar os pacientes. Apesar da existência deste juramento, o mesmo não foi suficiente para evitar experiências abusivas, desumanas e mortais durante a Segunda Guerra Mundial, conduzidas nos campos nazis sob o pretexto de aumentar o conhecimento médico sobre medicamentos e doenças. Consequentemente, verificou-se a necessidade aumentar a regulamentação da IC, a fim de garantir a proteção da dignidade humana (12).

#### **2.4 Evolução Regulamentar da Investigação Clínica**

A regulamentação dos ensaios clínicos tem como objetivo a proteção e segurança dos participantes e a garantia da fiabilidade dos dados. Ao longo do tempo, a legislação aplicável aos ensaios clínicos tem-se tornado cada vez mais rigorosa e robusta, de forma a atingir os dois objetivos citados e a harmonizar a prática da Investigação Clínica em todos os países (13).

Após o fim da Segunda Guerra Mundial, decorreram vários julgamentos que culminaram na criação do “Código de Nuremberg”, em 1947. Este documento contém os primeiros dez princípios éticos que viriam a servir de base para a regulamentação subsequente da Investigação Clínica. Alguns desses princípios incluíam a obtenção do consentimento informado e voluntário por parte dos participantes, uma relação benefício-risco favorável do medicamento experimental, a existência de um desenho de estudo adequado, e uma base científica sólida para a realização do ensaio clínico. Além disso, o documento aborda também a necessidade de efetuar ensaios pré-clínicos, a realização da investigação por parte de pessoas cientificamente qualificadas, e o direito à interrupção da participação no ensaio (12,14).

Na década de 1960 existiu novamente uma mudança na supervisão ética da Investigação Clínica, devido ao escândalo que envolveu o medicamento talidomida. Este fármaco foi desenvolvido e comercializado como sedativo; no entanto foi também amplamente utilizado para tratar o desconforto associado à gravidez. Em 1962, devido ao nascimento de várias crianças com malformações congénitas, percebeu-se que a talidomida estava diretamente

associada à focomelia sendo, por isso, classificada como altamente teratogénica (15). Como resposta a este acontecimento foram feitas alterações à “*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*”, denominadas como “*Kefauver Harris Amendments*”. Esta lei corresponde a uma legislação dos Estados Unidos da América (EUA) que autoriza o controlo do desenvolvimento de novos produtos por parte da *Food and Drug Administration* (FDA), e realça a obrigatoriedade de provar a segurança dos mesmos antes da sua comercialização (16). A referida emenda teve como objetivo garantir que eram apresentadas não só evidências de segurança mas também de eficácia, antes da aprovação dos medicamentos. Isso só seria possível através de investigações adequadas e controladas, lançando deste modo o ponto de partida para o desenvolvimento de ensaios clínicos por fases, como praticado atualmente (17).

Em 1964, a *World Health Organization* (WHO) desenvolveu um documento que contém várias diretrizes éticas sobre a investigação em seres humanos, designado por “Declaração de Helsínquia”. Este documento veio completar o “Código de Nuremberg”, introduzindo novos elementos tais como a priorização dos interesses dos sujeitos face aos interesses da sociedade, e o direito a receber o melhor tratamento conhecido. Deste modo, a “Declaração de Helsínquia” tem como principal objetivo a garantia da saúde e bem-estar dos indivíduos (14).

Em 1979, também na sequência de inúmeras práticas antiéticas posteriores, desde a ausência de consentimento informado até ao risco para a saúde dos participantes, foi publicado o “Relatório de Belmont”. Este documento descreve os três princípios considerados como requisitos mínimos para a investigação ética em seres humanos: o respeito pelas pessoas, a beneficência e a justiça. Estes princípios realçam a obtenção do consentimento informado, a relação risco-benefício favorável, e a proteção dos grupos mais vulneráveis (18).

Em suma, como consequência de todas as tragédias que ocorreram em ensaios clínicos pouco éticos e regulados, a regulamentação aplicável ao desenvolvimento de medicamentos e à condução de ensaios clínicos foi aumentando. No entanto, uma vez que cada país foi elaborando as suas próprias diretrizes, estas tornaram-se díspares, o que levou a uma duplicação de esforços e ao comprometimento da comercialização internacional dos medicamentos. Nesse sentido, surgiu a necessidade de harmonização dos requisitos

regulamentares dos diversos países, a qual foi conseguida, em 1990, através da criação do “Internacional Council for Harmonisation” (ICH). A sua missão incide na garantia do desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes, que é alcançada através da elaboração das diretrizes ICH (19). A diretriz ICH E6 (R2): “Good Clinical Practice” (GCP) insere-se no domínio das diretrizes de eficácia, e tem como propósito auxiliar a condução de ensaios clínicos de forma eficiente, garantido a proteção dos participantes e a fiabilidade dos resultados (20).

Desde 2004 que a realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, na União Europeia (UE), é regulada pela Diretiva n.º 2001/20/CE de 4 de abril, do Parlamento Europeu e do Conselho (21). Por sua vez, a Investigação Clínica com dispositivos médicos é regulada pela Diretiva n.º 2007/47/CE de 5 de setembro, do Parlamento Europeu e do Conselho. Já a nível nacional, a Investigação Clínica é regulada pela Lei n.º 21/2014, publicada a 16 de abril de 2014 e colocada em vigor em 16 de junho do mesmo ano. Esta lei regula toda a Investigação Clínica em Portugal e resulta da transposição da Diretiva 2001/20/CE. No que concerne à investigação com medicamentos de uso humano, a Lei n.º 21/2014 revoga a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto (22).

De acordo com a definição de diretiva, esta corresponde a um ato legislativo cuja aplicação não é direta, visto que cabe a cada país organizar as suas leis de acordo com a informação estipulada nessa diretiva (23). Nesse sentido, a diretiva 2001/20/EC foi depois adaptada pela legislação nacional de cada Estado Membro, gerando uma elevada disparidade regulamentar entre os Estados Membros da UE. Consequentemente, o processo de submissão e avaliação de ensaios clínicos tornou-se mais complexo e ineficiente, principalmente, quando os mesmos envolviam mais do que um Estado Membro (5). Surge então o Regulamento n.º 536/2014 que é diretamente aplicável a todos os Estados Membros da UE, no sentido de harmonizar e simplificar os processos de submissão, avaliação e condução de ensaios clínicos na UE, conduzindo a um ambiente mais atrativo para a realização de ensaios clínicos na Europa (13).

Com a implementação do Regulamento n.º 536/2014 foi possível uniformizar as legislações nacionais dos vários países, tornando possível a submissão de ensaios clínicos em vários países em simultâneo. Este objetivo é alcançado através da criação de um portal denominado por *Clinical Trials Information System* (CTIS). Esta plataforma corresponde a

um ponto de entrada único de informação para a submissão de informações relativas a ensaios clínicos na UE e no Espaço Económico Europeu (EEE). No passado, os promotores tinham de submeter os pedidos de ensaios clínicos separadamente à Autoridade Competente e à Comissão de Ética de cada país, de forma a obter a aprovação para a realização de um ensaio multicêntrico. Através do CTIS, é agora possível obter uma aprovação regulamentar para um ensaio clínico baseada num único pedido e, conseqüentemente, com uma única decisão para todos os países envolvidos no ensaio. Isto permite simplificar o processo de aprovação do ensaio clínico, contribuindo para a diminuição do período de avaliação e decisão (13,24).

O CTIS, enquanto plataforma central para a submissão de dados sobre ensaios clínicos, inclui um ambiente de trabalho destinado aos promotores, com o objetivo de auxiliar na preparação dos pedidos de aprovação para ensaios clínicos. Além disso, é também constituído por um ambiente de trabalho dedicado às Autoridades Competentes, que irá suportar as atividades de avaliação e de supervisão de ensaios clínicos. Por último, o CTIS inclui também um website público, com vista a aumentar a transparência na realização de ensaios clínicos e a fornecer informações pormenorizadas sobre os ensaios clínicos conduzidos na UE e no EEE. Quanto à distribuição de responsabilidades no CTIS, os Estados Membros da UE e os países do EEE são responsáveis pela avaliação e supervisão dos ensaios clínicos, enquanto a Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency – EMA*) se dedica ao desenvolvimento e atualização do portal. Por sua vez, a Comissão Europeia tem como função garantir a correta aplicação do Regulamento de Ensaio Clínicos (24).

O atual Regulamento de Ensaio Clínicos foi aprovado a 16 de abril de 2014, e revoga a Diretiva 2001/20/EC. No entanto, o mesmo só entrou em vigor no dia 31 de janeiro de 2023 e de uma forma faseada, através da aplicação de um período de transição de três anos. De acordo com este plano de transição, de 31 de janeiro de 2022 a 30 de janeiro de 2023, os promotores podiam optar por submeter os pedidos de ensaios clínicos de duas formas: ao abrigo da Diretiva 2001/20/CE ou ao abrigo do Regulamento de Ensaio Clínicos, através do CTIS. Após a data de entrada em vigor do Regulamento, todos os novos pedidos de ensaios clínicos na UE e no EEE devem ser submetidos sob a alçada deste novo Regulamento de ensaios clínicos e através do portal mencionado. No entanto, caso não se trate de um novo pedido, mas sim de um ensaio já submetido, este pode ser conduzido sob a Diretiva

2001/20/CE até ao final do período de transição – 31 de janeiro de 2025. Após esta data, todos os ensaios clínicos devem transitar para o procedimento ao abrigo do Regulamento de Ensaaios Clínicos, inclusive os ensaios aprovados ao abrigo da Diretiva 2001/20/CE que ainda estejam em curso (13,24).

De acordo com a legislação em vigor em Portugal, a realização de ensaios clínicos depende de uma avaliação prévia que conclua que os potenciais benefícios superam os riscos previsíveis, sendo obrigatoriamente precedida por uma autorização por parte do INFARMED e por um parecer favorável da Comissão de Ética Competente (CEC). No que diz respeito aos estudos clínicos com medicamentos de uso humano e estudos de intervenção com dispositivos médicos, a CEC corresponde à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), responsável pela avaliação ética dos estudos clínicos (1).

## **2.5 Benefícios dos Ensaios Clínicos**

A realização de ensaios clínicos acarreta um grande investimento por parte da Indústria Farmacêutica. No entanto, são visíveis os seus benefícios para o desenvolvimento social e económico de um país (2).

Primeiramente, existe um benefício direto para a sociedade, uma vez que os ensaios clínicos possibilitam o acesso precoce e gratuito a medicamentos inovadores. Estes medicamentos estão ainda na sua fase experimental, pelo que, de outra forma, não se encontrariam disponíveis no mercado. Em muitas situações, nomeadamente no que diz respeito a doenças oncológicas, os ensaios clínicos são o último recurso para salvar a vida de um doente ou melhorar a sua qualidade de vida. A participação num ensaio clínico envolve elevados padrões de rigor e qualidade, pelo que a sua realização está intrinsecamente relacionada com a prestação de melhores cuidados de saúde. Adicionalmente, a realização de ensaios clínicos permite a aquisição de conhecimento científico que pode ser útil para o desenvolvimento de novos medicamentos e para a abordagem de novos tratamentos, que irão beneficiar futuros doentes. Por outro lado, os ensaios clínicos trazem também benefícios para os profissionais de saúde, que se relacionam não só com ganhos monetários mas também com o aumento do seu conhecimento científico na respetiva área de atuação, e com a aquisição de experiência na área da Investigação Clínica, facilitando o seu reconhecimento internacional. Além disso, o aumento da condução de ensaios clínicos num país leva



diretamente ao aumento do fluxo de trabalho nas instituições, potenciando a criação de emprego na área. De acordo com as estatísticas reveladas no relatório conduzido pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), em 2017 foram criados cerca de 1212 postos de trabalho na área da Investigação Clínica (2).

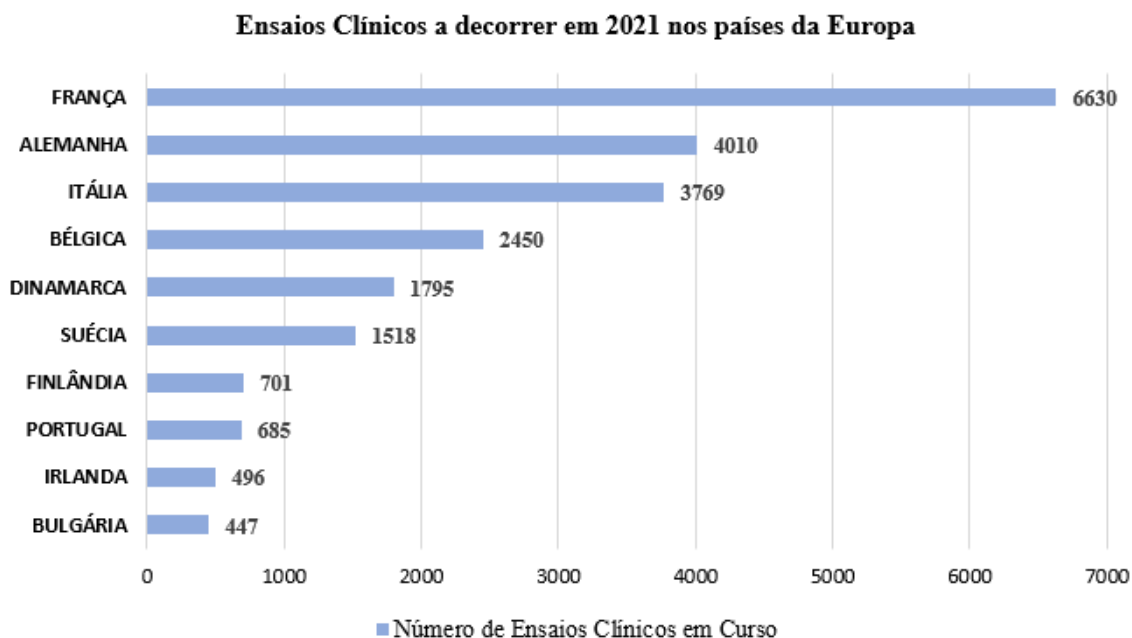
A nível económico, são também visíveis os benefícios dos ensaios clínicos no desenvolvimento de um país, uma vez que contribuem para a diminuição da despesa pública e, por conseguinte, para a sustentabilidade do Sistema Nacional de Saúde (SNS). Isto porque, no âmbito de um ensaio clínico, o tratamento dos participantes é da responsabilidade do promotor, pelo que representa menos despesa para o SNS. Ainda sobre os seus benefícios económicos, a realização de ensaios clínicos permite a criação de valor por parte de outras indústrias, visto que no decorrer de um ensaio clínico são adquiridos diversos bens e serviços. Por sua vez, a manutenção e a utilização desses equipamentos, mesmo numa fase posterior ao ensaio, permite a melhoria dos cuidados de saúde e a criação de centros mais capacitados. É possível comprovar o impacto da Investigação Clínica no desenvolvimento económico do país pelo retorno do investimento realizado. Em Portugal, cada euro investido em ensaios clínicos gera um retorno de 1.99 euros para a economia (2).

## **2.6 Barreiras à realização de Ensaios Clínicos em Portugal**

Como referido, os ensaios clínicos têm um impacto muito positivo no país onde são realizados. Além de acarretar diversos benefícios, o investimento na área da Investigação Clínica permite a valorização de Portugal enquanto país de referência para a realização de ensaios clínicos. Por sua vez, este reconhecimento potencia o aumento do investimento por parte da Indústria Farmacêutica em Portugal, culminando no desenvolvimento do país. Face aos benefícios apresentados, é incompreensível a tendência negativa que se tem verificado a nível da realização de ensaios clínicos em Portugal, face a outros países europeus (2).

De facto, Portugal tem vindo a perder a sua posição cimeira no que diz respeito à realização de estudos clínicos no país, o que pode ser justificado pela existência de obstáculos à atividade; estes, por sua vez, têm contribuído para a perda contínua de competitividade nesta área (2).

Em Portugal, o número de ensaios clínicos submetidos por milhão de habitantes assume o valor de 13,3. Este valor é residual quando comparado com os valores apresentados por outros países europeus, como a Dinamarca ou a Bélgica, com 49,9 e 44,6 ensaios clínicos por milhão de habitantes, respetivamente (2). Como explícito na **Figura 2**, em 2021, França era o país que apresentava uma maior percentagem de ensaios clínicos a decorrer, sendo realizados 6 630 ensaios face aos 685 conduzidos em Portugal (10). Estes indicadores revelam o elevado potencial de crescimento de Portugal na área da Investigação Clínica em geral e nos ensaios clínicos em particular, pelo que se torna relevante a compreensão das barreiras imposta ao desenvolvimento da atividade no nosso país (2).



**Figura 2:** Número de Ensaio Clínicos em curso durante o ano de 2021, nos países da Europa. Adaptado de (10).

### 2.6.1 Prazos de aprovação pouco competitivos

Um dos principais obstáculos à competitividade da Investigação Clínica realizada em Portugal diz respeito ao setor da regulamentação e legislação aplicável no país. No entanto, esta tem sido uma das barreiras mais debatidas e têm sido elaboradas várias medidas que ambicionam agilizar os processos inerentes à submissão e aprovação de ensaios clínicos (2).

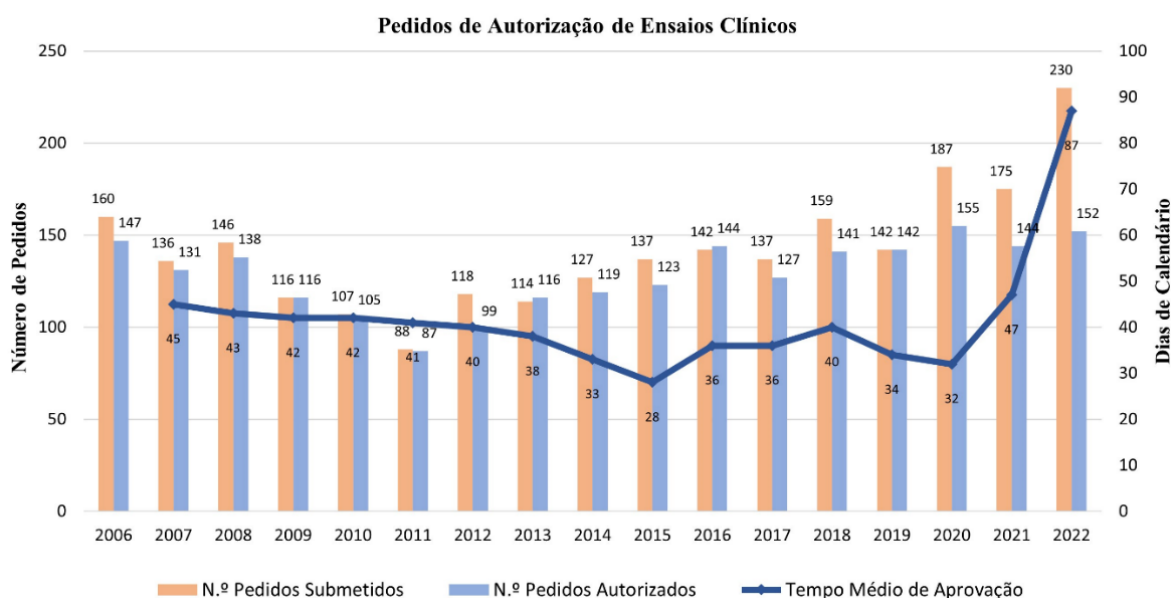
De acordo com o relatório produzido pela APIFARMA, antes da entrada em vigor da LIC, o prazo de aprovação regulamentar de ensaios clínicos por parte das entidades

competentes correspondia a 60 dias, sendo este frequentemente ultrapassado. Este prazo é considerado pouco competitivo quando comparado com os prazos em vigor nos restantes países da Europa. Por exemplo, na Bélgica, os prazos de aprovação correspondem a um máximo de 15 dias para ensaios de fase I, sendo este um prazo bastante mais aliciante para a realização de ensaios clínicos. No sentido de colmatar essa desvantagem foi publicada a Lei n.º 21/2014, já mencionada acima (2).

Além de regular a Investigação Clínica em Portugal, abrangendo os processos de avaliação e realização de estudos clínicos, a Lei n.º 21/2014, mais tarde completada pela Lei n.º 73/2015, tem como principal objetivo contornar a barreira apresentada e estabelecer Portugal como um país mais atrativo. Para isso foram estabelecidos prazos legais mais competitivos para a autorização pelo INFARMED e para a emissão do parecer pela CEIC, correspondendo a 30 dias, sem incluir a validação do processo e a resposta a pedidos de informação adicional. A morosidade na aprovação do contrato financeiro também constitui um desafio à realização de ensaios clínicos em Portugal. Nesse sentido, foi estipulado pela LIC um prazo de 15 dias para esse fim (2). O contrato financeiro é celebrado entre o promotor e o centro no qual o estudo se irá realizar, constando nele os termos de realização do estudo clínico, as condições da sua efetivação e todos os aspetos económicos relacionados com o estudo (1). Adicionalmente, foram definidos prazos legais para os pedidos de esclarecimento, bem como um prazo para a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) igual ao das restantes entidades envolvidas, i.e. 30 dias. Até à data de 16 de abril de 2014, a aprovação do ensaio por parte da CNPD não obedecia a nenhum prazo, o que comprometia o início da condução dos ensaios clínicos (2).

Paralelamente à publicação da LIC, foi também criado o Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC), que consiste numa plataforma de registo e divulgação de todos os estudos clínicos a decorrer em Portugal. Assim, os ensaios clínicos e outros estudos de natureza clínica com medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, são englobados nesta plataforma. Apesar de ter sido criado pelo INFARMED, o RNEC abrange também estudos com amostras humanas e estudos clínicos com regimes alimentares e terapêuticas não convencionais, os quais não fazem parte das áreas de competência do INFARMED (25).

Da análise da **Figura 3**, é possível observar que o número de ensaios clínicos submetidos diminuiu de 160 para 114, entre 2006 e 2013. No entanto, registou-se uma tendência crescente no período subsequente à implementação da LIC. Desde 2006, o mínimo histórico relativamente à submissão de ensaios foi atingido em 2011, com a submissão de apenas 88 estudos. Relativamente aos tempos de aprovação, estes apresentam uma média de 40 dias. Contudo, no ano posterior à entrada em vigor da LIC, foi possível notar uma diminuição nos tempos médios de aprovação, passando de 33 para 28 dias de calendário, bem como um aumento na submissão de ensaios. Entre 2014 e 2022 registou-se um aumento de 127 para 230 ensaios clínicos submetidos, já refletindo as medidas introduzidas a nível do estabelecimento de prazos legais mais atrativos (11).



**Figura 3:** Número de Pedidos de Autorização de Ensaio Clínicos, de 2006 a 2022, e os respectivos tempos médios de aprovação. Adaptado de (11).

A implementação do novo Regulamento de Ensaio Clínicos também teve impacto na competitividade da UE, no que diz respeito à atração de ensaios clínicos para a Europa. Isto porque foi possível simplificar e acelerar os processos de autorização de ensaios clínicos e minimizar os custos associados, devido à harmonização regulamentar a nível da Investigação Clínica na Europa, proporcionada pelo Regulamento. Porém, a competitividade internacional de cada país da UE depende de outros fatores intrínsecos, tais como a qualidade dos investigadores, das infraestruturas e da investigação praticada. Nesse sentido, torna-se

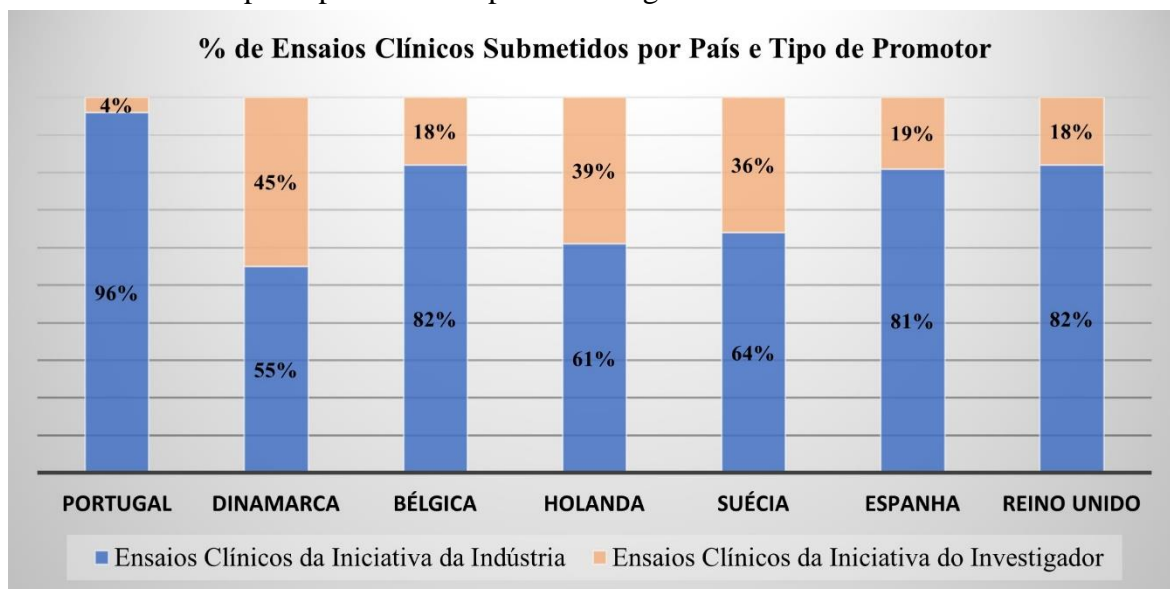
essencial que Portugal adote uma postura de investimento e desenvolvimento face à Investigação Clínica, de forma a colmatar os outros fatores que contribuem para a sua posição mais débil na Europa, e os quais serão discutidos no presente relatório (2,7).

### **2.6.2 Investimento reduzido na Investigação da Iniciativa do Investigador**

Além da classificação já referida, os ensaios clínicos podem ainda ser classificados de acordo com o tipo de promotor nas seguintes categorias: Ensaios Clínicos da Iniciativa da Indústria ou Ensaios Clínicos da Iniciativa do Investigador. Os primeiros têm como promotor a Indústria Farmacêutica e o seu principal objetivo, além da obtenção de evidência científica acerca da segurança e eficácia dos medicamentos experimentais, é o desenvolvimento e comercialização de novos produtos, com vista à geração de lucro e ao aumento do retorno do investimento (26). Neste tipo de ensaios, o investigador apenas executa o protocolo definido pela indústria. O promotor pode subcontratar organizações designadas por *Contract Research Organization* (CRO) para a realização de funções atribuídas ao promotor. Estas fornecem apoio logístico nas atividades relacionadas com o estudo, principalmente ao nível do planeamento e da gestão do ensaio (27). Por outro lado, os ensaios clínicos da iniciativa do investigador têm como objetivo a compreensão dos mecanismos das doenças, a aquisição de conhecimento e a produção de evidência científica, que conseqüentemente se traduzam numa melhoria a nível da prestação de cuidados de saúde (26,28). Além disso, os ensaios clínicos da iniciativa do investigador também se diferenciam pelo facto de serem implementados por investigadores independentes e promotores sem interesses comerciais como, por exemplo, universidades, associações de doentes, grupos de investigação e unidades de saúde. Neste tipo de estudos, para além de assumir o papel de promotor, o investigador é também o responsável por todos os processos que o estudo envolve, desde o seu desenho, submissão às autoridades competentes, condução do ensaio até à sua conclusão e divulgação dos resultados, sendo também o proprietário dos dados gerados pelo estudo (29).

Segundo os dados disponibilizados pelo INFARMED, em Portugal o número de ensaios clínicos da iniciativa do investigador é substancialmente mais baixo do que o número de ensaios clínicos realizados por iniciativa da indústria (10). De acordo com a mesma fonte e de uma forma mais concreta, durante o ano de 2022 foram submetidos 230 ensaios clínicos, dos quais apenas 18 foram da iniciativa do investigador (11), verificando-se assim que a Indústria Farmacêutica é a principal promotora de estudos clínicos em Portugal. Apesar desta disparidade ser transversal na Europa, Portugal encontra-se abaixo da média relativamente ao número de ensaios clínicos da iniciativa do investigador registados na UE. Em 2016, na Bélgica e no Reino Unido apenas 18% da totalidade dos ensaios clínicos submetidos foram de iniciativa académica (2), como se encontra explícito na **Figura 4**.

Uma das principais causas para a desigualdade entre os ensaios de iniciativa



**Figura 4:** Percentagem de Ensaio Clínicos submetidos, por tipo de promotor, em 2016, nos países da Europa. Adaptado de (2).

académica e os ensaios promovidos pela indústria, diz respeito ao financiamento do estudo, uma vez que os ensaios clínicos da iniciativa do investigador têm recursos e financiamento muito inferiores aos da iniciativa da indústria. Contrariamente a estes últimos que são financiados pela própria Indústria Farmacêutica, os ensaios de iniciativa académica exigem uma grande proatividade por parte dos investigadores (30). Estes são responsáveis pela angariação de financiamento junto de associações de doentes, sociedades científicas, fundos europeus ou nacionais, outras associações sem fins lucrativos ou até mesmo junto da própria

Indústria Farmacêutica, de forma a conseguirem suporte para a condução dos projetos de investigação em que esses estudos clínicos se encontram inseridos (26,31).

Apesar de se verificar esta desigualdade, é necessário salientar a importância dos ensaios clínicos da iniciativa do investigador. Uma vez que as áreas de interesse da Indústria Farmacêutica e das universidades também diferem, os estudos clínicos académicos acabam por colmatar as lacunas existentes em áreas que não são uma prioridade de investimento para a indústria, mas que ainda assim são relevantes para a prática clínica. Devido ao interesse comercial envolvido, a atuação da indústria incide em áreas que geram um valor de mercado superior, em detrimento de estudos menos atrativos economicamente e que, por isso, não são alvo de investigação por parte da indústria. Alguns exemplos são os estudos em doenças raras, estudos comparativos entre intervenções terapêuticas, ou estudos sobre novas indicações para fármacos já registados, sendo estes domínios geralmente associados aos estudos da iniciativa do investigador. É indiscutível a importância da realização de estudos comparativos entre alternativas não farmacológicas e farmacológicas, com vista à redução da toma de medicamentos, especialmente em doentes polimedicados. Apesar de ser uma área de estudo essencial com vista à melhoria da qualidade de vida das populações, esta dificilmente será uma área de interesse por parte da indústria, uma vez que pode comprometer o lucro potencial que a mesma teria (26,28).

Apesar das várias diferenças acima mencionadas, importa perceber que existe uma relação mutuamente benéfica entre estes dois tipos de ensaios clínicos, na medida em que para que existam mais ensaios clínicos da iniciativa da indústria, é necessário que haja um maior investimento em ensaios clínicos da iniciativa do investigador. Esta é a premissa que justifica o facto da baixa taxa de ensaios clínicos da iniciativa do investigador contribuir para a baixa taxa de realização de ensaios clínicos promovidos pela indústria, em Portugal (27).

É importante atuar no sentido de tornar Portugal num país mais atrativo para a realização de ensaios clínicos por parte da indústria. No que concerne à escolha do país onde irão ser realizados os ensaios, alguns dos fatores determinantes são a dimensão económica e geográfica do país, e a qualidade da investigação clínica no país, medida através da qualidade dos centros de ensaio, da execução do próprio ensaio e dos investigadores. Quanto à dimensão económica, Portugal encontra-se em desvantagem face a outros países da Europa, pelo que é fulcral investir no aumento da qualidade oferecida em termos de investigação

clínica através da apresentação de centros de ensaio com melhores condições, custos competitivos, e investigadores reconhecidos internacionalmente e com uma notável experiência na área científica dos ensaios promovidos. O estabelecimento dos centros de ensaio e investigadores em Portugal como locais e profissionais de referência depende diretamente da realização de ensaios clínicos da iniciativa do investigador. Isto porque são os ensaios da iniciativa do investigador que conduzem a mais publicações em revistas de elevado impacto científico, contribuindo para o destaque dos investigadores e dos centros de ensaio portugueses, além de contribuírem para a formação de profissionais mais qualificados e experientes (27).

Tendo por base a correlação referida anteriormente, uma das estratégias para ultrapassar a baixa taxa de realização de ensaios clínicos em Portugal, por parte da indústria, é aumentar a execução de ensaios da iniciativa do investigador. Uma vez que estes estudos são abrangidos pela mesma legislação que os ensaios da iniciativa da indústria, torna-se urgente apoiar este tipo de investigação. A regulamentação, bem como as taxas pagas às Autoridades Competentes não diferem entre os dois estudos referidos e, logicamente, torna-se mais difícil para um investigador suportar estes custos comparativamente com a Indústria Farmacêutica (2). Além disso, os estudos clínicos da iniciativa do investigador são uma atividade subfinanciada. Contrariamente aos estudos clínicos promovidos pela indústria, que são alvo de investimento e apoio financeiro, os ensaios da iniciativa do investigador têm grande dificuldade na obtenção desses mesmos apoios financeiros por parte de fundos europeus. É neste sentido que o apoio da Indústria Farmacêutica se mostra fulcral para que possam existir mais ensaios da iniciativa do investigador, pois poderia ajudar na garantia dos recursos necessários para a realização deste tipo de estudos (2). Outra das possíveis formas de combater o problema do subfinanciamento destes últimos, seria através da abertura de concursos para o financiamento de ensaios clínicos da iniciativa do investigador, por parte da indústria (27). Adicionalmente, é pertinente a existência das infraestruturas nacionais, sem fins lucrativos, que forneçam apoio logístico e que permitam garantir condições adequadas para a realização de ensaios clínicos em Portugal. A nível europeu foi criada em 2014 a *European Clinical Research Infrastructure Network* (ECRIN), que teve Portugal como um dos países fundadores e cujo principal foco é auxiliar a investigação clínica académica, através do desenvolvimento e implementação de estudos clínicos multinacionais e de qualidade, da iniciativa de investigadores. Nesse seguimento, a nível nacional, foi criada



a *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network* (PtCRIN), que, enquanto parceiro da ECRIN, tem como objetivo comum auxiliar na gestão e condução eficiente de estudos clínicos conduzidos por investigadores, em Portugal. Enquanto objetivos específicos, a PtCRIN procura desenvolver uma rede organizada de infraestruturas nacionais que inclui *Clinical Research Centers* (CRC), *Clinical Trial Units* (CTU) e CROs e que assegure a qualidade do serviço prestado, além de promover a eficiência dos centros de Investigação Clínica ao nível do desenvolvimento de estudos clínicos (32). Dessa forma, através da realização e do apoio ao ensaios clínicos de iniciativa académica será dada mais visibilidade internacional à investigação clínica realizada em Portugal, atraindo, por conseguinte, mais investimento de fundos nacionais e internacionais e potenciando a competitividade de Portugal nesta área (26).

### **2.6.3 Falta de reconhecimento da importância estratégica da Investigação Clínica**

Outra das barreiras que podem justificar a falta de competitividade de Portugal no âmbito da Investigação Clínica é a falta de reconhecimento da importância estratégica desta área e, por conseguinte, a falta de investimento na mesma.

O facto de a Investigação Clínica não ser considerada uma atividade prioritária traduz-se numa posição maioritariamente dedicada à medicina existencial, por parte das unidades de saúde (2). No entanto, de acordo com a Resolução do Conselho de Ministros n.º 27/2018, é notória a predisposição de Portugal para o investimento na área da Investigação Clínica considerando os seus benefícios para o desenvolvimento da saúde em Portugal. Isto porque a condução de ensaios clínicos assume um peso importante na melhoria da prestação de cuidados de saúde, contribuindo para o acesso a terapêuticas inovadoras por parte dos doentes (33). Para além disso, a condução destes ensaios traduz-se também num aumento do conhecimento científico para a sociedade, no desenvolvimento de novas metodologias de investigação e no desenvolvimento de profissionais de saúde cada vez mais qualificados, reduzindo desta forma os custos operacionais nas unidades de saúde e aumentando os ganhos económicos para o país. Posto isto, é fundamental aliar a atividade assistencial e o ensino e investigação derivado da realização de ensaios clínicos (2,33).

Tendo como intuito contribuir para a otimização do potencial clínico, científico e tecnológico de Portugal, e para a criação de valor através do estímulo da Investigação Clínica, foi criada em 2018 a Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB) cuja principal missão é a promoção e o desenvolvimento da Investigação Clínica em Portugal (2). No âmbito da missão proposta e com vista ao seu alcance, foram destacados vários objetivos e áreas de atuação desta agência em Portugal, tais como:

- Reforço da importância estratégica da Investigação Clínica, elaborando orientações para a criação de estruturas de suporte à mesma nas unidades de saúde (2);
- Capacitação das infraestruturas do SNS, como vista a atrair o investimento de empresas multinacionais (2);
- Criação de métricas relativas à Investigação Clínica nas unidades de saúde nacionais, estabelecendo uma avaliação periódica das mesmas (2);

É de salientar que uma das iniciativas prioritárias da AICIB é também promover a cooperação e comunicação entre os diversos *stakeholders* envolvidos em ensaios clínicos, de forma a agilizar as atividades de Investigação e Desenvolvimento (I&D). Nesse sentido, no relatório da APIFARMA publicado em 2019, foi sugerida a criação de um Fórum de Competitividade para a Investigação Clínica, que iria consistir num meio de comunicação entre os vários *stakeholders*, e servir de suporte para a atividade da AICIB. Este fórum seria constituído por associações de doentes, promotores, autoridades regulamentares, administrações hospitalares e profissionais de saúde, que dariam o seu *feedback* e ajudariam a destacar as iniciativas prioritárias, de forma a ajudar a guiar a atuação da AICIB (2).

#### **2.6.4 Escassez de profissionais dedicados à Investigação Clínica**

Para além das barreiras já mencionadas, a escassez de profissionais dedicados à Investigação Clínica também pode contribuir para a baixa taxa de ensaios clínicos realizados em Portugal. Uma das principais lacunas que pode justificar este facto é a falta de investimento na formação profissionalizada de recursos humanos qualificados na área da Investigação Clínica. A desvalorização da formação dos profissionais contribui diretamente para a falta de autonomia e eficiência dos centros e equipas de investigação, gerando uma maior dependência do acompanhamento do promotor (26). No relatório conduzido pela APIFARMA, e já citado no presente documento, foram enumeradas várias iniciativas

implementadas nos últimos anos, que tinham como finalidade definir percursos de carreira para os profissionais de saúde, que incluem a Investigação Clínica, de forma a promover a sua capacitação nessa área (2).

A título de exemplo indica-se a realização de formações em investigação clínica nos próprios centros de ensaio, não só para profissionais já dedicados à investigação, mas também para os demais profissionais de saúde, as quais irão permitir criar equipas qualificadas e profissionais de excelência com uma formação abrangente (2). Além disso, a criação de mestrados e doutoramentos relativos à área, e até mesmo programas internacionais em Investigação Clínica, irá aumentar o interesse pela área e promover a inclusão da Investigação Clínica nos currículos e percursos académicos dos profissionais de saúde (2,27).

Sob outra perspetiva, a escassez de profissionais dedicados à Investigação Clínica também se pode dever à falta de motivação dos mesmos, causada pelos poucos incentivos recebidos. Apenas os ensaios clínicos da iniciativa da indústria incluem incentivos económicos para os investigadores, pelo que é fundamental promover a criação de um sistema de reconhecimento e compensação dos investigadores que participam em estudos clínicos académicos (2,26).

Além das razões já mencionadas acima, outros dos fatores imperativos que levam à escolha de um país para realização de um ensaio clínico são o potencial de recrutamento e a reputação dos profissionais na área dos ensaios. Estes dois fatores estão diretamente relacionados com o pouco investimento na formação e compensação dos investigadores. De forma a explorar a relação referida, é importante salientar que a falta de incentivos e apoios aos investigadores contribui para a desmotivação dos mesmos e, por conseguinte, para o pouco tempo dedicado à Investigação Clínica. O facto de esta atividade não ser valorizada enquanto estratégia para a progressão na carreira também desencoraja a participação em ensaios clínicos por parte dos investigadores. Consequentemente, irá existir um menor encaminhamento de doentes para ensaios clínicos por parte dos médicos, o que contribui para a diminuição da taxa de recrutamento, que se encontra abaixo do esperado por comparação com outros países europeus. Deste modo, é fulcral atuar nestas duas vertentes: aumentar a taxa de recrutamento e investir na formação e valorização dos profissionais, de

forma a conseguir promover Portugal e demonstrar a excelência dos seus profissionais no estrangeiro (26,30).

A baixa taxa de recrutamento deve-se não só à falta de atividade dos profissionais na área, mas também à recetividade da população no que diz respeito à participação em ensaios clínicos. Esta atividade ainda está associada a uma conotação negativa, devido ao pensamento de que a entrada num ensaio clínico significa o acesso a um tratamento experimental que pode não ser eficaz no tratamento da patologia em causa. Além disso, a perceção de que a Indústria Farmacêutica gera elevadas taxas de lucro à custa do doente, também contribui para a reputação negativa associada aos ensaios. Deste modo, é essencial investir na realização de um maior número de campanhas de divulgação, de forma a promover a literacia da população e a realçar os benefícios dos ensaios clínicos (2).

Do ponto de vista dos profissionais de saúde, é mandatório permitir que o tempo dedicado à Investigação Clínica seja parte integrante da atividade dos mesmos, e investir na sua formação. Estas medidas permitem o desenvolvimento e capacitação de equipas de investigação, contribuindo para a criação de unidades de excelência. A valorização dos profissionais portugueses, permite evidenciar Portugal, potenciando o seu reconhecimento enquanto país de excelência para a realização de ensaios clínicos e, conseqüentemente, o investimento da Indústria Farmacêutica no país, que se traduzirá no aumento do número de ensaios clínicos realizados nacionalmente. O aumento da atividade no setor da Investigação Clínica contribui diretamente para a criação de emprego devido ao aumento da carga de trabalho e irá potenciar a retenção de profissionais de saúde no país e aumentar o número de profissionais no setor (2).

Por fim, a limitada cooperação e articulação entre as várias unidades de saúde dificulta o desenvolvimento destas últimas. De forma a colmatar essa lacuna, deve ser promovido o estabelecimento de redes de investigação nacionais e internacionais, o que permitirá um maior contacto e comunicação entre os investigadores e os centros, favorecendo a referenciação de doentes e o seu recrutamento (2).

A **Tabela 1** resume as principais barreiras à realização de ensaios clínicos em Portugal, mencionadas ao longo deste relatório, bem como as estratégias sugeridas ou já implementadas de forma a solucionar esses obstáculos.

**Tabela 1:** Síntese das principais barreiras e estratégias implementadas ou a implementar, de forma a atrair a realização de mais ensaios clínicos em Portugal.

<b>Realização de Ensaio Clínicos em Portugal</b>	
<b>Barreiras</b>	<b>Estratégias já Implementadas ou Sugeridas</b>
<b>Prazos de Aprovação Pouco Competitivos</b>	Revisão da Legislação; Estabelecimento de prazos mais atrativos.
<b>Reduzido Investimento na Realização de Ensaio Clínicos da Iniciativa do Investigador</b>	Aumento do financiamento deste tipo de ensaios; Criação de infraestruturas nacionais (PtCRIN) dedicadas à promoção da Investigação Clínica.
<b>Reconhecimento limitado da Importância Estratégica da Investigação Clínica</b>	Adoção de um modelo menos assistencial nas unidades de saúde e que inclua a Investigação Clínica; Priorização da Investigação Clínica face ao seu potencial na melhoria dos cuidados de saúde; Criação da AICIB; Aumento da cooperação entre os diferentes <i>stakeholders</i> .
<b>Escassez de Profissionais dedicados à Investigação Clínica</b>	Atribuição de incentivos económicos; Valorização da Investigação Clínica para a progressão na carreira; Investimento na formação de recursos humanos na área; Aumento do tempo dedicado à Investigação Clínica, pelos profissionais de saúde.

## **2ª PARTE – Estágio no Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância da empresa BlueClinical**

### **3. Entidade de Acolhimento do Estágio**

#### **3.1 BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda.**

A BlueClinical é uma empresa privada portuguesa, fundada em 2012 e sediada em Matosinhos, no distrito do Porto. A empresa presta serviços de CRO, sendo especializada em estudos de bioequivalência e de fase inicial com indivíduos saudáveis e doentes, além de prestar serviços de consultoria científica, contribuindo para o desenvolvimento de diversos projetos de investigação nas mais diversas áreas terapêuticas. A entidade encontra-se dividida em três unidades de negócio distintas: BlueClinical R&D (*Research and Development*), BlueClinical Fase I e BlueClinical CRP (*Clinical Research Partnership*), as quais serão descritas sumariamente em seguida (34).

- BlueClinical R&D

A BlueClinical R&D presta serviços de consultoria ao nível do desenvolvimento clínico de medicamentos e oferece um serviço completo de CRO, com principal foco nos ensaios de fase precoce. A nível da consultoria, a BlueClinical procura maximizar a competitividade dos seus clientes, oferecendo serviços personalizados, tendo em conta os tempos necessários para a entrada no mercado e para a aprovação regulamentar, recorrendo à comunicação e ao aconselhamento das autoridades regulamentares (FDA e EMA), quando necessário (34).

- BlueClinical Fase I

A BlueClinical Fase I dedica-se à condução de ensaios clínicos de fase I em voluntários saudáveis e em pequenas populações selecionadas de doentes, cumprindo com os mais elevados padrões éticos e normas regulamentares. A Unidade de Fase I está localizada nas instalações do Hospital da Prelada, o que permite um melhor acesso a serviços e apoio em caso de emergência. Nesta unidade são realizados diversos tipos de estudo não só com medicamentos genéricos, mas também com medicamentos inovadores, dos quais são exemplos os estudos de bioequivalência e biodisponibilidade e os estudos de interações medicamentosas (34).

- BlueClinical CRP

A BlueClinical CRP tem como objetivo apoiar e coordenar a atividade de investigação clínica realizada nas suas instituições de saúde parceiras. De forma a atingir o objetivo a que se propõe, a BlueClinical dispõe de uma equipa de coordenadores de Investigação Clínica dedicados à gestão das atividades relacionadas à investigação clínica, de forma a garantir o

desenvolvimento eficiente do ensaio clínico. Atualmente, a BlueClinical CRP conta com uma parceria estabelecida com onze hospitais do SNS (34).

Posto isto, a política de qualidade da empresa assenta na condução de investigação clínica, que gere valor para a sociedade e simultaneamente, cumpra com todos os requisitos éticos e regulamentares. A nível interno é assegurado o cumprimento de Procedimentos Operacionais Padrão (*Standard Operating Procedures* - SOPs), de forma a obter documentos e dados clínicos precisos e rigorosos (34).

Na **Figura 5**, encontra-se representado o organograma da BlueClinical, no qual são visíveis os vários departamentos que constituem a empresa e que trabalham, conjuntamente, de forma a garantir a condução de investigação clínica de qualidade (35).

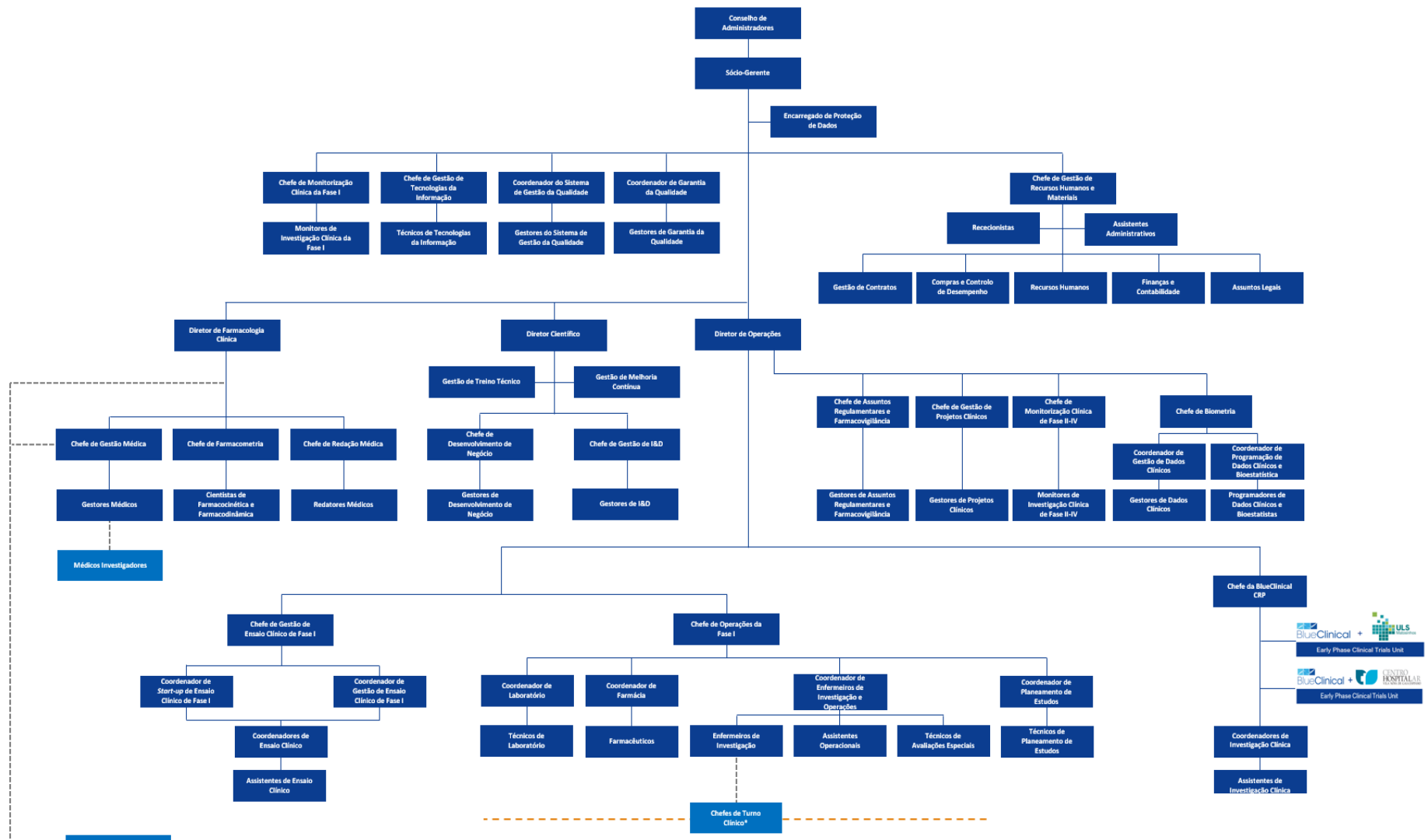


Figura 5: Organograma da BlueClinical. Retirado de (35).



### **3.2 Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância**

O Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância da BlueClinical presta serviços de consultoria, não só regulamentar mas também ao nível da farmacovigilância, desde a fase inicial de desenvolvimento de medicamentos, até à aprovação da entrada no mercado e a posterior monitorização na fase pós-AIM. O principal cliente da BlueClinical é a Bluepharma, à qual são prestados serviços de farmacovigilância.

Em seguida, serão exploradas as duas principais áreas de atuação deste departamento, tendo em conta o contexto da BlueClinical e as atividades desenvolvidas no estágio curricular.

#### **3.2.1 Assuntos Regulamentares**

De acordo com o Artigo 71º do Regulamento (UE) N.º 536/2014, o promotor pode delegar as suas funções numa pessoa, empresa, instituição ou organização. Contudo, essa delegação não irá afetar a sua responsabilidade no que diz respeito à segurança dos participantes no ensaio e à fiabilidade dos dados (4). Na sequência desta definição e tendo em conta as atividades acompanhadas no decorrer do estágio, um departamento de Assuntos Regulamentares funciona como um ponto de contacto entre o promotor e as Autoridades Regulamentares.

A nível regulamentar, a equipa de Assuntos Regulamentares tem como principal foco o fornecimento de apoio ao promotor, em todos os aspetos referentes à comunicação com as autoridades regulamentares. Desta forma, as submissões de pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos, a resposta a pedidos de informação adicional, decorrentes da avaliação dos pedidos, e as notificações às autoridades, são parte integrante das funções do departamento. As notificações do ensaio incluem as notificações de início e término do ensaio e do recrutamento, e qualquer notificação e alteração relacionada com a realização do ensaio clínico, com a metodologia, com o medicamento experimental, com o protocolo, com o investigador ou até mesmo com o centro envolvido no ensaio clínico. Mais uma vez recorrendo às definições presentes no Regulamento acima mencionado, é de salientar que, caso as alterações tenham um impacto significativo ao nível da segurança dos participantes e/ou impactem a robustez dos dados, estas são consideradas alterações substanciais e devem ser alvo de um novo processo de autorização semelhante ao procedimento de autorização inicial (4).

Além disso, é da responsabilidade do departamento a pesquisa e análise dos requisitos regulamentares estipulados pelas Autoridades Competentes nacionais e internacionais, de forma a garantir a conformidade dos processos com a legislação aplicável.

### **3.2.2 Farmacovigilância**

O departamento é também responsável pela realização de atividades de farmacovigilância, necessárias para garantir uma utilização segura dos medicamentos.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a farmacovigilância é definida como “a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos”, com o objetivo último de melhorar a segurança dos medicamentos para os consumidores (36).

A nível da farmacovigilância, o departamento atua ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, quer numa fase anterior à entrada do medicamento no mercado, durante o período de investigação e desenvolvimento (fase pré-AIM), quer na fase em que o medicamento já recebeu uma autorização e já se encontra comercializado (fase pós-AIM).

Na fase pré-AIM, as informações de segurança de um medicamento advêm dos dados recolhidos no decorrer da realização de ensaios clínicos e que são importantes para estabelecer a relação benefício-risco do medicamento e identificar possíveis reações adversas. Contudo, a informação recolhida é limitada, uma vez que a exposição é controlada e incide numa população criteriosamente selecionada. A monitorização durante o uso comercial do medicamento, assume, por isso, um papel fulcral uma vez que permite a identificação de eventos adversos num ambiente real, dado que a comercialização do medicamento é alargada a toda a população. Esse contexto potencia a recolha de informação de segurança complementar, ou até mesmo informação que se desconhecia até à data de comercialização, nomeadamente sobre a exposição em populações específicas como grávidas ou crianças, sobre interações medicamentosas ou sobre efeitos que decorrem do uso prolongado do medicamento (37).

Em 1992, foi criado o Sistema Nacional de Farmacovigilância, cujo objetivo é a monitorização da segurança dos medicamentos com AIM, através da recolha e avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) e da aplicação de medidas de segurança sempre que necessário (38). É importante referir que uma RAM é definida como

uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, sendo que a reação pode surgir no decorrer do uso do produto em conformidade ou não com os termos da AIM, ou até mesmo por exposição ocupacional. Contrariamente a um evento adverso, uma reação adversa caracteriza-se por existir pelo menos a suspeita de uma relação causal entre a ocorrência e o medicamento (37).

No entanto, este sistema não exclui a responsabilidade do titular de AIM quanto a essa monitorização e avaliação permanente da relação benefício-risco do medicamento (20). O titular de AIM designa a entidade detentora do registo do medicamento, no entanto, as atividades de monitorização da segurança do produto podem ser executadas por empresas contratadas que contenham serviços especializados de farmacovigilância, como é o caso da BlueClinical.

De forma a facilitar o cumprimento das atividades de farmacovigilância na UE, a EMA desenvolveu um conjunto de diretrizes denominadas como Boas Práticas de Farmacovigilância (*Good Pharmacovigilance Practices – GVP*). O documento abrange todos os medicamentos aprovados centralmente e nacionalmente, e encontra-se dividido em vários capítulos (20).

#### **4. Objetivos do Estágio Curricular**

De forma geral, os principais objetivos deste estágio no Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância encontram-se descritos em seguida:

- Aplicar, num ambiente prático, os conhecimentos teóricos adquiridos durante a realização do MeGIC;
- Realizar as tarefas solicitadas a um membro do Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, procurando desenvolver autonomia na execução das mesmas;
- Desenvolver *soft skills*, tais como, trabalho em equipa e gestão de tempo;
- Contactar com o ambiente de trabalho numa CRO, e particularmente no departamento no qual decorreu o estágio.

De uma forma mais específica, foi estipulado com a entidade acolhedora um plano que englobava o desempenho das seguintes atividades:

Domínio da Submissão à CEIC e ao INFARMED:

- Elaboração de dossiers para solicitação de aprovação do INFARMED;
- Elaboração de dossiers para solicitação de aprovação da CEIC;
- Registo EUDRACT.

Domínio dos Assuntos Regulamentares:

- Pesquisa de legislação e *guidelines* nos *websites* das entidades relevantes para a Investigação Clínica;
- Avaliação do impacto da legislação encontrada;
- Comunicações com as Autoridades Competentes e Comissão de Ética, nomeadamente notificações relacionadas com os ensaios clínicos;
- Avaliação de pedidos de elementos e submissão das respostas aos mesmos;
- Contacto com a plataforma CTIS.

Domínio da Farmacovigilância:

- Pesquisa de legislação e *guidelines* nos *websites* das entidades relevantes para a farmacovigilância;
- Avaliação do impacto da legislação encontrada;
- Monitorização da informação de segurança de referência, incluindo a pesquisa e avaliação do seu impacto;

- Pesquisa e análise de literatura e de informação médica relevante em revistas e jornais nacionais e internacionais;
- *Download* de *Individual Case Safety Reports (ICSRs)* da *EudraVigilance* e respetiva análise;
- Preparação de Planos de Gestão de Risco (*Risk Management Plans – RMP*).

## 5. Contextualização do Estágio

O estágio curricular foi realizado na BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda., em particular no Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância da empresa. O estágio teve a duração de 9 meses, tendo-se iniciado no dia 20 de setembro de 2022 e encerrado no dia 22 de junho de 2023, perfazendo um total de 1042 horas. A realização do mesmo foi feita sob a orientação da Dr<sup>a</sup>. Ana Mafalda Macedo, *Head of Regulatory Affairs & Pharmacovigilance*, substituída, em maio, pela Dr<sup>a</sup>. Margarida Guerra, e sob orientação da Professora Dr<sup>a</sup>. Sandra Vieira, docente e investigadora do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro.

Como etapa inicial do estágio, a BlueClinical elaborou um plano de acolhimento que consistia na realização de um dia formativo. Esta atividade decorreu no dia 20 de setembro de 2022 e incluiu as seguintes formações:

- “*Introduction to the Company*”, dirigida pelo Professor Luís Almeida, *Managing Director*. Esta formação teve como principal foco a apresentação da empresa e a contextualização da Investigação Clínica em Portugal e na Europa, bem como o envolvimento da BlueClinical nas várias etapas da mesma.
- “*IT Policies*”, dirigida pelo Dr. Sandro Sousa, *Head of Information Technologies Management* e que consistiu numa explicação sobre as políticas de segurança informática na empresa. Esta sessão envolveu ainda o fornecimento do material de trabalho associado ao cargo, nomeadamente o computador destinado ao uso laboral.
- “*Human Resources*”, liderada pela Dra. Susana Brandão, *Head of Human and Materials Resources Management* e com o objetivo de formalizar os aspetos contratuais associados ao estágio.

No mesmo dia, foi possível conhecer os membros da equipa de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância e perceber a dinâmica de trabalho da mesma, tendo sido este o primeiro contacto com o departamento.

Por sua vez, as duas semanas seguintes foram dedicadas ao cumprimento do plano de treino inicialmente estabelecido, que englobava a leitura do Manual da Qualidade e dos SOPs aplicáveis a toda a empresa e específicos do próprio departamento. Além disso, procedeu-se também à realização do treino nas Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical*

*Practices – GCP*), necessário para preparação de profissionais quanto à condução de ensaios clínicos.

O estágio decorreu, essencialmente, em formato remoto. Contudo, também foi possível realizar trabalho presencial, nos escritórios da empresa, em Matosinhos, ainda que de forma mais pontual.

O método de trabalho da equipa incluía a realização diária de reuniões, que correspondiam à primeira atividade do dia. As referidas reuniões destinavam-se à distribuição de trabalho e ao fornecimento de *updates* sobre o estado de realização das tarefas. Além disso, o registo do tempo alocado a cada atividade desempenhada também fazia parte do método de trabalho departamental e tinha como objetivo perceber o ritmo de trabalho da equipa. O registo era realizado em *Excel* e enviado, semanalmente, para a coordenadora do departamento.

Enquanto membro da equipa de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância foi possível desempenhar várias atividades ao longo do período de estágio. Na **Tabela 2**, encontram-se referidas as tarefas realizadas durante o estágio curricular, bem como a contagem do número de vezes que as mesmas foram desempenhadas.

É importante salientar que todas as tarefas realizadas eram obrigatoriamente precedidas por uma formação baseada no SOP específico da atividade e incluía o acompanhamento da realização da tarefa por uma colega do departamento. Após o primeiro contacto com a tarefa a realizar, a mesma era efetuada de forma autónoma.

**Tabela 2:** Contagem do número de vezes em que cada tarefa foi desempenhada durante o estágio curricular.

Tarefas desempenhadas durante o Estágio		Contagem
<b>Assuntos Regulamentares</b>	Envio de Documentos para TMF	10
	Pesquisa de Legislação da BlueClinical	21
	Monitorização das Informações de Segurança de Referência	20
<b>Farmacovigilância</b>	Pesquisa de Legislação da Bluepharma	18
	Monitorização da literatura Científica Nacional e Internacional	19
	Análise de ICSR extraídos da <i>EudraVigilance</i> (MLM e L2A)	16
	XEVMPD – Preparação de documentos, Submissão e QC	62
	QC ao MLM e L2A	11
	QC à Pesquisa na Literatura (PubMed)	12
	Deteção de Sinal	1
Construção de Bases de Dados	2	



## 6. Descrição das Atividades desempenhadas durante o Estágio

### 6.1 Atividades de Farmacovigilância

#### 6.2.1 Monitorização da Literatura Científica Nacional e Internacional

A atividade de pesquisa na literatura científica é realizada com o intuito de recolher informação relevante de segurança e identificar possíveis reações adversas relacionadas com os medicamentos comercializados pela Bluepharma. Através desta atividade é possível detetar possíveis sinais de segurança e riscos que possam afetar a segurança da população exposta aos medicamentos já comercializados.

A fonte de notificações relativas à segurança de medicamentos pode ser diversa, incluindo relatos de profissionais de saúde ou pacientes, relatos feitos às próprias autoridades regulamentares de medicamentos, literatura científica já publicada, entre outras fontes.

A pesquisa é realizada semanalmente, quer a nível nacional, quer internacional. A nível nacional, a tarefa é feita através da pesquisa no site das revistas médicas portuguesas. Além disso, também devem ser monitorizados os jornais e as revistas locais dos países nos quais os medicamentos têm autorização de introdução no mercado. Uma vez que alguns medicamentos da Bluepharma têm autorização para a sua comercialização no mercado espanhol, as revistas médicas espanholas são também alvo de consulta e análise.

A nível internacional, é feita uma pesquisa através da base de dados PubMed, que corresponde a uma das maiores bases de dados de publicações científicas na área da biomedicina. Para além de outras funcionalidades, esta base de dados permite a criação de um alerta personalizado, via *e-mail*, de artigos de interesse para o utilizador. No caso em concreto da pesquisa para a Bluepharma, cada uma das substâncias ativas coberta pela pesquisa internacional possui um alerta que leva ao envio semanal de um *e-mail* contendo artigos. Estes obedecem a uma *query* de pesquisa previamente definida e com determinadas palavras-chave relacionadas com as informações de segurança procuradas. A tarefa inicia-se então com a conversão dos *e-mails* num documento pdf, que é, em seguida arquivado no servidor interno da BlueClinical como comprovativo dos artigos rececionados naquela dada semana. No âmbito da pesquisa na literatura científica, a informação de segurança considerada relevante encontra-se referida na **Tabela 3**.

**Tabela 3:** Informação relevante de segurança a considerar na realização da Monitorização da Literatura Científica Nacional e Internacional. Informação retirada de (37).

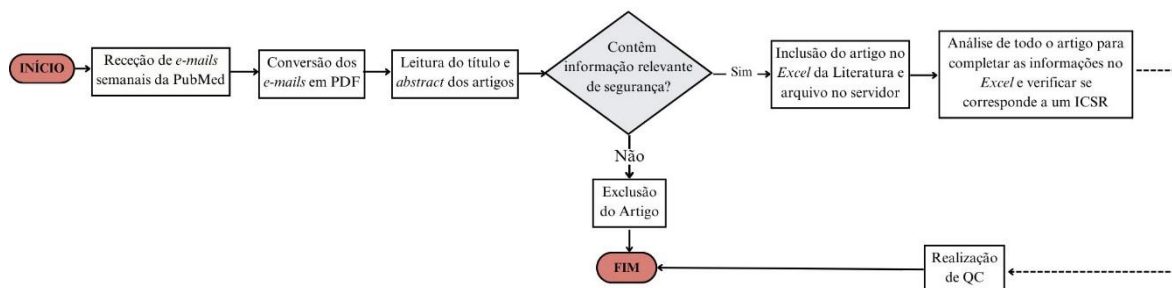
<b>Informação de Segurança</b>	<b>Descrição</b>
<b>Abuso do Produto</b>	Uso excessivo, quer seja de forma persistente ou esporádica e que tenha consequências físicas ou psicológicas nocivas.
<b>Uso Indevido</b>	Situações nas quais o fármaco é utilizado de forma intencional e inapropriada pelo utilizador, e em não conformidade com os termos da AIM.
<b>Uso <i>Off-label</i></b>	Situações nas quais o fármaco é utilizado intencionalmente para uma finalidade que não aquela para a qual foi aprovado aquando da sua AIM, numa dosagem ou via de administração não recomendadas ou até num grupo populacional para o qual o seu uso não está aprovado.
<b>Overdose intencional ou não</b>	Administração de um dado medicamento acima da dose máxima recomendada e descrita no RCM do medicamento autorizado. A sobredosagem pode ocorrer numa toma única ou ser o resultado cumulativo de várias tomas.
<b>Exposição durante a gravidez ou amamentação</b>	Casos em que o embrião ou o feto possam ter sido expostos a medicamentos através da exposição materna. Esta informação deve ser monitorizada de forma a recolher informações sobre o impacto do fármaco no resultado da gravidez ou no desenvolvimento da criança após o nascimento.
<b>Erro de Medicação</b>	Falha não intencional na administração de um fármaco, e que pode ou tem potencial para causar danos ao paciente. Pode acontecer, por exemplo, quando o medicamento é administrado por uma via de administração errada ou numa dosagem incorreta.
<b>Falta de Eficácia Terapêutica</b>	Quando o medicamento não produz o efeito terapêutico esperado, no decorrer da sua utilização na indicação terapêutica para o qual foi aprovado aquando da sua AIM.
<b>Sintomas de Abstinência</b>	Sintomas que se manifestam aquando da interrupção ou redução na toma de uma substância que foi consumida repetidamente, normalmente durante um longo período e/ou em doses elevadas.

<b>Exposição Ocupacional</b>	Exposição a um fármaco, que ocorre no ambiente de trabalho, no decorrer da atividade profissional ou não.
<b>Interação Fármaco – Fármaco ou Fármaco – Alimento</b>	Interação entre dois fármacos tomados concomitantemente, que produz alterações a nível da farmacocinética e/ou farmacodinâmica dos mesmos e cujo efeito no paciente é resultado da referida interação.
<b>Transmissão de um Agente Infeccioso</b>	Considera-se como agente infeccioso, qualquer organismo, vírus ou partícula infecciosa, patogénico ou não patogénico. Uma suspeita de transmissão de um agente infeccioso através de um medicamento é baseada em sinais e sintomas clínicos ou em resultados laboratoriais que indiquem uma infeção num doente exposto ao fármaco. Deve ser considerada como uma reação adversa grave.
<b>Efeito Terapêutico Inesperado</b>	Quando a toma de determinado fármaco resulta na ocorrência de um efeito terapêutico inesperado, i.e., que não está de acordo com o descrito no RCM e com a sua indicação terapêutica.
<b>Uso na População Idosa ou Pediátrica</b>	Uso do fármaco nestas populações, consideradas de risco. A recolha de informações de segurança nestas populações é imperativa, de forma a identificar sinais de segurança específicos de uma determinada população.
<b>Medicamento Falsificado</b>	Qualquer medicamento que contenha uma representação falsa, por exemplo, do seu nome, embalagem ou até mesmo, da sua composição, que pode estar adulterada, quer seja ao nível dos excipientes e substância ativa ou na quantidade dos mesmos.

De forma mais específica, a realização desta tarefa incide na análise dos artigos científicos publicados na semana anterior à da pesquisa. Primeiramente, realiza-se a leitura dos títulos e *abstracts* dos artigos, de forma a perceber se relatam alguma informação de segurança relevantes. Através deste primeiro passo é possível excluir alguns artigos quando os mesmos referem o uso das substâncias ativas em animais ou células no decorrer de estudos *in-vitro*. Em seguida, caso o artigo apresente informação de segurança, procede-se à sua inserção na base de dados interna da BlueClinical (formato *Excel*) e guarda-se uma cópia do mesmo no servidor. A referência ao artigo é feita através do seu título, nome do autor e revista ou jornal no qual foi publicado. Posteriormente, realiza-se a análise de todo o artigo

para identificar se pode ser considerado um ICSR válido. As etapas de realização desta atividade encontram-se representadas na **Figura 6**.

Um ICSR consiste num relatório com informação relevante, relacionada a um caso



**Figura 6:** Fluxograma relativo à Monitorização da Literatura Médica, através da PubMed.

individual de uma suspeita de reação adversa a um dado medicamento. Para ser considerado válido, o ICSR tem de preencher quatro critérios mínimos, sendo eles: ter pelo menos um notificador identificável, um único paciente identificável, pelo menos uma reação adversa suspeita e pelo menos um medicamento suspeito. O paciente pode ser identificável pelas suas iniciais, idade, data de nascimento e género, mas, por vezes, apenas pelo subgrupo populacional, como por exemplo, população idosa ou pediátrica.

Na **Figura 7** é apresentado um exemplo de um artigo recebido e analisado no âmbito da realização desta tarefa, durante o período de estágio.

### Anxiety exacerbation in a patient with chronic myeloid leukemia receiving dasatinib and venlafaxine

Christopher Bell<sup>1</sup>, Jessie Signorelli<sup>1</sup> and Gabriela Hobbs<sup>2</sup>

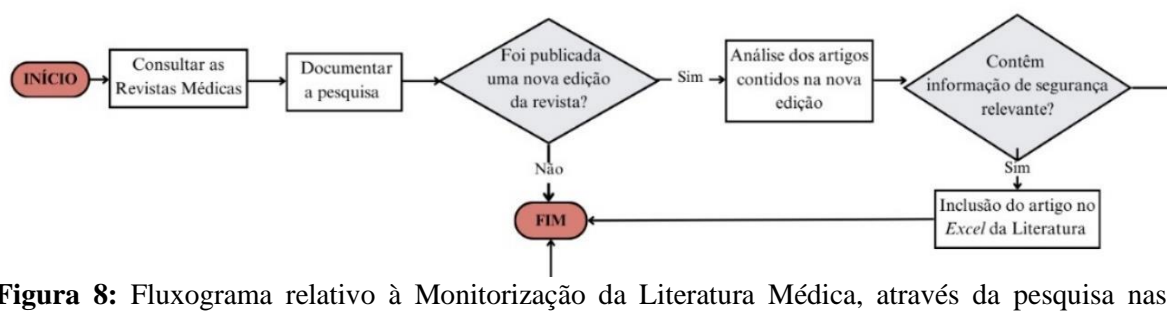
**Abstract**  
**Introduction:** Tyrosine kinase inhibitor (TKI) use leads to near-normal life expectancy in patients with chronic myeloid leukemia (CML); unfortunately for some patients, adverse drug effects (ADEs) and medication burden associated with TKI therapy can lead to decreased quality of life. Additionally, TKIs have drug interactions that may negatively impact patients' management of co-morbidities or lead to increased ADEs.  
**Case report:** A 65-year-old female with a history of anxiety treated and controlled with venlafaxine experienced increased and resistant anxiety and insomnia after starting dasatinib for CML.  
**Management and outcome:** On dasatinib, the patient experienced worsening anxiety and insomnia. The stress of a new leukemia diagnosis, drug interactions, and ADEs from dasatinib were considered possible causes. Dose adjustments to dasatinib and venlafaxine were made to control the patient's symptoms. However, the patient's symptoms did not resolve. After being on dasatinib for 2.5 years, the patient discontinued TKI therapy due to being in a deep molecular remission and given ongoing challenges managing anxiety. Within 4 months of stopping dasatinib, the patient reported an improvement in anxiety and overall emotional wellbeing. She continues to feel better and remains in a complete molecular remission 20 months off treatment.  
**Discussion:** This case demonstrates a possible previously unknown drug interaction with dasatinib as well as a possible rarely reported ADE of dasatinib. Additionally, it highlights the difficulties patients with psychiatric disorders may face on TKI therapy and challenges providers may have in identifying rare psychiatric ADEs, thus emphasizing the need for documentation of these types of cases.

**Figura 7:** Abstract de um artigo analisado durante o período de estágio no decorrer da monitorização da Literatura Científica Internacional. Retirado de (39).

Da análise do *abstract* do artigo, podemos constatar que contém informação de segurança, uma vez que se trata de uma interação fármaco-fármaco. Além disso, é possível comprovar que estão presentes os quatro critérios mínimos, sendo considerado, por isso, um ICSR válido. Neste caso, o doente é identificável pelo género e idade – mulher, 65 anos. Adicionalmente, é possível identificar pelo menos um notificador – Christopher Bell, pelo menos uma reação adversa suspeita – ansiedade e insónias aumentadas, e um medicamento suspeito – venlafaxina.

Caso se verifique a identificação de um caso válido, ocorrido em Portugal, primeiramente verifica-se se a substância ativa está coberta pelo serviço de *Medical Literature Monitoring* (Monitorização da Literatura Médica – MLM) da EMA. Se estiver, o processo não tem seguimento. Em contrapartida, se não estiver, procede-se ao contacto com o autor do artigo, de modo a tentar obter mais informações necessárias para reportar o artigo à EMA através da *EudraVigilance*. Durante o período de estágio, não foi possível identificar nenhum caso válido cujo país de ocorrência fosse Portugal.

Além da monitorização da literatura internacional, também é necessário proceder à pesquisa nas revistas médicas nacionais, cujo processo se encontra esquematicamente representado na **Figura 8**. As revistas monitorizadas são selecionadas de acordo com a indicação terapêutica dos medicamentos monitorizados. Semanalmente, para a concretização do objetivo, são consultados os sites das revistas médicas dos respetivos países, para averiguar se foi publicada uma nova edição. O objetivo desta pesquisa é também a identificação de artigos com informação relevante de segurança. Caso tenha sido publicado um novo número, são analisados os artigos contidos no mesmo. No âmbito desta pesquisa em revistas e jornais, apenas são monitorizadas algumas substâncias ativas, nomeadamente aquelas que não estão incluídas no serviço de MLM, realizado pela EMA e o qual será abordado em diante. Por fim, é exigido que a pesquisa fique documentada através de um *printscreen* da edição da revista que foi encontrada, o qual fica arquivado no servidor interno da BlueClinical.



**Figura 8:** Fluxograma relativo à Monitorização da Literatura Médica, através da pesquisa nas revistas médicas.

### 6.2.2 Análise de ICSRs extraídos da *EudraVigilance*

A *EudraVigilance* constitui uma base de dados europeia que permite a gestão e análise de informação relativa a suspeitas de reações adversas a medicamentos autorizados ou sob estudo em ensaios clínicos, no EEE. Desta forma, é possível existir uma troca mais eficaz de informações sobre a segurança dos medicamentos entre a EMA e os titulares de AIM.

Além de uma responsabilidade dos titulares de AIM, a monitorização da literatura médica é também realizada pela EMA. A monitorização por parte da EMA é realizada apenas para algumas substâncias ativas e com recurso a duas bases de dados – EMBASE e EBSCO. Por norma, os medicamentos selecionados têm muitas autorizações de introdução no mercado e múltiplos titulares de AIM. Nesse sentido, a MLM é realizada de forma a diminuir o envio de notificações duplicadas por parte dos titulares de AIM e evitar a duplicação de esforços por parte dos mesmos.

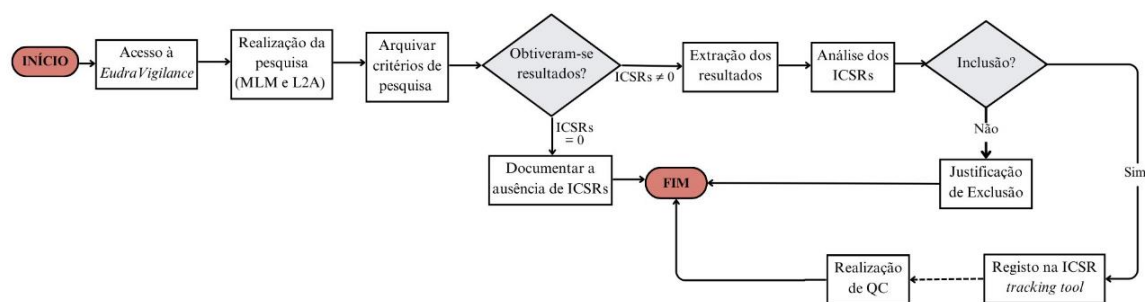
Posto isto, os ICSR que resultam do serviço de monitorização da literatura por parte da EMA são inseridos na *EudraVigilance*. Posteriormente, é responsabilidade dos titulares da AIM realizar o *download* dos ICSRs inseridos na base de dados, através da plataforma eletrónica da *EudraVigilance* – EVWEB.

O gestor de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, uma vez delegada esta tarefa por parte do titular de AIM, é responsável pela extração dos casos a partir da *EudraVigilance*. Os casos extraídos dizem respeito aos serviços de MLM e L2A e referem-se a casos já submetidos às autoridades, os quais são extraídos e colocados na base de dados interna da empresa, para depois discutir a segurança dos medicamentos em PSURs e outros relatórios de segurança.

Os casos extraídos a partir do serviço de MLM são relatórios elaborados com base em artigos científicos identificados durante a revisão da literatura médica (*MLM Reports*) por parte da EMA. Por sua vez, os casos extraídos a partir do serviço L2A (*Pharmacovigilance Obligations Reports*) são casos reportados diretamente às autoridades pelos titulares de AIM ou médicos, no decorrer do cumprimento das suas obrigações de farmacovigilância.

Enquanto gestora de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, é possível o acesso à base de dados *EudraVigilance*. Semelhantemente à tarefa descrita anteriormente, a periodicidade desta tarefa é semanal. Contudo, a pesquisa não se refere aos casos reportados na semana anterior, mas sim há duas semanas. O critério de pesquisa é elaborado tendo em conta a chave de pesquisa anterior, pelo que apenas é necessário alterar o período de pesquisa para o pretendido. Nesse sentido, uma das etapas inerentes à execução da atividade consiste em guardar no servidor da BlueClinical o critério de pesquisa utilizado. Após a pesquisa pode verificar-se ou não a existência de resultados. Caso não existam, a tarefa termina através do arquivo de um *printscreen* que comprove a inexistência de resultados, no servidor da BlueClinical. Se se verificar o outro cenário, procede-se à extração dos resultados e à análise dos mesmos.

A análise primária dos ICSRs extraídos culmina na decisão de exclusão ou inclusão do caso na base de dados interna da empresa, que, no caso corresponde à *ICSR Tracking Tool*, uma tabela em formato *Excel*. Os critérios de exclusão incidem sobre qualquer informação que prove que o medicamento suspeito não pertence à Bluepharma, como por exemplo, o nome do produto, a dose, a forma farmacêutica, etc. Por outras palavras, se o nome do medicamento indicar que o titular não é a Bluepharma ou se a Bluepharma não tiver o medicamento na dose ou forma farmacêutica referida, então o ICSR será excluído. Por outro lado, perante o cenário de inclusão, procede-se ao arquivo do ICSR no servidor da BlueClinical. Todo o processo relativo à análise de ICSRs extraídos a partir da *EudraVigilance* encontra-se representado na **Figura 9**.



**Figura 9:** Fluxograma relativo à pesquisa, extração e análise de ICSRs, a partir da EudraVigilance e através dos serviços de MLM e L2A.

O ICSR pode ser extraído em três formatos: CIOMS, RTF e XML. O primeiro refere-se ao formato e modo de apresentação de um ICSR e, através do mesmo, é possível perceber a gravidade da reação, uma vez que esta é classificada como “grave” ou “não grave”. A RAM é considerada grave caso se verifique pelo menos uma das seguintes condições: resultar em morte, em risco de vida, em incapacidade persistente e significativa, resultar em anomalia congénita ou requerer hospitalização ou o prolongamento da hospitalização já existente. Por sua vez, o ficheiro RTF contém, entre outros dados, informações sobre a causalidade da reação, isto é, o grau de probabilidade de esta estar relacionada com a administração do medicamento.

Semestralmente, o gestor de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância realiza a deteção de sinal, na *ICSR tracking tool*. A realização desta tarefa consiste na comparação das reações adversas referidas na *ICSR tracking tool* com os possíveis efeitos adversos enumerados no Resumo das Características do Medicamento (RCM), de forma a perceber se existem novos riscos associados aos medicamentos monitorados. Dada a periodicidade semestral desta atividade, foi possível executá-la apenas uma vez.

### 6.2.3 Submissão no Dicionário Alargado de Medicamentos *EudraVigilance*

Todos os titulares de AIM, no EEE, têm a obrigação legal de submeter à EMA, todas as informações relacionadas com os seus medicamentos autorizados e experimentais. Esta obrigação engloba também a manutenção das informações já submetidas e a atualização das mesmas, sempre que seja aprovada alguma alteração aos termos de AIM, para medicamentos já com AM. Além disso, sempre que um novo medicamento é aprovado no EEE, é necessário



proceder à sua notificação. A submissão é realizada no *Extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPPD)* – um dicionário que consiste numa base de dados destinada à recolha e avaliação dos dados relativos a medicamentos, de forma uniformizada e estruturada.

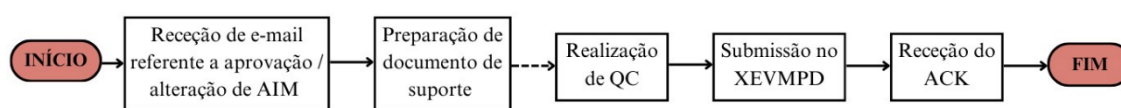
O objetivo da presente atividade é criar uma lista eletrónica com todos os medicamentos experimentais usados em ensaios clínicos, bem como todos os medicamentos de uso humano autorizados no EEE sob qualquer procedimento: nacional, centralizado, descentralizado e pelo processo de reconhecimento mútuo. Desta forma, é possível para a EMA identificar com precisão os medicamentos referidos nas notificações de reações adversas e monitorizar de forma mais fidedigna a segurança dos medicamentos na UE, de forma a salvaguardar a saúde pública.

Do ponto de vista legal, existem prazos para a submissão de informações no XEVMPPD. No que concerne a novas autorizações de AIM, a submissão tem de ser realizada no prazo de 15 dias de calendário a partir da data de notificação da atribuição da AIM, por parte do cliente. Por sua vez, quando se trata de quaisquer alterações aos termos da AIM na sequência de uma alteração, transferência, renovação, suspensão ou revogação, o prazo legal é distinto. Nos referidos casos, a comunicação à EMA, deve ser feita no prazo máximo de 30 dias de calendário a contar da data à qual as alterações tenham sido aprovadas, pela Autoridade Competente (40).

A Bluepharma, enquanto cliente, procede à notificação, via *e-mail*, à BlueClinical de qualquer aprovação de medicamentos ou alteração aos termos da AIM dos seus medicamentos. Deste modo, após a receção do alerta, o gestor de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância tem como função a atualização dessas informações no XEVMPPD. Primeiramente, é preparado um documento de apoio à submissão, o qual consiste numa tabela que é preenchida com todas as informações que têm de ser inseridas no XEVMPPD. Este documento é sujeito a um processo de controlo de qualidade (*Quality Control – QC*), o qual será explicado adiante. Após este procedimento, o gestor de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância realiza efetivamente a submissão no XEVMPPD.

Por vezes, para a realização da presente tarefa é necessário consultar um documento com orientações detalhadas ao nível da submissão eletrónica de informações à EMA sobre medicamentos de uso humano pelos titulares de AIM ou seus designados. Este documento tem como principal objetivo orientar a submissão e esclarecer aspetos sobre os termos a

utilizar e os documentos a submeter. A aprovação de um novo medicamento implica obrigatoriamente o seu registo no XEVMPD. No entanto, quando se trata da manutenção das informações, e dependendo da alteração feita, pode ser necessário alterar alguma informação específica ou apenas submeter o RCM mais atualizado, isto é, já com as novas informações que foram aprovadas. A tarefa encontra-se terminada após a receção de um código de validação e reconhecimento (*Acknowledgement – ACK*), enviado pela plataforma *EudraVigilance*. De forma geral, as etapas de realização da atividade encontram-se representadas sequencialmente no fluxograma da **Figura 10**.



**Figura 10:** Fluxograma relativo à submissão de produtos no XEVMPD.

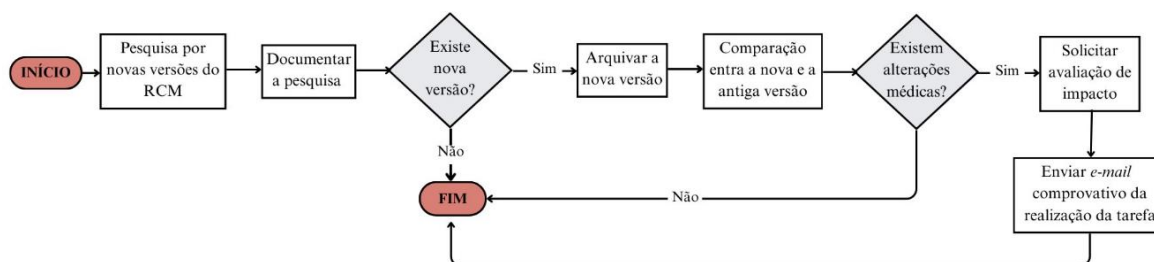
#### 6.2.4 Monitorização das Informações de Segurança de Referência

A avaliação da possibilidade de uma reação adversa ocorrer no âmbito de um ensaio clínico baseia-se na informação de segurança de referência (Reference Safety Information – RSI) dos produtos medicinais em estudo. Para medicamentos experimentais, é utilizada a Brochura do Investigador (BI), enquanto para produtos já comercializados, é consultado o RCM do produto utilizado como medicamento de referência ou comparador. Assim, torna-se essencial a monitorização da RSI mais recente, de modo que a avaliação das reações adversas esteja de acordo com a informação mais atualizada para os produtos em estudo.

De uma forma geral, o objetivo desta atividade é perceber se existem alterações na RSI dos produtos já aprovados, que estejam relacionadas com a segurança e a relação benefício-risco do medicamento, de forma a garantir a segurança dos participantes em ensaios clínicos na BlueClinical.

Esta atividade é realizada semanalmente, através do acesso aos sites das autoridades competentes do país de aprovação do medicamento utilizado como referência ou comparador. Caso tenha surgido uma nova versão do RCM, procede-se à comparação desta nova versão com a antiga, de forma a perceber as diferenças existentes. Quando se verificam alterações médicas, solicita-se, via *e-mail*, a avaliação do impacto por parte do Investigador Principal (IP). Perante as alterações, cabe ao IP verificar se as mesmas têm impacto na

condução do ensaio e se podem afetar a segurança dos participantes. Em caso afirmativo, é necessário proceder a uma alteração substancial ao protocolo do ensaio, de forma a salvaguardar a segurança dos participantes. A tarefa é terminada aquando do envio de um *e-mail* comprovativo de que a informação de segurança se mantém inalterada, ou se for o caso, que aguarda avaliação de impacto. O fluxograma da **Figura 11** descreve as etapas a considerar durante o desempenho desta função.



**Figura 11:** Fluxograma relativo à monitorização da informação de segurança de referência, através do RCM.

## 6.2 Atividades de Assuntos Regulamentares

### 6.2.1 Envio de documentos para o Trial Master File

O *Trial Master File* (TMF) consiste numa compilação de documentos essenciais referentes a um dado estudo, o que permite a avaliação e gestão da condução do estudo, bem como a avaliação da qualidade dos dados produzidos. Além disso, estes documentos servem para demonstrar o cumprimento das GCP, do protocolo e dos requisitos regulamentares aplicáveis, por parte promotor, investigador e monitor. Nesse sentido, torna-se imperativo a atualização regular do TMF.

O TMF é composto pelo TMF do promotor e o do investigador. Este último designa-se por *Investigador Site File* (ISF). O ISF é uma coleção de documentos essenciais, gerados pelo IP e pelo centro de ensaio e é indispensável para a conduta clínica. Por sua vez, o TMF do promotor designa um dossiê com documentos essenciais e é da responsabilidade do próprio ou de uma CRO por ele subcontratada. Deste modo, a BlueClinical atua como CRO subcontratada em representação do promotor.

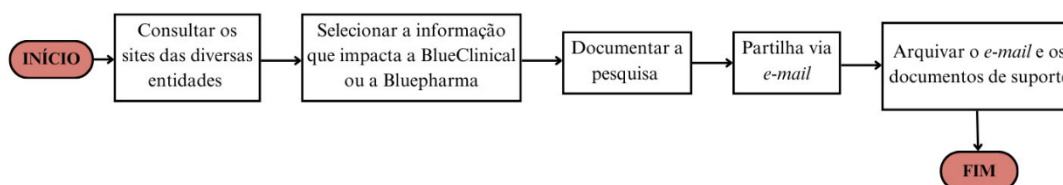
Uma vez que a documentação presente no TMF tem de ser suficiente para reconstruir as atividades realizadas durante o ensaio, é necessário que este contenha todos documentos do

estudo atualizados, bem como as versões anteriores dos mesmos. Além disso, o TMF deve também conter todas as comunicações efetuadas com as autoridades, na sequência do processo de avaliação dos ensaios, as decisões e respetivas justificações relativas aos mesmos, bem como todas as notificações efetuadas pela equipa de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância. Durante o estágio foi possível proceder ao envio de vários documentos para arquivo no TMF, quer para ensaios submetidos via RNEC, quer via CTIS. A presente tarefa consiste na categorização dos documentos de acordo com a estrutura do TMF, alocando-os às respetivas pastas, a fim de diferenciar as comunicações da CEIC e do INFARMED. Posteriormente, é enviado um *e-mail* para equipa de gestão de ensaios clínicos da Fase I, responsável pelo arquivo e organização dos documentos no TMF.

### 6.3 Atividades comuns a Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância

#### 6.3.1 Pesquisa na Legislação

A pesquisa de legislação é uma atividade comum ao domínio da Farmacovigilância e Assuntos Regulamentares e a sua realização encontra-se esquematizada na **Figura 12**. No entanto, a informação selecionada constitui um fator diferencial.



**Figura 12:** Fluxograma relativo à pesquisa na legislação de informação relevante para a BlueClinical e Bluepharma.

De uma forma geral, o objetivo desta tarefa é analisar a informação proveniente de vários sites selecionados de forma a identificar atualizações relevantes no contexto de atuação da BlueClinical, nomeadamente ao nível da condução de ensaios clínicos ou na monitorização da segurança dos medicamentos. Este processo permite a valorização dos serviços da empresa e o aumento da sua competitividade no mercado, uma vez que potencia a identificação de riscos e oportunidades. Além disso, permite a familiarização com a legislação e o conhecimento de qualquer alteração à mesma, facilitando, assim, a prestação de serviços em conformidade legal com a mesma.

A nível dos Assuntos Regulamentares, é responsabilidade do departamento manter-se atualizado sobre qualquer lei ou *guideline*, que tenha sido introduzida ou revogada, e que tenha impacto na condução de ensaios clínicos na BlueClinical. Paralelamente, a nível da Farmacovigilância é necessário selecionar qualquer informação que possa ter impacto na monitorização da segurança dos produtos cujo titular de AIM seja a Bluepharma. Nesse sentido, a informação mais relevante neste contexto diz respeito a:

- Novas recomendações do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), que podem exigir a atualização do RCM, devido à existência de novos sinais de segurança;
- Atualizações na Lista de Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional. Nesta lista são enumerados medicamentos monitorizados mais atentamente pelas Autoridades, devido à existência de dados limitados de segurança. Mensalmente, o documento é revisto pelo PRAC, pelo que podem ser incluídos ou retirados medicamentos;
- Atualizações na *List of European Union Reference Dates* (EURD List), a qual consiste numa lista de substâncias ativas para as quais é exigida a apresentação de Relatórios Periódicos de Atualização de Segurança (*Periodic Safety Update Reports* – PSUR). Os PSURs são documentos que fornecem informações de segurança e uma avaliação da relação risco-benefício de um medicamento em momentos específicos após a obtenção da autorização de AIM. A frequência de submissão dos PSURs, bem como as datas de referência da UE constam nesta lista;
- Avaliações relativas ao risco da presença de nitrosaminas nos medicamentos, devido ao seu carácter cancerígeno;
- Revisões sobre o uso de medicamentos em populações especiais. Na sequência da realização da atividade e a título de exemplo referente a este tópico, foram divulgadas várias revisões sobre o uso do topiramato nas grávidas.
- Conclusões decorrentes da avaliação única dos PSUR (*Periodic Safety Update Single Assessment* – PSUSA), uma vez que estas podem potenciar a atualização do RCM e Folheto Informativo (FI), por parte dos titulares de AIM;
- Retirada de medicamentos do mercado e outras informações relacionadas com a segurança dos medicamentos;

Após a seleção da informação relevante, procedeu-se à avaliação do seu impacto, por forma a transmitir à Bluepharma apenas as informações que têm impacto na monitorização dos seus produtos.

Esta atividade é realizada semanal ou mensalmente, dependendo da entidade monitorizada. A pesquisa é sempre realizada tendo em conta a semana ou mês anterior, de forma que não exista informação que não seja monitorizada. Posto isto, para a execução da atividade é feita uma pesquisa na legislação nacional e europeia que pode ter impacto na atividade do cliente, recorrendo à consulta dos sites de diversas entidades como, por exemplo, o site do INFARMED, da EMA, o Diário da República, entre outros.

Posteriormente, a informação relevante selecionada é partilhada, via *e-mail*, com a equipa de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância e, se aplicável, com os departamentos impactados e com o cliente. Como comprovativo da realização da tarefa, a pesquisa é documentada através do registo da informação no *Excel* associado à pesquisa da legislação. Caso exista alguma documentação de suporte, esta é armazenada em pastas, no servidor interno da BlueClinical. Além disso, é também guardado o *e-mail* enviado, em formato pdf, como comprovativo da partilha da informação.

### **6.3.2 Controlo de Qualidade**

O controlo de qualidade (QC) é uma tarefa executada no seguimento de algumas das atividades já mencionadas. Este processo consiste em recapitular os passos seguidos durante a execução da tarefa, com o intuito de verificar se o processo foi realizado corretamente e identificar possíveis erros, procedendo à sua correção. Esta atividade encontra-se concluída após o envio de um *e-mail* que confirme a realização do QC e identifique os erros encontrados e a sua respetiva correção. De forma a não comprometer a imparcialidade, o membro da equipa que realiza o QC não pode corresponder à pessoa que esteve envolvida no desempenho da tarefa.

O processo de QC é exigido quer para tarefas de farmacovigilância, quer tarefas regulamentares. Contudo, não foi realizada nenhuma atividade correspondente ao domínio de assuntos regulamentares que implicasse a realização de QC. Tendo em conta as atividades de farmacovigilância desempenhadas, foi exigido QC para as seguintes: a pesquisa na literatura internacional, preparação do documento de suporte para a submissão no XEVMPD e análise dos ICSR identificados, no âmbito do MLM e L2A.

### **6.3.3 Construção de Bases de dados**

A construção de bases de dados não tem uma periodicidade associada, uma vez que se trata de uma atividade realizada pontualmente com a finalidade de rentabilizar o trabalho da equipa departamental.

No setor dos assuntos regulamentares, foi solicitada a construção de uma base de dados com a compilação de todos os documentos que já foram enviados para TMF, relativamente a todos os estudos clínicos submetidos via CTIS. Esta atividade tinha como objetivo a identificação de documentos em falta no TMF. Durante a sua realização foi possível confirmar que tal se verificou. Nesse sentido, procedeu-se ao envio das notificações em falta para TMF, como já descrito.

Por outro lado, a nível da farmacovigilância, foi atualizada uma base de dados, em formato *Excel* que incluía as questões já realizadas no âmbito de questionários de farmacovigilância. Estes questionários substituem as auditorias remotas e presenciais e a partir dos mesmos, os parceiros da Bluepharma podem fazer perguntas e solicitar documentação, que depois será analisada. Apenas será realizada uma auditoria caso necessário, devido à deteção de algo inconformidade. Muitas vezes, as questões colocadas pelos diferentes parceiros são semelhantes, pelo que uma base de dados com as questões compiladas, permite dar resposta a questões futuras de forma mais eficiente.

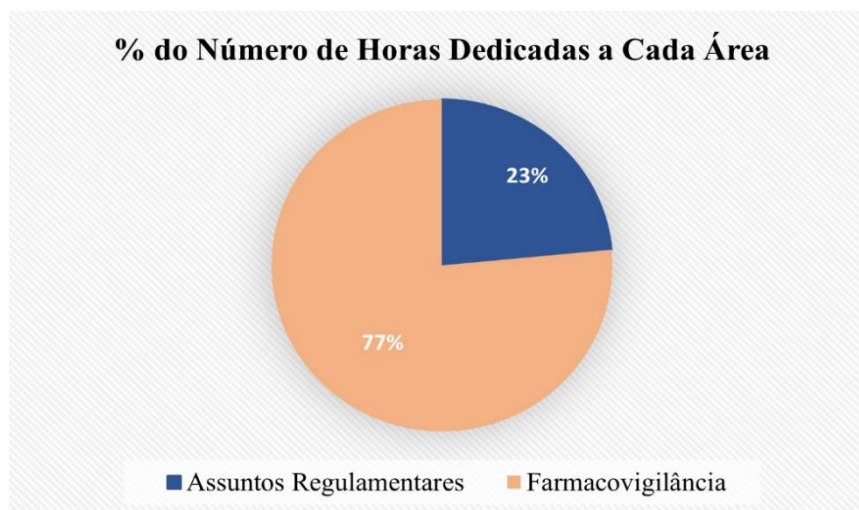
## **7. Desvios ao Plano de Atividades**

Tendo em conta o plano de atividades delineado com a BlueClinical, consideram-se como desvios, as atividades que estavam inicialmente propostas, mas não foram realizadas e também todas as atividades desempenhadas que não constavam no plano.

Relativamente ao domínio da farmacovigilância, apenas não foi realizada a preparação de RMPs. Os RMPs têm como principal propósito garantir que a relação benefício-risco associada a cada um dos medicamentos se mantém favorável. Nesse sentido, o RMP é submetido aquando do pedido de AIM de um dado produto medicinal, e posteriormente atualizado ao longo do ciclo de vida do medicamento, consoante ocorram alterações no perfil de segurança do mesmo, estabelecendo, ainda, medidas de prevenção e minimização dos riscos associados, caso estas se apliquem. Não foi possível desempenhar esta tarefa, em grande parte, devido à morosidade associada à realização das tarefas semanais, o que não permitiu alocar tempo a outras tarefas pontuais como esta. Ainda no âmbito da farmacovigilância, tem-se como desvio a submissão de medicamentos no XEVMPD, uma vez que o desempenho desta tarefa não se encontrava, inicialmente, planeado. A realização da mesma tornou-se pertinente devido a uma necessidade de redistribuição de trabalho na equipa.

Como já mencionado, o contacto com a área de Assuntos Regulamentares foi visivelmente menor, correspondendo a apenas 23% do período de tempo em que decorreu o estágio curricular, como observado na **Figura 13**. Isto deve-se, em grande parte, ao facto de as tarefas de farmacovigilância mencionadas exigirem uma grande alocação de tempo, razão pela qual muitas das atividades previstas no âmbito dos Assuntos Regulamentares não foram realizadas. Nesse sentido, e apesar de serem funções associadas ao departamento, não foi possível realizar as seguintes atividades: o registo EudraCT, a elaboração dos dossiers de submissão ao INFARMED e à CEIC e a comunicação com estas mesmas autoridades através das notificações do ensaio. Isto porque, foi necessário um maior apoio logístico no setor da Farmacovigilância, uma vez que existiam menos membros dedicados ao mesmo.





**Figura 13:** Percentagem do número de horas dedicadas à realização das atividades de cada área: Farmacovigilância e Assuntos Regulamentares.

Estava ainda prevista a avaliação de pedidos de elementos, bem como o contacto com o CTIS. No entanto, o contacto com estas atividades foi apenas teórico, através da realização de formações internas por parte dos outros membros da equipa. Estas formações tinham como finalidade a posterior realização autónoma das tarefas, contudo, tal não foi possível, devido a limitações de tempo.

O contacto com essas atividades ocorreu na sequência das formações sobre extração de *Request for Information* (RFI), que correspondem a pedidos de informação adicional realizados pelas Autoridades Competentes, na sequência do processo de avaliação do ensaio. Estas permitiram acompanhar a extração dos RFIs a partir do CTIS e o processo subsequente, que consistia na avaliação do assunto de cada questão colocada pelas autoridades e o envio da mesma para que o departamento visado pudesse dar resposta. Após a obtenção de todas as respostas, é feita a submissão das mesmas no CTIS, no entanto, este processo já não se inseria no conteúdo das formações.

Apesar do contacto limitado com as atividades mencionadas, a contextualização teórica proporcionada permitiu adquirir conhecimentos que permitem a realização das mesmas no futuro, o que será essencial dado que o CTIS se tornará na plataforma central relativa à submissão de ensaios clínicos, como já referido.

## 8. Discussão

Como referido ao longo do presente documento, a Investigação Clínica assume um papel de elevada importância no que diz respeito à melhoria da prestação de cuidados de saúde e no desenvolvimento económico e social do país. Enquanto CRO, a BlueClinical possui uma equipa altamente estruturada e organizada em diferentes departamentos, mas, ainda assim, em constante cooperação, de forma a auxiliar as atividades operacionais e de consultoria associadas à Investigação Clínica.

A oportunidade de realização de um estágio curricular numa área associada ao domínio da gestão de Investigação Clínica surgiu no âmbito do cumprimento do plano curricular do MeGIC, como referido anteriormente. No entanto, a escolha de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância como principal foco do estágio foi pessoal. A decisão foi realizada com base nas matérias abordadas ao longo do mestrado e tendo em conta aquela que despertou um maior interesse pelo desenvolvimento do conhecimento na área.

Durante o período de estágio foi possível realizar diversas tarefas, que permitiram contactar de forma direta com o ambiente de trabalho numa CRO, especificamente com o Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância.

A integração na equipa de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância permitiu um contacto mais próximo com a área. Desta forma, foi possível obter uma perceção mais realista sobre a importância deste departamento, quer ao nível da submissão de ensaios clínicos, quer ao nível da segurança dos participantes ou consumidores, numa fase experimental ou de comercialização do medicamento, respetivamente.

Uma vez que a maioria das tarefas realizadas se inseriu no domínio da farmacovigilância, foi possível perceber, de modo completo, o papel de uma subcontratada na farmacovigilância de uma empresa e a importância da farmacovigilância durante a fase de Investigação Clínica e na fase pós-AIM. Apesar de o contacto com o domínio de Assuntos Regulamentares ter sido maioritariamente teórico, a troca de *feedback* entre os membros da equipa durante as reuniões diárias tornou possível um conhecimento abrangente sobre todos os processos inerentes à submissão e aprovação de um ensaio clínico.

A organização e método de trabalho imposto no departamento foi um dos pontos mais positivos do estágio, uma vez que a realização de reuniões diárias permitia a distribuição semanal das tarefas, assim como o acompanhamento permanente das atividades realizadas

pelos outros membros da equipa através do fornecimento de *updates* relativos ao estado de realização das tarefas. O método de trabalho imposto permitiu a aquisição de competências ao nível da gestão de tempo e definição de prioridades, uma vez que era possível organizar toda a semana, de forma que todas as tarefas fossem cumpridas nos prazos impostos. Além disso, o registo do tempo dedicado a cada tarefa, como já referido no presente relatório, também se mostrou determinante para uma melhor gestão de tempo. Quer a nível pessoal, quer departamental, esse controlo temporal permitiu perceber quais as tarefas cuja realização implicava um maior consumo de tempo, possibilitando, dessa forma, a implementação de estratégias para rentabilizar o tempo dedicado a cada atividade. A título pessoal, o sucesso desta gestão ficou visível na medida em que o tempo despendido para cada tarefa foi diminuindo ao longo da evolução do estágio, refletindo, assim, uma realização mais eficiente das funções.

Numa fase mais inicial do estágio, o trabalho maioritariamente remoto constituiu uma das principais dificuldades. Isto porque, o afastamento potenciou uma menor troca de experiências entre os membros da equipa, ainda que todas as dúvidas tenham sido sempre esclarecidas de forma célere, através da comunicação via *Teams*. Em contrapartida, a existência de trabalho remoto possibilitou um desenvolvimento completo da autonomia na realização das tarefas, uma vez que, após a primeira formação, a tarefa era atribuída e executada de forma independente. No entanto, a existência de dias de trabalho presencial também possibilitou uma grande aprendizagem, na medida em que acabou por ser uma oportunidade para observar distintos métodos de trabalho e contactar de forma mais próxima com diferentes pessoas, com *backgrounds* profissionais e académicos distintos.

Uma das principais funções do gestor de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância é a compreensão da legislação e do ambiente regulamentar em que se insere a Investigação Clínica. Como mais um ponto forte no estágio, destaca-se o facto de este ter ocorrido durante um período marcado por uma transição regulamentar, a qual foi explicada na introdução deste relatório. Deste modo, foi possível compreender melhor a legislação que regula os ensaios clínicos e as mudanças que ocorreram a nível da submissão dos mesmos, aquando da transição da Diretiva para o Regulamento, ainda que este tema já tivesse sido abordado durante o mestrado. O período de transição mencionado também obrigou a uma maior atenção durante a realização da pesquisa de legislação para a BlueClinical. Isto porque toda a informação relativa a esta mudança e ao uso do CTIS para a submissão de estudos deveria

ser analisada e selecionada de acordo com a sua relevância. A atenção ao detalhe e o espírito crítico foram, por isso, duas das competências mais exploradas durante a realização desta tarefa. Esta tarefa permitiu também perceber o impacto que as funções desempenhadas pelo gestor de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância têm nos outros departamentos. Uma vez que informação recolhida no decorrer desta atividade pode afetar a atividade de outros departamentos, o contacto com estes foi também uma competência desenvolvida durante o estágio.

O papel de um gestor no âmbito da farmacovigilância centra-se em garantir a proteção dos participantes e consumidores, através da monitorização e avaliação constante da segurança dos medicamentos através das atividades mencionadas neste relatório. Nesse âmbito, a pesquisa na literatura médica foi também uma das tarefas que exigiu mais espírito crítico, na medida em que era necessária uma análise crítica de cada artigo para perceber se estes contêm informação relevante de segurança. A tarefa mencionada revelou ser uma das atividades que exigiu uma maior alocação de tempo, sendo necessário, por norma, um dia para a realização da mesma.

Relativamente à análise de ICSRs, esta foi a tarefa na qual foram sentidas as maiores dificuldades. Aquando da sua realização é, normalmente, inserida uma grande quantidade de casos, levando à existência de um ficheiro *Excel* muito pesado, o que se torna, por vezes, pouco funcional e culmina no aumento do tempo necessário para a execução desta tarefa. O atraso na realização da tarefa refletiu-se numa menor porção de tempo disponível para a concretização de outras tarefas, nomeadamente no domínio dos assuntos regulamentares. Perante esta adversidade, foi estabelecido o contacto com o departamento de *Information and Technologies* (IT) de forma que estes pudessem perceber qual a razão para a morosidade no processamento de informação no *Excel* e quais as melhores medidas a adotar.

Na sequência do que foi referido anteriormente, o suporte da equipa de IT constituiu um elemento de grande importância, que deve ser mencionado. O trabalho à distância exigiu uma elevada prontidão por parte desse departamento e, perante todas as dificuldades que existiram, nomeadamente no acesso a ficheiros do servidor interno da empresa, a equipa de IT resolveu prontamente qualquer problema.

Outra das tarefas associadas a uma grande morosidade na sua realização diz respeito ao processo de QC, sendo este problema um dos principais pontos negativos do estágio. No entanto, foram implementadas medidas no sentido de diminuir a quantidade de tempo

despendido nesta tarefa e, dessa forma, rentabilizar o trabalho da equipa. Nesse sentido, procedeu-se à alteração de alguns SOPs específicos do departamento e estabeleceu-se um QC mensal em vez de semanal para as seguintes tarefas: monitorização da literatura médica nacional e internacional e a análise de ICSRs recebidos através do serviço de MLM e L2A.

Na minha opinião, o momento mais desafiante do período de estágio ocorreu quando se verificou a necessidade de ausência temporária por parte de um dos membros da equipa, no caso, a *Head* do departamento. Este afastamento colocou em evidência a falta de *backups* para a realização das tarefas, principalmente no domínio da farmacovigilância. Esta lacuna pode dever-se, em grande parte, ao facto de a equipa estar repartida, uma vez que, com exceção da coordenadora da equipa, o foco de trabalho de cada um dos membros era apenas uma das seguintes áreas: assuntos regulamentares ou farmacovigilância. Perante este desafio, tornou-se evidente a entreaajuda e proatividade da equipa, uma vez que foram realizadas inúmeras formações e treinos, de forma que qualquer membro pudesse realizar as tarefas de ambas as áreas de atuação do departamento. A necessidade de realização destas formações à equipa acabou por ser um ponto positivo, na medida em que potenciou a introdução de formações de assuntos regulamentares no meu plano de estágio, tornando-o ainda mais abrangente e enriquecedor.

O estágio revelou-se também bastante proveitoso devido à possibilidade de contacto com diferentes plataformas. Exemplos disso são a *EudraVigilance*, através da realização, na prática das atividades de farmacovigilância já mencionadas, e o CTIS, ainda que de forma teórica, durante as formações de assuntos regulamentares. Além disso, foi também possível utilizar diferentes plataformas de planeamento de trabalho como o *Microsoft Planner* e o *ClickUp*, o que auxiliou na gestão das tarefas e distribuição das mesmas.

Ainda que o contacto com a área regulamentar não tenha sido tão direto quanto o previsto, as diversas formações realizadas acabaram por ser uma excelente oportunidade para compreender melhor a relação de interdependência entre os vários departamentos, principalmente no que diz respeito ao processo de submissão e aprovação de um ensaio clínico. A formação relativa à extração de RFIs a partir do CTIS, já previamente mencionada constitui um bom exemplo dessa relação. Enquanto o encaminhamento das perguntas para os respetivos departamentos e posteriormente, a submissão das respostas, é uma função da equipa de Assuntos Regulamentares, a resposta às mesmas é da responsabilidade do departamento visado, sendo, por isso, essencial uma boa coordenação entre todas as equipas.

O investimento no treino e qualificação dos seus trabalhadores, bem como a existência de um ambiente de melhoria contínua fazem parte da missão da BlueClinical e destacam-se como outro dos pontos positivos desta experiência. Além de todas as formações intradepartamento, a BlueClinical proporcionou várias formações ao longo de todo o estágio, inclusive nas áreas de atuação de outros departamentos. São exemplos disso as formações de “*Quality Assurance*” ou “*General Data Protection Generation*”, esta última relacionada com a proteção de dados. Desta forma, foi possível obter um conhecimento mais abrangente sobre as funções de cada departamento.

Por fim, é importante destacar o desenvolvimento de várias competências a nível pessoal como um dos pontos mais enriquecedores do estágio. O trabalho em equipa e a capacidade de comunicação com os diferentes membros foram duas das aptidões exploradas ao longo dos nove meses de estágio e tornou-se visível a sua importância, no sentido de evitar a duplicação de trabalho, coordenar a realização das atividades e estabelecer *deadlines* exequíveis. Além disso, também foi possível aprimorar a definição de prioridades e perceber o seu contributo para a eficiência do trabalho e o cumprimento dos *timings* impostos.

## **9. Conclusão**

A realização do estágio curricular na BlueClinical foi bastante enriquecedora, na medida em que possibilitou a aplicação prática e, conseqüentemente, a consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica. Por sua vez, o tópico abordado na introdução do presente relatório permitiu a familiarização com o estado da Investigação Clínica em Portugal.

Enquanto parte integrante do Departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, foi possível contactar com o ambiente real de trabalho no departamento. Dessa forma, tornou-se possível a compreensão da importância das suas funções, quer na submissão e acompanhamento regulamentar de estudos clínicos, quer na garantia da segurança da população.

Adicionalmente, o cumprimento do plano de atividades delineado pela BlueClinical permitiu o desenvolvimento de várias competências, ao nível do trabalho de equipa e gestão de tempo aliada à definição de prioridades. No final do estágio, ficou perceptível a capacidade de desempenhar de forma autónoma as tarefas propostas e inerentes à função de um gestor de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, principalmente nesta última área, que marcou a maioria do período de estágio.

Em suma, conclui-se que foram cumpridos os objetivos propostos para o estágio, ainda que com alguns desvios ao plano de atividades delineado, mas com a certeza de que se revelou um período de aprendizagem contínua. Finalizo a apreciação deste estágio com um balanço positivo, considerando que todas as ferramentas adquiridas, tanto a nível pessoal, como profissional, decerto serão uma mais-valia para o futuro ingresso no mercado de trabalho.

## **10. Referências Bibliográficas**

1. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014 | DR [Internet]. [cited 2023 Oct 30]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/21-2014-25344024>
2. PwC. Ensaios clínicos em Portugal [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 31]. Available from: [https://apifarma.pt/wp-content/uploads/2019/02/PwC\\_APIFARMA\\_Relatorio\\_Ensaios\\_Clinicos\\_Fev2019.pdf](https://apifarma.pt/wp-content/uploads/2019/02/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaios_Clinicos_Fev2019.pdf)

3. European Reference Networks. O que é a Investigação Clínica? [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.ern-eye.eu/pt/ferrand/o-que-e-a-investigacao-clinica>
4. REGULAMENTO (UE) N. o 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014. Jornal Oficial da União Europeia [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 31]; Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
5. Departamento de Ensino F e I do CH do P. Orientações para a Investigação Clínica [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 31]. Available from: [https://defi.chporto.pt/documentos/Orientacoes\\_para\\_a\\_Investigacao\\_Clinica.pdf](https://defi.chporto.pt/documentos/Orientacoes_para_a_Investigacao_Clinica.pdf)
6. INFARMED IP. Ensaios Clínicos [Internet]. 2016 [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>
7. PwC. Ensaios Clínicos em Portugal [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 31]. Available from: [https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)
8. AICIB. Estudos clínicos com intervenção ou ensaios clínicos [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/estudos-clinicos-com-intervencao-ou-ensaios-clinicos/>
9. Portugal Clinical Trials. Como funcionam os Ensaios Clínicos [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://portugalclinicaltrials.com/pt/porque-portugal/>
10. APIFARMA. The Pharmaceutical Industry in Figures [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 31]. Available from: [https://apifarma.pt/wp-content/uploads/2023/02/IF\\_em\\_Numeros\\_2021.pdf](https://apifarma.pt/wp-content/uploads/2023/02/IF_em_Numeros_2021.pdf)
11. INFARMED IP. Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>
12. Bhatt DA. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 30];1(1):6. Available from: </pmc/articles/PMC3149409/>
13. EMA. Clinical trials in the European Union [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/about-this-website/?lang=pt>



14. Carlson R V., Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Oct 31];57(6):695. Available from: [/pmc/articles/PMC1884510/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1884510/)
15. Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2023 Oct 31];96(6):189. Available from: [/pmc/articles/PMC7298168/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41168168/)
16. Lam C, Patel P. Food, Drug, and Cosmetic Act. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 31 [cited 2023 Oct 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585046/>
17. Greene JA, Podolsky SH. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals — The Kefauver–Harris Amendments at 50. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 10 [cited 2023 Oct 31];367(16):1481. Available from: [/pmc/articles/PMC4101807/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22807077/)
18. Rice TW. Symposium Papers The Historical, Ethical, and Legal Background of Human-Subjects Research The National Research Act of 1974 and the National Commission The Belmont Report The Institutional Review Board Modern Day Institutional Review Boards and Human Subject Protections Summary [Internet]. Available from: <http://www.hhs.gov/>
19. ICH. History [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.ich.org/page/history>
20. EMA. Good pharmacovigilance practices [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
21. DIRECTIVA 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias* [Internet]. 2001 [cited 2023 Oct 31]; Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>
22. RNEC. Medicamentos Experimentais [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: [https://www.rnec.pt/pt\\_PT/medicamentos-experimentais](https://www.rnec.pt/pt_PT/medicamentos-experimentais)
23. Ministério dos Negócios Estrangeiros - Direção-Geral dos Assuntos Europeus. Negociação, Transposição e Aplicação de Legislação da União Europeia [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 31]. Available from: [https://dgpj.justica.gov.pt/Portals/31/AIN\\_Programas/Transposi%E7%E3o\\_atempada\\_MNE.pdf](https://dgpj.justica.gov.pt/Portals/31/AIN_Programas/Transposi%E7%E3o_atempada_MNE.pdf)

24. INFARMED IP. Novo Regulamento Europeu de Ensaio Clínicos [Internet]. 2016 [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/novo-regulamento-europeu-de-ensaios-clinicos>
25. RNEC. Registo Nacional de Estudos Clínicos [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: [https://www.rnec.pt/pt\\_PT](https://www.rnec.pt/pt_PT)
26. Monteiro ME. Ensaio Clínicos Académicos. *Revista Portuguesa de Cirurgia*. 2013 Mar;24(II).
27. Vaz JC. A Investigação Clínica em Portugal e na Europa [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://forumsaudexxi.pt/a-investigacao-clinica-em-portugal-e-na-europa/>
28. Laterre PF, François B. Strengths and limitations of industry vs. academic randomized controlled trials. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Oct 31];21(10):906–9. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X1500720X/fulltext>
29. Ferreira JP, Leite-Moreira A, da Costa-Pereira A, Soares AJ, Robalo-Cordeiro C, Jerónimo C, et al. Investigator-Led Clinical Research in Portugal: Problem Identification and Proposals for Improvement. *Acta Med Port* [Internet]. 2023 Feb 28 [cited 2023 Oct 31];36(5):305–8. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19333>
30. Carvalho M, Cunha De Eça R, Gomes I, Gonçalves M, Lopes A, Lopes D, et al. Clinical Trials in Portugal: How Can we Improve? *Acta Med Port* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Oct 31];34(2):80–3. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/15155>
31. Madeira C, Pais A, Kubiak C, Demotes J, Monteiro EC. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN). *Contemp Clin Trials Commun*. 2016 Dec 15;4:141–8.
32. PtCRIN. Vision, Mission and Objectives [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.ptcrin.pt/>
33. Capítulo IV - Disposições Finais. *Diário da República* [Internet]. 2018 Mar 9 [cited 2023 Oct 31];I(49). Available from: <https://files.dre.pt/1s/2018/03/04900/0124401246.pdf>
34. BlueClinical - Ensaio Clínicos [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.blueclinical.com/>

35. QA-BLCL-000-011-Organograma-V12PT-13JAN2023.
36. World Health Organization. A Importância da Farmacovigilância [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>
37. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). (2017).
38. INFARMED IP. Farmacovigilância [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
39. Bell C, Signorelli J, Hobbs G. Anxiety exacerbation in a patient with chronic myeloid leukemia receiving dasatinib and venlafaxine. <https://doi.org/10.1177/10781552231181333> [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2023 Oct 31]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10781552231181333>
40. EMA. Detailed guidance on the electronic submission of information on medicinal products for human use by marketing authorisation holders to the European Medicines Agency in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No. 726/2004. 2023 Jun.