



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO LUSÍADAS KNOWLEDGE CENTER

CATARINA MANUEL CARREIRA PINTO

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | *NOVA Medical School*; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/ *NOVA IMS — Information Management School*; Escola Nacional de Saúde Pública/*NOVA National School of Public Health*;)

Setembro, 2022



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO LUSÍADAS KNOWLEDGE CENTER

Catarina Manuel Carreira Pinto

Orientadora: Prof. Doutora Nélia Gouveia, Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School |
Faculdade de Ciências Médicas da UNL; Professora Auxiliar Convidada da Universidade de
Aveiro; Coordenadora do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica – MEGIC

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa

Setembro, 2022



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Agradecimentos

A realização e conclusão deste percurso académico e deste trabalho final de mestrado é o resultado de muitas horas de trabalho e é importante exprimir os meus sinceros agradecimentos a todos os que me ajudaram neste percurso, diretamente ou indiretamente, uma vez que sem a colaboração e apoio deles tal não teria sido possível.

À Professora Doutora Nélia Gouveia, minha orientadora, que me acompanhou ao longo da tese e que sempre se mostrou disponível para esclarecer dúvidas, dar opiniões e apoiar as alterações neste trabalho.

À minha família, em especial ao meu pai e à minha mãe, que sempre me apoiaram e se mostraram interessados pelo meu trabalho. Foram eles que sempre me ouviram e apoiaram, mesmo nos momentos de desânimo e de pouco alento.

A todos os colegas de licenciatura e de mestrado, em especial à minha colega e grande amiga Mariana, com quem tenho vindo a partilhar ideias e conhecimentos. Mas acima de tudo, por sempre se ter mostrado disponível para ouvir as minhas preocupações e dúvidas, assim como também por estar sempre presente para comemorar as minhas vitórias, ao longo deste processo.

À Teresa , pelo apoio, pela ajuda e paciência que teve comigo, enquanto durou a realização deste trabalho. Assim como por todas as noites de léria interminável, acompanhadas de muito riso e pouco siso. Obrigada também por seres um ombro amigo onde sei que me posso sempre apoiar.

Aos meus amigos, que sempre se mostraram interessados na tese e me apoiaram incondicionalmente.

Um obrigada por tudo.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Resumo

No âmbito do segundo e último ano do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, decorreu o Estágio Curricular em Coordenação de Estudos Clínicos, realizado ao abrigo do Lusíadas *Knowledge Center* (LKC), do grupo Lusíadas Saúde, com ênfase no Hospital Lusíadas Lisboa e no Hospital de Cascais. Este estágio, enquanto Coordenadora de Estudos Clínicos, visou acompanhar e desenvolver atividades de coordenação ao nível de Ensaio Clínicos e Estudos Observacionais, no decurso de 6 meses.

O desenvolvimento deste estágio teve como objetivo aprofundar e colocar em prática as competências teóricas adquiridas ao longo do Mestrado num ambiente real de trabalho, possibilitando ainda adquirir experiência para ingressar no mercado de trabalho.

Para além do Estágio, foi proposto pelo LKC, integrar o Projeto: “Projeto Invisível”, a ser desenvolvido no Hospital de Cascais, em parceria com a consultora *Positive Benefits*, que consistia num novo teste rápido para determinação de “assinatura serológica” de SARS-CoV-2 com tecnologia de *smartphone*. No âmbito do desenvolvimento deste projeto surgiu o tema “A Monetização da Investigação Clínica e o Papel do *Business Model*”.

Palavras-Chave: Estágio, Investigação Clínica, Estudos Clínicos, Coordenação, *Business Model*



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Abstract

In the second and final year of the Master's degree in Clinical Research Management, the Curricular Internship in Clinical Trials Coordination took place at the Lusíadas Knowledge Center (LKC), from the Lusíadas Saúde group, with emphasis on the Lusíadas Lisboa Hospital and the Cascais Hospital. This internship, as a Clinical Trial Coordinator, aimed to monitor and develop coordination activities of Clinical Trials and Observational Studies, over the course of 6 months.

The development of this internship aimed to deepen and put into practice the theoretical skills acquired throughout the Master's degree in a real work environment, also enabling the experience to enter the labor market.

In addition to the Internship, it was proposed to be an integral part of the Project: "Projeto Invisível", to be developed at the Cascais Hospital, in partnership with Positive Benefits, which consisted of a new rapid test for the determination of "serological signature" of SARS-CoV-2 with smartphone technology. In the scope of the development of this project came the theme "The Monetization of Clinical Research and the Role of a Business Model".

Keywords: Internship, Clinical Research, Clinical Trials, Coordination, Business Model



Índice:

Abreviaturas	- 8 -
Enquadramento Geral	- 12 -
Capítulo I – Coordenação de Estudos Clínicos no Lusíadas <i>Knowledge Center</i>	- 14 -
1. Contextualização Teórica	- 14 -
2. Instituição de Acolhimento	- 15 -
3. Coordenação de Estudos	- 16 -
3.1. Objetivos	- 16 -
3.2. Atividades Desempenhadas	- 17 -
- Confidential Disclosure Agreement (CDA)	- 18 -
- Questionário de Feasibility	- 20 -
- Visita de Qualificação	- 22 -
- Contrato Financeiro	- 23 -
- Submissão de Estudos	- 25 -
- Visita de Início (SIV)	- 35 -
- Fase de Implementação	- 37 -
- Visitas de Monitorização (MOV)	- 41 -
- Visitas de Encerramento (COV) e Pré-Encerramento	- 43 -
- Outras Atividades:	- 45 -
- Atualização de Bases de Dados Internas	- 45 -
- Apresentação do LKC à Indústria e a CROs – Pipeline 2022	- 45 -
- Projeto Invisível	- 46 -
4. Análise final do Estágio:	- 48 -
Capítulo II – A Monetização da Investigação Clínica e o Papel do <i>Business Model</i>	- 50 -
Introdução	- 50 -



<i>Custos do Desenvolvimento de Estudos Clínicos</i>	- 51 -
A Economia e o Progresso Científico	- 52 -
<i>Business Model</i>	- 53 -
Business Model: O que é?	- 53 -
<i>Business Model</i> : abordagem de desenvolvimento	- 56 -
A Relevância de um Business Model para um negócio	- 61 -
<i>Aplicação de um Business Model em Estudos Clínicos</i>	- 62 -
<i>Conclusão:</i>	- 65 -
Bibliografia:	- 66 -
Anexos:	- 69 -
<i>Anexo I - Plano de Atividades</i>	- 69 -
<i>Anexo II – Declarações da Entidade Acolhedora</i>	- 72 -
<i>Anexo III – Parecer da Orientadora</i>	- 74 -



Abreviaturas

BPC – Boas Práticas Clínicas

CA – Conselho de Administração

CDA – *Confidential Disclosure Agreement*

CEIC – Comissão Ética para Investigação Clínica

CES – Comissão de Ética para a Saúde

CI – Consentimento Informado

COV – *Close Out Visit* (Visita de Encerramento)

CRF – *Case Report Form* (Caderno de Recolha de Dados)

CRO – *Contract Research Organization*

CV – *Curriculum vitae*

EC – Estudo Clínico

HC – Hospital de Cascais

HLL – Hospital Lusíadas Lisboa

HLP – Hospital Lusíadas Porto

IC – Investigação Clínica

I&D – Investigação e Desenvolvimento

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

ISF – *Investigator Site File*

IP – Investigador Principal

LKC – Lusíadas *Knowledge Center*

ME – Medicamento Experimental

MEGIC – Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

MOV – *Monitoring Visit* (Visita de Monitorização)

NMS | FCM – NOVA *Medical School* | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa

PAES – Estudos de Eficácia Pós-Autorização sem intervenção

PASS – Estudos de Segurança Pós-Autorização sem intervenção

SC – *Study Coordinator* (Coordenador de Ensaios)



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

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

SOP – *Standard Operating Procedures*



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Tabelas:

Tabela 1: Tarefas realizadas aquando da receção de Questionários de Feasibility

Tabela 2: Tarefas realizadas durante as Visitas de Qualificação

Tabela 3: Atividades realizadas no processo de Submissão de Ensaios

Tabela 4: Atividades desempenhadas no decorrer do estágio respeitantes ao processo de submissão às entidades internas

Tabela 5: Distinguição dos documentos a Submeter em Ensaios Clínicos e Estudos Observacionais; Reconstituição da Checklist do LKC

Tabela 6: Tarefas realizadas durante as Visitas de Início

Tabela 7: Tarefas realizadas durante as Visitas de Monitorização

Tabela 8: Nove segmentos do Business Model Canvas (BMC) (adaptado do [31])

Tabela 9: Template de um Business Model Canvas (adaptado do [37])

Figuras:

Figura 1: Processos da condução de um Estudo num Centro de Ensaios



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Figura 2: Fluxograma das tarefas desempenhadas enquanto SC e percurso do CDA no centro de ensaios

Figura 3: Fluxograma das tarefas desempenhadas enquanto SC e percurso do Contrato Financeiro no centro de ensaios

Figura 4: Submissão de Estudos realizados durante o Estágio

Figura 5: Framework Genérico de um Business Model (adaptado de [31])

Figura 6: Criação de Valor para o Sucesso do Negócio (adaptado do [33])

Figura 7: Elementos do Design de um Business Model; Cadeia de Valor (adaptado do [34])



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Enquadramento Geral

O Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC) desenvolvido numa parceria entre a Universidade NOVA de Lisboa (NOVA *Medical School* | Faculdade de Ciências Médicas, *Information Management School* e Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, apresenta um plano curricular assente numa visão multidisciplinar para a promoção de uma Investigação Clínica (IC) de excelência, que visa o desenvolvimento da inovação da saúde.

No âmbito do segundo e último ano deste Mestrado foi possível a escolha do método de avaliação final, tendo sido deste modo realizado um Estágio Curricular em Coordenação de Estudos Clínicos, em detrimento de um projeto ou dissertação. Esta escolha permitiu aprofundar e colocar em prática as competências teóricas adquiridas ao longo do MEGIC num ambiente real de trabalho, possibilitando ainda adquirir experiência para ingressar no mercado de trabalho.

Os principais objetivos deste estágio, enquanto Coordenadora de Estudos Clínicos, incluíram a descoberta do mundo real da Investigação Clínica num Centro de Ensaios (Unidade Hospitalar), através do acompanhamento e desenvolvimento de atividades de coordenação, com o pressuposto de me familiarizar com as dinâmicas das mesmas.

Este estágio foi realizado ao abrigo do *Lusíadas Knowledge Center* (LKC), do grupo Lusíadas Saúde, sob a orientação da Prof. Doutora Nélia Gouveia e a coorientação da Dra. Marta Figueiredo e da Dra. Sophie Pires. O estágio decorreu durante 98 dias, entre 20 de Setembro e 8 de Abril, perfazendo um total de 781 horas.

Deste modo, é apresentado este relatório, o qual se encontra dividido em 2 Capítulos. O Capítulo I espelha as atividades desenvolvidas ao longo do estágio no LKC, dividindo-as pelas várias etapas de concessão e desenvolvimento de um Estudo Clínico (EC). No Capítulo II será desenvolvido um tema que aborda os problemas que a condução de um EC enfrenta nos dias de hoje e de como o surgimento do *Business Model* poderá permitir o desenvolvimento com maior sucesso de toda esta área,



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

denominado por “A Monetização da Investigação Clínica e o Papel do *Business Model*”. Este tema surgiu no âmbito do desenvolvimento de um projeto (o “Projeto Invisível”) no Hospital de Cascais em parceria com a consultora *Positive Benefits*.



Capítulo I – Coordenação de Estudos Clínicos no Lusíadas Knowledge Center

1. Contextualização Teórica

A Investigação Clínica é uma componente da investigação médica destinada a gerar conhecimento de valor compreendendo estados ou resultados em saúde, prevenindo e tratando doenças, e promovendo a saúde [1, 2].

Assim, a IC visa estudar os seres humanos, englobando-os na investigação. Para tal, segue um plano ou protocolo pré-definido com o intuito de avaliar e estudar *outcomes* em saúde, de forma a contribuir eficientemente para o progresso do conhecimento médico [3].

As Boas Práticas Clínicas (BPC), também designadas por *Good Clinical Practice*, são um padrão internacional de qualidade ética e científica que fornecem um quadro de princípios que visam garantir a segurança dos participantes na pesquisa e na integridade e validade dos dados. A conformidade com estas *guidelines* fornece garantia de que os direitos, segurança e bem-estar dos Participantes são protegidos e que os dados resultantes do estudo são de qualidade [4, 5].

Neste contexto, os Coordenadores de Estudo (SC) são os responsáveis no Centro de Ensaio pela gestão de todos os procedimentos do Estudo, no cumprimento das Boas Práticas Clínicas, sendo estes nomeados pelo Investigador Principal (IP). Desta forma, as suas funções incluem apoiar e coordenar diversas tarefas dos estudos clínicos que se encontram ativos no Centro, como por exemplo: auxiliar no recrutamento de Participantes; assegurar a obtenção do Consentimento Informado; recolher, manter e reportar dados clínicos dos Participantes; atuar como a principal ponte de contacto entre os Participantes e Monitores; entre outros [6,7]. Os Coordenadores de Estudo desempenham assim um papel fundamental no sucesso da condução de um estudo.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

2. Instituição de Acolhimento

A Lusíadas Saúde é um grupo de referência no setor da saúde em Portugal que pertence ao *UnitedHealth Group*, o maior grupo de saúde do mundo. Este tem como compromisso garantir a excelência, o rigor e a inovação dos seus cuidados, investindo em profissionais de saúde de excelência e em tecnologias mais avançadas [8].

O Grupo Lusíadas Saúde oferece uma rede de serviços de norte a sul do país, contando com mais de 7.000 profissionais de saúde e 12 unidades, incluindo 5 hospitais e 7 clínicas. Entre os quais se destaca o Hospital Lusíadas Lisboa, o Hospital Lusíadas Porto e o Hospital de Cascais, o qual se encontra sobre a alçada do grupo em regime de Parceria Público-Privada [8, 9].

Afirmando-se como um grupo inovador e em constante evolução, a realização e o desenvolvimento da investigação são uma aposta da Lusíadas Saúde, tendo em 2009, dado os seus primeiros passos no desenvolvimento de Ensaios Clínicos, no Hospital Lusíadas Lisboa, suportando um crescimento sustentado do número de Ensaios e de doentes recrutados [9].

Todavia, e com a ambição de desenvolver ensaios e estudos clínicos de elevada qualidade e com um impacto significativo na geração de conhecimento científico e na oferta de novas opções terapêuticas, mantém-se ao mesmo tempo fiel ao cumprimento da sua missão de ajudar as pessoas a viver vidas mais saudáveis, assim como contribuir para um melhor funcionamento do sistema de saúde [10]. Em junho de 2020 surge o Lusíadas *Knowledge Center*, unidade de negócio responsável pelo ensino e investigação do Grupo Lusíadas Saúde, alterando o panorama da investigação clínica, incentivando projetos da iniciativa da indústria farmacêutica e dos investigadores [9, 11, 12].

A atividade deste centro é desenvolvida em parceria com as principais entidades de ensino, investigação e inovação nacionais e internacionais, potenciando as ciências da saúde e as ciências humanas na consecução de cuidados de saúde centrados na pessoa [11, 12].



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

O LKC possui como linhas de atuação - Formação, Educação, Investigação e Inovação Clínica - visando estimular e dinamizar a produção e divulgação de conhecimento, a geração de ideias inovadoras, a conceção de processos e práticas que impactem na qualidade dos cuidados de saúde prestados e respetivos *outcomes* [11, 12].

O centro tem definido como objetivos estratégicos a captação e retenção de talento na área da saúde, uma melhoria contínua da diferenciação clínica e tecnológica e a Inovação [11].

Com estudos a ser desenvolvidos nas suas diversas unidades, foi no Hospital Lusíadas Lisboa (HLL) e no Hospital de Cascais (HC) que se centrou este estágio na área de Coordenação de Estudos Clínicos. Contudo, devido à estreita colaboração em Ensaio Clínicos multicêntricos, e ao trabalho constante em rede, tive também a oportunidade de colaborar em Estudos desenvolvidos no Hospital Lusíadas Porto, Hospital Lusíadas Amadora e na Clínica Lusíadas Oriente.

3. Coordenação de Estudos

3.1. Objetivos

Tal como referido anteriormente, o estágio, na área de Coordenação de Estudos Clínicos, tinha como principais objetivos a descoberta do mundo real da IC num Centro de Ensaio, através do acompanhamento e desenvolvimento do maior número possível de atividades de coordenação. De acordo com o Anexo I, as atividades propostas a desenvolver no decorrer do estágio foram:

- Acompanhamento diário das equipas de investigação;
- Identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer no centro de ensaio;
- Acompanhamento de reuniões de equipa;



- Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso;
- Acompanhamento de Visitas de qualificação;
- Acompanhamento de Visitas de início;
- Acompanhamento de Visitas de encerramento;
- Reuniões com Promotores;
- Organização e atualização dos *Investigator Site Files* (ISF);
- Elaboração e submissão de pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração/ Comissão de Ética do centro de ensaio;
- Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados (CRF);
- Acompanhamento do recrutamento;
- Gestão de amostras biológicas;
- Desenvolvimento de outros documentos padronizados: Consentimento Informado;
- Revisão de Contratos Financeiros.

3.2. Atividades Desempenhadas

De forma que seja possível obter um balanço das atividades desempenhadas ao longo o estágio, encontram-se de seguida apontadas e descritas detalhadamente as diversas tarefas elaboradas ao longo do estágio.

Para se iniciar um Estudo Clínico, tanto um Ensaio Clínico como um Estudo Observacional, estes terão que atravessar diversas etapas, nas quais, o Coordenador de Ensaio Clínicos é uma peça fundamental. Na Figura 1, encontram-se indicadas as etapas integrantes deste processo.

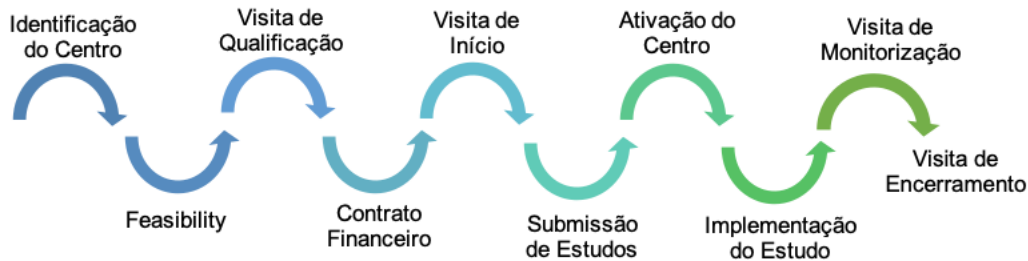


Figura 1: Processos da condução de um Estudo num Centro de Ensaios

A primeira etapa, que se refere à aprovação dos Estudos Clínicos, encontra-se do lado dos Promotores, os quais terão que requisitar autorização junto das Autoridades Competentes (no caso dos Ensaios Clínicos, e junto do Conselho de Administração e Comissão de Ética para a Saúde no caso de Estudos Observacionais). Concomitantemente nesta etapa, desencadeia-se o contacto entre Promotores, ou Monitores/representantes legais, com potenciais investigadores e centros de ensaio.

- **Confidential Disclosure Agreement (CDA)**

Todos os processos relativos aos Estudos ou Ensaios Clínicos de Iniciativa da Indústria iniciam-se com o envio de um *Confidential Disclosure Agreement* (CDA) por parte da Indústria Farmacêutica. Este primeiro contacto é efetuado pelos promotores ou pelos seus representantes, os Monitores, os quais informam os Coordenadores de Ensaios, ou diretamente os Investigadores, sobre um novo Estudo ou Ensaio Clínico. Este contacto é realizado numa etapa bastante precoce, onde ainda só se tem acesso aos pontos cruciais do Protocolo, e não a este na sua íntegra.

Este documento representa um contrato legal entre pelo menos duas partes, que tem por objeto garantir a confidencialidade e proteção da informação coberta pelo Acordo, sendo combinado a não divulgação da mesma. Nestes casos, a informação diz respeito ao Estudo que estará a ser apresentado [13].

O CDA pode ser destinado a um Investigador previamente selecionado pelo Promotor, sendo este normalmente reconhecido na área de estudo, ou sem um destinatário indicado. Neste último caso, este trabalho cabe ao SC, que terá que procurar identificar um potencial Investigador Principal interessado em desenvolver aquele estudo.

Caso o IP demonstre interesse na realização do estudo, e com o objetivo de agilizar este processo de recolha e assinatura do documento, o SC irá dar apoio neste procedimento. O acordo deve ser assinado e datado pelo IP e posteriormente reencaminhado para o Promotor ou para o seu representante.

No decurso do estágio foi possível fornecer apoio em ambos os processos. Tanto no de recolha de assinaturas deste documento como na seleção de um possível IP para desenvolvimento do estudo. Após a recolha destas assinaturas, os documentos foram digitalizados e reencaminhados para os respetivos Monitores.

O Fluxograma apresentado na Figura 2, apresenta o percurso que CDA percorre no centro, assim como o apoio desenvolvido enquanto SC nesta etapa.

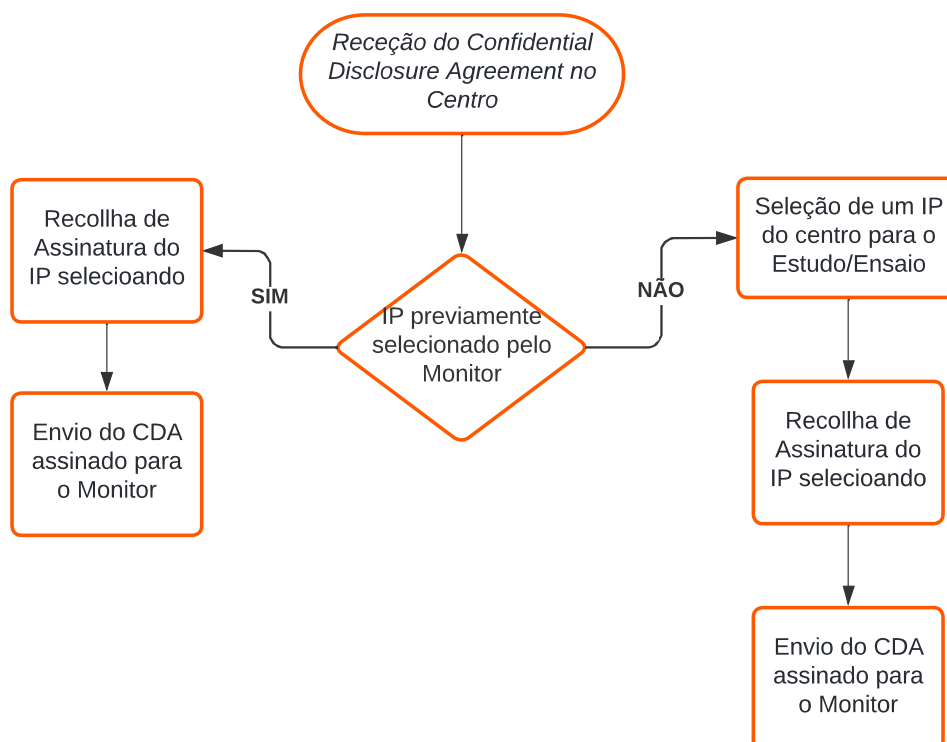


Figura 2: Fluxograma das tarefas desempenhadas enquanto SC e percurso do CDA no centro de ensaios
CDA – Confidential Disclosure Agreement; IP – Investigator Principal; SC – Study Coordinator.



- Questionário de *Feasibility*

No seguimento da assinatura, envio e receção do CDA por parte do Promotor ou do seu representante, o IP irá receber o Protocolo do estudo, ou caso este ainda não se encontre finalizado, uma Sinopse. É através do Protocolo que o IP tem acesso à descrição do estudo de forma detalhada: desenho, área terapêutica, objetivos, Medicamento Experimental (ME) e critérios de elegibilidade [2,14].

Posteriormente, será disponibilizado ao centro um Questionário de *Feasibility* (ou Exequibilidade), este pode ser apresentado em dois formatos: papel ou formato eletrónico. Caso o seu formato seja eletrónico, a informação fica automaticamente disponível nos servidores centrais, por submissão direta. Se o formato for em papel, este preenchimento já será realizado por escrito e aquando da sua conclusão, proceder-se-á ao seu encaminhado para o Monitor.

O Questionário de *Feasibility* faz parte de uma das fases preliminares do estudo de feasibility. Este estudo é importante para a implementação de um Estudo Clínico no Centro, e, portanto, o seu propósito é avaliar a exequibilidade do estudo no mesmo. Assim, o questionário torna-se numa ferramenta importante para garantir o planeamento de um estudo bem-sucedido [15].

Embora cada estudo tenha as suas particularidades, este tipo de questionário pretende reunir respostas para os seguintes aspetos (entre outros) [16]:

- O interesse e disponibilidade dos Investigadores na condução do estudo;
- Experiência e qualificação da equipa de investigação;
- Recursos Humano e Materiais do centro de ensaio;
- As condições de infraestrutura adequadas, ao nível de espaço e armazenamento,
- O número de doentes que têm em vista recrutar, tendo em consideração os critérios de elegibilidade, bem como, o desenho do estudo;
- Existência de estudos similares a decorrer no centro;
- Tempos de resposta para a negociação do contrato financeiro.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Neste processo a intervenção da Coordenação também é bastante relevante, dada a importância do *feasibility* para a reputação do centro, sendo a rapidez da resposta um fator crítico e demonstrativo do interesse do centro em participar no estudo. Para além da celeridade no processo de resposta, existem algumas premissas que devem ser igualmente priorizadas, no momento do seu preenchimento, tais como: o rigor e a veracidade das respostas. Tal como referido anteriormente, o SC intervém desde início neste processo, agilizando, na maior parte das vezes, todas as etapas inerentes ao mesmo, devendo garantir junto do IP o seu preenchimento e cumprimento dos tempos de resposta.

Algumas vantagens do LKC para o Promotor como centro eram os tempos de resposta do contrato financeiro, devido à existência de uma *Standard Operating Procedures* (SOP) de submissão e aprovação, onde se encontram enumerados todos os seus intervenientes e processos a seguir, garantindo uma monitorização deste percurso e por conseguinte o cumprimento dos tempos de resposta; os processos se encontrarem centralizados, com uma equipa de investigação dedicada não só ao acompanhamento de todos os processos como ao apoio da equipa de investigação.

Os CDAs institucionais, que permitem agilizar os processos. Como a entrada dos estudos é feita a partir do LKC, isto permite ter acesso a todos os timings e, por conseguinte, agilizar processos

Na Tabela 1, abaixo, estão refletidas as atividades realizadas no Estágio aquando da receção de Questionários de *Feasibility*.

Tabela 1: Tarefas realizadas aquando da receção de Questionários de *Feasibility*.
IP- Investigador Principal.

Atividades Desempenhadas

- Preenchimento de Questionários de *Feasibility*, juntamente com o IP;



- Encaminhamento dos Questionários para o Monitor dos estudos.

- Visita de Qualificação

Na sequência do processo anterior, o centro poderá ser ou não selecionado para uma Visita de Qualificação. O intuito da mesma é avaliar se as condições e os recursos do centro são as adequadas para a condução do estudo, assim como averiguar se as suas condições vão de encontro com os requisitos exigidos no Questionário de *Feasibility*.

Esta visita é agendada pelo SC em articulação com o IP, sendo usualmente necessário também o agendamento junto dos Serviços Farmacêuticos, Laboratório Local e a Equipa de Coordenação. A visita é conduzida pelo Monitor em representação do Promotor, acompanhada e guiada pelo SC, na passagem pelos diversos serviços. Esta é realizada preferencialmente presencialmente, sendo também possível uma visita remota.

No decurso desta visita também existe uma breve explicação e clarificação do Protocolo do estudo, com o objetivo de alinhar e debater-se tópicos decisivos para a sua condução, tais como os critérios de inclusão ou exclusão, potencial número de participantes elegíveis, procedimentos major do estudo, entre outros.

Tendo em conta a abrangência das equipas envolvidas, a figura do SC representa um papel fulcral, dado que é o responsável por fazer a ponte entre o Monitor e as diversas equipas do centro, coordenando e organizando as melhores datas e horários para se fazer este agendamento.

Após a avaliação da viabilidade do centro, é decidido se o Centro é selecionado ou não para a condução do estudo. Em caso positivo, inicia-se, prontamente, o processo de submissão do estudo.



Na Tabela 2, abaixo, estão refletidas as tarefas realizadas no Estágio para os Estudos em fase de Qualificação.

*Tabela 2: Tarefas realizadas durante as Visitas de Qualificação.
IP- Investigador Principal.*

Atividades Desempenhadas
- Coordenação com o IP, a Diretora do serviço Farmacêutico e a Diretora do Laboratório local para o agendamento das Visitas de Qualificação com o Monitor;
- Acompanhamento de todas as etapas da Visita de Qualificação (reuniões com os diversos serviços do Hospital, como os serviços farmacêuticos);
- Apresentação do Hospital e dos serviços de relevância, com é o caso do Hospital de Dia em alguns estudos;
- Reunião de Coordenação com o Monitor;
- Apresentação das condições do Centro e esclarecimento de dúvidas.

Ao longo do estágio, foi através do desenvolvimento destas visitas que se pode sentir um maior crescimento e um maior incremento de responsabilidade, tendo se vindo a assumir de visita para visita uma maior independência no desenvolvimento destas tarefas.

- Contrato Financeiro

Após a confirmação de seleção do centro para o estudo, procede-se ao desenvolvimento do Contrato Financeiro entre as várias entidades. O delineamento do contrato é um processo bastante burocrático e requer a assistência do departamento



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Jurídico e do departamento da *Compliance* do Grupo Lusíadas Saúde, este por sua vez garante a completa análise e revisão dos contratos. Como o LKC ainda não possuía uma minuta própria de contrato, todas as minutas eram propostas pelos promotores.

O contrato tem como propósito delinear as condições necessárias cumprir, delegação e distribuição de tarefas, bem como a respetiva distribuição de verbas e todos os aspetos financeiros inerentes à condução do estudo. Este documento, assim que aprovado, carece da assinatura de várias cópias, usualmente, por parte de 3 entidades, mais concretamente, o Promotor/*Contract Research Organization* (CRO), o IP e o Centro (Conselho de Administração (CA)), sendo o número de cópias diretamente correlacionado com o número de entidades envolvidas no contrato, ficando cada uma com um exemplar do mesmo.

Nesta etapa, o SC é o intermediário entre o Monitor e as restantes entidades envolvidas no processo, auxiliando em todas as questões referentes ao Contrato Financeiro. O SC no final tem ainda a responsabilidade de enviar um exemplar para o Promotor.

A celeridade neste processo por parte do centro, é um ponto crucial, uma vez que o processo de submissão e de ativação do centro se encontram dependentes da conclusão deste processo.

No decorrer do estágio, foi possível contactar com alguns Contratos Financeiros, sendo feita a recolha de assinaturas dos vários intervenientes e o envio do Contrato para o Monitor.

O Fluxograma apresentado na Figura 3, apresenta o percurso que Contrato Financeiro percorre no centro, assim como o apoio desenvolvido enquanto SC nesta etapa.

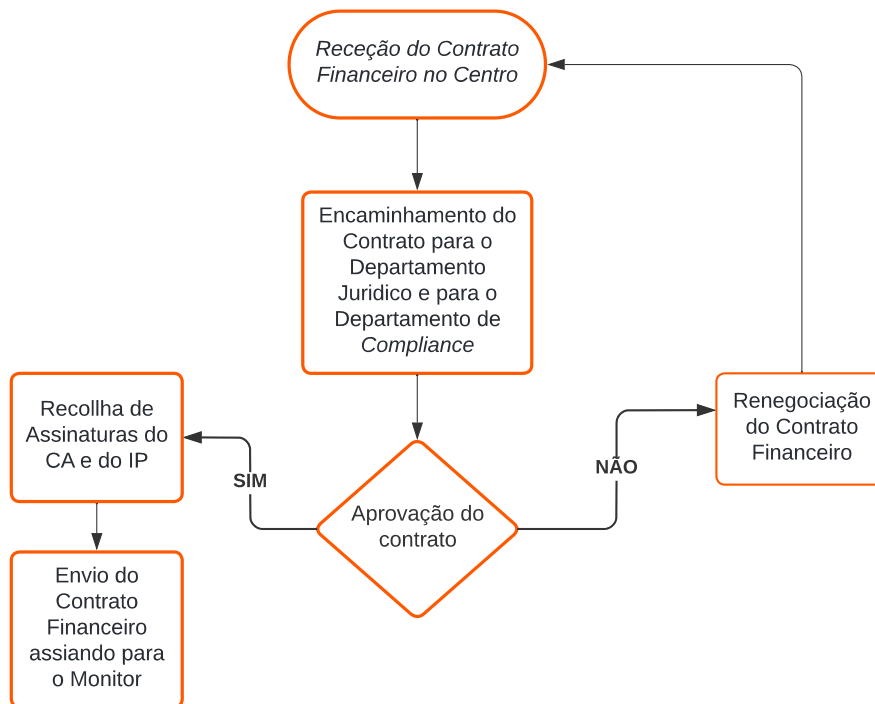


Figura 3: Fluxograma das tarefas desempenhadas enquanto SC e percurso do Contrato Financeiro no centro de ensaios.

CA – Conselho de Administração; IP – Investigador Principal; SC – Study Coordinator.

- Submissão de Estudos

Independentemente do estudo que se encontre em processo de submissão, isto é, quer seja um estudo de intervenção ou estudo observacional, este é geralmente um procedimento bastante complexo. Uma vez que envolve diversas Autoridades Competentes alocadas à Investigação Clínica, mas acima de tudo porque se encontra sujeito ao parecer/aprovação dessas Autoridades. Estas avaliações envolvem essencialmente uma análise dos aspetos éticos e regulamentares dos estudos.

No entanto, é importante salientar que, as Autoridades Competentes responsáveis pela avaliação dos estudos, irão variar consoante o tipo de Estudo Clínico a submeter, assim como os seus processos de submissão. No caso dos Ensaio Clínicos, Estudos Clínicos com Intervenção de Dispositivos Médicos, Estudos Clínicos de Produtos

Cosméticos e Higiene Corporal, Estudos de Eficácia Pós-Autorização (PAES) sem intervenção e Estudos de Segurança Pós-Autorização (PASS) sem intervenção, terão de ser submetidos à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Para os restantes Estudos, Sem Intervenção de Medicamento de Uso Humano ou Dispositivos Médicos, a Comissão de Ética competente é a Comissão de Ética para a Saúde (CES) que funciona no Centro de Ensaio envolvido (caso o Centro não disponha de CES, pode ser submetido à CEIC ou a uma CES designada por ela), e ao Conselho Administrativo do Centro, no caso do LKC.

No decurso de Estágio, na sua globalidade, foi possível contactar com mais Estudos Observacionais do que com Ensaio Clínicos. Existindo, desta forma, no total o acompanhamento de 25 Estudos Observacionais e 6 Ensaio Clínicos (Figura 4).

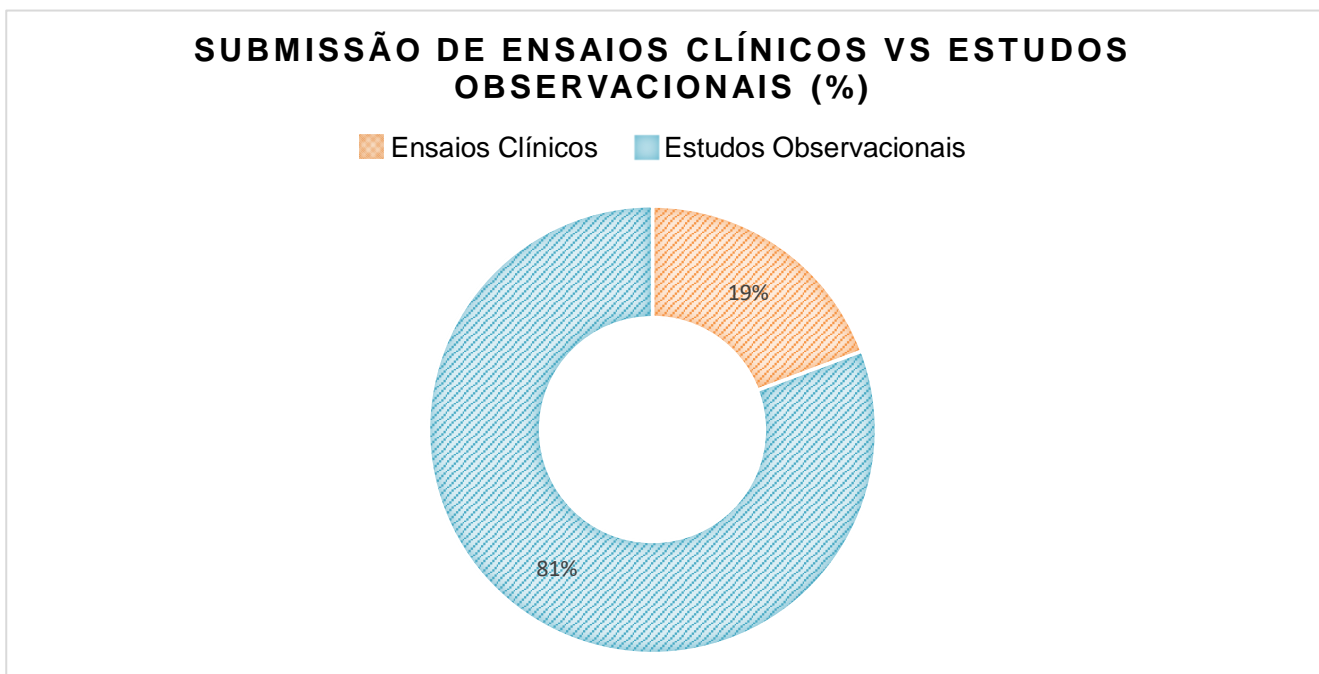


Figura 4: Submissão de Estudos realizados durante o Estágio

Durante a fase de submissão dos estudos, as tarefas de um SC centram-se principalmente em torno da recolha e envio da diferente documentação que é requerida



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

pelo Promotor, como por exemplo os *Curriculum Vitae* e Certificados de Boas Práticas Clínicas, à recolha de assinaturas em diversas declarações e documentos.

Com o objetivo de explicitar os processos de forma mais pormenorizada e apenas referindo os estudos com os quais houve oportunidade de contactar no decurso do estágio, optou-se por dividir os Estudos Sem Experimentação Humana dos Ensaios Clínicos.

- Ensaios Clínicos

Como já referido anteriormente este tipo de estudo tem que ser submetido e posteriormente autorizado pelo INFARMED e pela CEIC, para que possa ser desenvolvido em Portugal. No LKC não é necessário a submissão e aprovação do estudo pela CES, uma vez obtida a aprovação da CEIC, ao contrário do que se poderá passar em muitos outros centros.

Neste caso o responsável por todo o processo de submissão da documentação requerida pelas Autoridades Competentes é o Promotor. Entre os diversos documentos a submeter, existem alguns que são específicos de cada Centro, pelo que é requerido o apoio da equipa do Centro, sendo por regra geral este auxílio prestado pela equipa de Coordenação.

A documentação requerida varia de ensaio para ensaio, bem como de Promotor para Promotor, contudo a documentação que se segue é transversal à maioria dos ensaios. Apesar do reduzido contacto com este tipo de estudo estas foram as tarefas possíveis de acompanhar no decorrer do estágio:



1) Declaração das Condições do Centro

Este documento assegura que o centro tem as condições necessárias para desenvolver o Ensaio Clínico de acordo com as Boas Práticas Clínicas, nomeando os membros da equipa autorizadas a participar no estudo, as funções que competem a cada serviço, condições logísticas e equipamentos necessários. Esta garantia é dada pelo Diretor de Serviço Clínico assinando e datando o documento. O LKC possui uma minuta própria para esta declaração, sendo, por conseguinte, esta a aplicada aos ensaios que são conduzidos no centro.

2) Declaração dos Serviços Farmacêuticos

O seguinte documento tem como objetivo garantir que os Serviços Farmacêuticos reúnem as condições necessárias para a receção, armazenamento, dispensa e destruição do ME, assim como a nível de infraestruturas, equipamentos e de recursos humanos para participar no estudo. Esta garantia é dada pela Diretora dos Serviços Farmacêuticos, deverá assinar e datar o documento. À semelhança do documento anterior o LKC também possui uma minuta do mesmo, não sendo necessário requerer ao Promotor o envia da mesma.

3) Circuito do ME

Esta declaração, tal como o documento anterior, requer a assinatura da Diretora dos Serviços Farmacêuticos, e descreve todo o circuito do ME no centro, desde a receção à devolução/destruição. Para além de descrever as responsabilidades dos Serviços Farmacêuticos, tem, também, por base assegurar que o serviço possui as condições exigidas pelo Promotor, para o devido efeito. Condições essas que se relacionam com Infraestruturas, equipamentos necessários e recursos humanos aptos para desempenhar as tarefas delegadas. No caso dos Lusíadas estes não procedem à destruição do ME sendo este devolvido ao Promotor para a sua posterior destruição.



4) Página de Assinatura do Protocolo

Embora o protocolo seja submetido na sua totalidade às Autoridades Competentes, existe uma página específica do Protocolo, local onde o IP, assinando e datando o documento, afirma concordar com a versão do Protocolo que está a ser submetida. Sempre que existam adendas ao Protocolo, existirá uma nova submissão à Autoridades Competentes, e, será necessário assinar uma nova Página de Assinatura do Protocolo.

5) *Curriculum Vitae* (CV)

De toda a equipa de investigação, só é necessário ser submetido à Autoridades Competentes o CV do IP. Este documento, à semelhança dos outros, é necessário ser assinado e datado, sendo essencial ser atualizado regularmente, de 2 em 2 anos, de modo, a que este se encontre sempre atual.

6) Contrato Financeiro

Tendo em conta a informação acima redigida sobre o Contrato Financeiro, concluído o processo de negociação, entre as partes interessadas, este é submetido à CEIC.

Para além da documentação essencial para a submissão às Autoridades Competentes, o Promotor ou o seu representante necessitam também de outros documentos de modo a poder iniciar o estudo no Centro, tais como:

7) CV de toda a Equipa de Investigação

É necessário o envio do CV de toda a equipa de investigação para o Promotor ou seu representante, estes encontram-se nomeados tanto no Contrato



como na Declaração do Centro. Entre os membros nomeados existem os sub-investigadores, coordenadores, enfermeiros, técnicos, entre outros.

8) Certificado de Boas Práticas Clínicas

À semelhança do ponto anterior, também é requisitado o envio do Certificado de BPC. Este documento tem um prazo de validade de 2 anos, sendo por esta razão necessário renovar no final deste prazo.

A realização deste curso de BPC, e conseqüentemente a obtenção do seu certificado, tem como objetivo garantir que a equipa de investigação se encontra preparada para a realização de ensaios clínicos, fornecendo os princípios básicos da BPC e como estes princípios podem ser aplicados praticamente no contexto da investigação.

9) Certificados de Calibração dos Equipamentos

Os certificados de calibração dos equipamentos necessários para o estudo também são solicitados. Exemplos de alguns destes equipamentos são a balança digital, o termómetro, monitor de pressão arterial, sensores de temperatura do frigorífico, armário da farmácia, entre outros. Como o LKC ainda não possui estes certificados centralizados numa base de dados, é necessário a recolha do número de inventário destes equipamentos e fazer uma requisição à equipa de manutenção do Hospital, para o envio dos certificados.

A requisição destes certificados tem por objetivo a verificação e confirmação de estes equipamentos se encontram aptos para a realização do ensaio no centro.

A Tabela 3 expõe as atividades desempenhadas no âmbito da submissão de Ensaio Clínicos.



Tabela 3: Atividades realizadas no estágio no processo de Submissão de Ensaios.
BPC- Boas Práticas Clínicas, CV- Curriculum Vitae, ME- Medicamento Experimental.

Atividades Desempenhadas
- Recolha de assinaturas de todos os documentos supracitados;
- Adaptação e redação do Circuito do ME;
- Recolha do número de Inventário dos equipamentos, e requisição dos respetivos Certificados de Calibração;
- Criação de uma base de dados, centralizando todos os CV e Certificados de BPC das equipas de investigação.

- Estudos Observacionais

Tal como referido anteriormente, os estudos observacionais, não carecem de aprovação por parte da CEIC ou do INFARMED, requerendo apenas aprovação da CES e do CA. No Grupo Lusíadas cada Hospital possui a sua CES, e os seus elementos reúnem-se mensalmente.

Para a submissão de cada Estudo é requerido ao Promotor ou Investigador o envio de um Dossiê de Submissão, com os seguintes documentos:

- Protocolo (e sinopse) datado e assinado;
- Consentimento informado, se aplicável;
- Currículo do Investigador Principal;
- Caderno de Recolha de Dados;
- Contrato financeiro, se aplicável.



O Consentimento Informado é um dos documentos mais críticos para a aprovação das Entidades, uma vez que este tem como pressuposto informar o participante da utilização dos seus dados, podendo este ou não consentir com essa utilização, após a receção de toda a informação relativamente ao estudo. De acordo com a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, os participantes que entram num estudo clínico têm de dar o seu consentimento, livre e esclarecido, assinando e datando o formulário respetivo para o devido efeito. Esta decisão terá de ser tomada por uma pessoa dotada de capacidade de o prestar, caso este fator não se verifique, o consentimento deverá ser obtido pelo seu representante legal, após devida apresentação do estudo [2].

Contudo, existem conjunturas em que é possível requisitar à CES a isenção do Consentimento Informado, tendo de ser esta devidamente justificada. Existem, portanto, alguns casos em que a isenção é permitida, sendo estes: estudos retrospectivos, onde existe uma elevada dificuldade em contactar os participantes, ou por estes já terem falecido ou por não existir forma de contacto possível; e estudos sem recurso a dados pessoais ou informação identificadora do participante, sendo por exemplo recolhidos dados em bloco apenas para fins estatísticos.

No entanto, para desenvolver um estudo no LKC são necessários submeter às respetivas Entidades mais documentos do que os supracitados, estes são:

- Carta de pedido de autorização ao CA;
- Carta de pedido de autorização à CES;
- Declaração de autorização do Diretor de Serviço (no caso de estudos de Iniciativa do Investigador);
- Preenchimento Questionário CES.

O Questionário CES, é um documento desenvolvido pelo LKC para estudos que não envolvem experimentação humana (observacionais, inquéritos, estudos), sendo necessário submeter à CES. Este questionário tem como objetivo agregar toda a informação de elevada relevância relativamente ao estudo a submeter, sendo geralmente



preenchido pelo Coordenador com base no Dossiê de Submissão providenciado pelo IP ou Promotor.

Este documento para além de requisitar as informações básicas identificadoras do estudo, como qual o nome do estudo, o seu IP, o seu Promotor, quais os encargos e situações especiais do estudo, como serão recolhidos os dados para o CRF e como será mantida a sua confidencialidade, entre outros; irá questionar qual a justificação científica da investigação; quais os sujeitos que poderão ser considerados como participantes; descrição sucinta do plano de investigação; quais os riscos e benefícios do estudo; Folheto de Informação ao participante; Consentimento Informado (CI); quais os benefícios para o investigador/instituição.

A Tabela 4 expõe as atividades desempenhadas no âmbito da submissão de Ensaios Sem Intervenção Humana.

Tabela 4: Atividades desempenhadas no decorrer do estágio respeitantes ao processo de submissão às entidades internas. CA - Conselho de Administração, CES - Comissão de Ética para a Saúde, CI - Consentimento Informado, IP - Investigador Principal.

Atividades Desempenhadas
- Preparação e redação da documentação necessária à submissão às entidades internas (CES e CA);
- Acompanhamento do processo de submissão;
- Apoio e esclarecimento de dúvidas aos IPs aquando do desenvolvimento da documentação;
- Recolha de assinaturas dos documentos supracitados;
- Revisão e Correção de CI;



- Redação de pedidos de Isenção de CI.

Simultaneamente, como suporte de apoio tanto à equipa de coordenação como aos membros da CES, foi também desenvolvido pelo LKC uma *checklist* institucional contendo a lista de documentos que devem constituir o Dossiê de Submissão de estudos facilitando deste modo a verificação dos documentos necessários obter para submissão.

Através da Tabela 5 é sumarizado os diferentes documentos que são necessários submeter para cada um dos Estudos Clínicos.

Tabela 5: Distinção dos documentos a Submeter em Ensaio Clínicos e Estudos Observacionais; Reconstituição da Checklist do Lusíadas Knowledge Center.

CA - Conselho de Administração, CEIC - Comissão Ética para Investigação Clínica, CES - Comissão de Ética para a Saúde, CI- Consentimento Informado, CRF- Case Report Form, INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., IP- Investigador Principal, ME- Medicamento Experimental.

Constituição do dossiê de submissão de estudos	Ensaio Clínicos	Estudos Sem Experimentação Humana	
	Submissão às CA	Submissão à CES	Submissão ao CA
Carta de pedido de autorização ao CA	X	X	X
Carta de pedido de autorização à CES		X	
Parecer da CEIC	X		
Autorização do INFARMED	X		
Protocolo assinado e datado pelo IP	X	X	
Caderno de registo de dados (CRF)	X	X	
Brochura do Investigador ou Resumo das Características do Medicamento/dispositivo médico	X		
Folheto Informativo para os participantes e formulário do Consentimento Informado	X	X	



Declaração das Condições do Centro	X		
Circuito do ME	X		
Declaração dos Serviços Farmacêuticos	X		
Currículo do IP	X	X	
Contrato financeiro, se aplicável	X	X	X
Apólice e certificado de seguro, se aplicável	X	X	X
Questionário CES		X	
Declaração de autorização do Diretor de Serviço (no caso de estudos de Iniciativa do Investigador)		X	

- Visita de Início (SIV)

No seguimento dos processos anteriores e aprovação total pelas Autoridades Competentes (se aplicável) e/ou pelas Entidades Internas do Grupo Lusíadas Saúde, procede-se o pedido de agendamento pelos Monitores, que vêm em representação do Promotor ou da CRO, da Visita de Início (também denominada de SIV – *Site Initiation Visit*). Esta visita tem como objetivo preparar o centro e a equipa de investigação para o Estudo, através da formação fornecida pelo Monitor. Esta formação poderá ser diferente de equipa para equipa, consoante as responsabilidades assumidas por cada elemento.

No sentido de facilitar todo o processo, o Coordenador tem a responsabilidade de averiguar junto das equipas, qual a sua disponibilidade para a realização da visita e consequentemente agendar a visita para uma data adequada a todos. É igualmente importante que o Monitor reúna todo o material referente ao ensaio, devendo garantir o seu envio atempado para o centro.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

De modo geral, o monitor efetua a apresentação do Protocolo do estudo; CI; procedimentos de aleatorização; preenchimento dos CRFs; ME, Dispositivo Médico ou outro se aplicável; plano de monitorização, entre outros. Este reforça ainda o correto funcionamento dos vários serviços e fornece treino específico aos vários elementos do estudo, como referido anteriormente.

Na SIV todos os elementos presentes assinam o *SIV Training Log* e o *Delegation Log*, com o intuito de ficar registado que os elementos do estudo tiveram treino e que se encontram autorizados pelo IP para realizar as tarefas delegadas. Adicionalmente, todos os investigadores têm que completar um formulário de interesses financeiros.

Caso existam elementos que não tiveram a oportunidade de estar presentes na visita, é crucial que posteriormente lhes seja fornecido o treino, ficando este também registado no *Training Log*. É ainda necessário que estes elementos sejam delegados para o Estudo, tendo de ser a sua entrada autorizada pelo IP e documentada no *Delegation Log*, antes da execução de qualquer atividade no âmbito do estudo.

Esta visita poderá também ser útil para a recolha, por parte do Monitor, de alguns documentos ou assinaturas que se possam encontrar em falta, com o auxílio do SC.

Após o término da Visita de Início, caso todos os assuntos tenham ficado esclarecidos, é expectável que se proceda à ativação do centro, e conseqüentemente o processo de recrutamento.

Na Tabela 6, abaixo, estão refletidas as tarefas realizadas no Estágio para os Estudos em fase de Iniciação.

Tabela 6: Tarefas realizadas durante as Visitas de Início.
SIV- Site Initiation Visit

Atividades Desempenhadas
- Agendamento de SIVs;



- Acompanhamento das Visitas de Início com as diversas equipas delgadas
- Auxílio na resolução de pendentes, nomeadamente, recolha de assinaturas nos documentos necessários, e fornecimento do treino aos elementos em falta.

- Fase de Implementação

- Recrutamento de Participantes

Após a ativação do centro, poder-se-á dar início à fase de recrutamento de Participantes, uma vez que as equipas já se encontram aptas para iniciar a condução de um estudo. A partir deste momento, tendo em mente o Protocolo, em especial os critérios de inclusão e de exclusão, os investigadores devem começar a identificar potenciais participantes que cumpram os critérios de elegibilidade, dando-se apenas o início desta fase, assim que o primeiro participante é recrutado. O recrutamento dos participantes poderá ocorrer através de consultas de rotina no centro, pelo acompanhamento do participante numa outra instituição ou por referenciação de outros médicos.

O período de recrutamento dos estudos é variável, sendo o Promotor quem define esta janela temporal. No que concerne ao número de participantes a recrutar, este também é definido pelo Promotor, sendo, geralmente, estipulado um número máximo e um mínimo de participantes. Contudo, no preenchimento do questionário de *feasibility* e durante a visita de qualificação, o Centro aponta um número de participantes que considera atingível e possível recrutar.

- Consentimento Informado

No decurso do recrutamento, o primeiro passo é sempre a obtenção do Consentimento Informado. O seu processo de obtenção é um ato bastante complexo, que



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

exige uma explicação detalhada do estudo pelo médico-investigador ao potencial participante. O participante deverá ter a oportunidade de deliberar com calma, tendo tempo suficiente esclarecer as suas dúvidas e para tomar a sua decisão. Antes de tomar a decisão o participante poderá levar consigo o Formulário do CI, podendo discutir com familiares, amigos ou pessoas próximas a sua entrada no estudo. Após a sua deliberação de entrada ou não no estudo, caso esta seja a de participar, deverão ser assinados e datados 2 exemplares do CI, pelo participante e pelo médico-investigador, que explicou o CI ao participante.

Caso o participante não possua capacidades para fornecer o seu parecer e assinar o CI por ser considerado incapacitado para tal, o CI deverá ser assinado pelo seu representante legal. Caso o participante seja menor de idade, em circunstâncias de estudos pediátricos, o CI deverá ser assinado pelo seu representante legal, sendo a partir dos 12 anos permitido o assentimento do participante, assinando este assim também um documento em como consente com a sua participação.

Findo este processo, no caso de estudos clínicos com intervenção, dá-se início à fase de *screening*.

No âmbito do estágio, foi possível acompanhar o processo de obtenção do CI assim como do assentimento.

- **Screening**

Esta fase de *screening*, tem como finalidade confirmar a elegibilidade do participante no estudo clínico, cuja duração é variável de estudo para estudo. Nesta etapa devem ser realizados todos os procedimentos (exames, análises, entre outros) definidos no Protocolo para confirmação da elegibilidade. O papel do SC nesta fase é essencial, uma vez que em conjunto com o IP, irão averiguar o cumprimento ou não dos critérios necessários para a inclusão do participante no estudo. Geralmente, o SC e o IP seguem uma *checklist* onde estão discriminados todos os critérios de elegibilidade, de forma a facilitar o processo.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Finalizados todos os procedimentos desta etapa de confirmação de elegibilidade, e se for de facto verificada a elegibilidade do participante, dar-se-á início à fase de tratamento.

No decurso do estágio, foi possível acompanhar e auxiliar a realização de variados procedimentos de *screening*.

- Calendarização de Procedimentos

As visitas ao centro podem ter diferentes propósitos consoante os procedimentos exigidos pelo Protocolo. A função do SC é agilizar estas marcações dos procedimentos, garantindo que estes sejam marcados dentro da janela prevista. A marcação dos procedimentos deverá ser requisitada junto do *Back-Office* do serviço específico, sendo importante garantir a prescrição destes exames pelo Médico-Investigador, pois sem esta prescrição não é possível a sua realização. Deve também ter se em consideração que estes procedimentos apenas poderão ser realizados pela equipa que se encontra delegada ao estudo, sendo por isto necessário garantir que o exame se encontra alocado a um membro da equipa.

No âmbito de um estudo em que o centro se encontra apenas como prestador de serviços, é necessário ainda garantir que o médico investigador encaminha para o centro a prescrição do exame, para que se possa dar início ao pedido de requisição de marcação do exame. É importante também garantir que o procedimento é faturado à entidade financeira responsável.

No estágio, foi possível o agendamento de procedimentos junto do *BackOffice* do serviço onde se realiza o estudo, envio dos dados para faturação e confirmação das datas de agendamento e do membro da equipa alocada à realização do exame.

- Preparação e Envio de Amostras Biológicas

As amostras biológicas seguem um circuito no Centro que engloba a sua colheita, processamento, manuseamento, armazenamento e análise.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Após a recolha das amostras biológicas, poder-se-á dar o processamento das mesmas. Conforme o desenho de cada estudo, o modo de processamento das amostras pode variar sendo, importante respeitar o manual de laboratório disponibilizado pelo Promotor. Terminada a recolha e o processamento, as amostras podem ser analisadas em Laboratório Local (laboratório do Centro) ou em Laboratório Central. Neste último caso, existe o envio de amostras para um laboratório externo ao Centro, existindo *kits* destinados ao processamento e ao acondicionamento das mesmas. Cada estudo possui *kits* próprios, que são previamente preparados e enviados para os Centros, estes são essenciais para garantir um correto e uniformizado processamento e acondicionamento das amostras.

As amostras poderão ser enviadas à temperatura ambiente, refrigeradas ou congeladas, dependendo da natureza da amostra e do estipulado no Protocolo. Caso as amostras sejam necessárias enviar à temperatura ambiente ou refrigeradas, o ideal é que sejam recolhidas pela transportadora no próprio dia da visita. Caso não seja possível, procura-se enviar num prazo de 12h a 24h (dependendo do estipulado no Protocolo, correndo o risco de serem consideradas inválidas, caso o prazo seja extrapolado). Por outro lado, o envio de amostras congeladas, procede-se previamente à requisição de gelo seco, junto do respetivo *vendor*, e até ao momento de recolha, as amostras encontram-se armazenadas no congelador do Centro.

A marcação da recolha das amostras, realizadas junto dos *vendors* designados pelos Promotor. Esta marcação deverá ser realizada com a maior brevidade e eficiência possível, de modo a cumprir os prazos estipulados e zelando pela integridade das amostras.

Durante o estágio, existiu a oportunidade de auxiliar no desenvolvimento destas atividades, tendo sido realizado o processamento e o acondicionamento de amostras biológicas, e o agendamento do envio das mesmas, com a transportadora encarregue pela sua recolha.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

- Introdução de dados no CRF

Os CRFs são definidos pelos Promotores para os estudos, sendo estes uma ferramenta de apoio para os mesmos, uma vez que lhes permite ter acesso a informação relevante durante o decurso do estudo. Cada estudo possui o seu próprio CRF, variando os campos a preencher consoante o desenho e os objetivos do mesmo.

Este caderno é desenhado com o propósito de garantir a interatividade e a facilidade na inserção e análise dos dados, podendo ser apresentado sob dois formatos, o formato eletrónico (eCRF), que é o mais frequente, ou em papel.

Ao longo estudo são recolhidos dados que através do Coordenador irão posteriormente integrar o Caderno de Recolha de Dados. O prazo para introdução dos dados difere, de acordo com o prazo estipulado pelo Promotor, no entanto, é uma boa prática clínica introduzir os dados com a maior brevidade possível, sendo o aconselhável realizar-se no próprio dia da visita ou no dia seguinte. Cabe ao Coordenador assegurar a correta introdução dos dados, bem como a sua fiabilidade.

O contacto com esta atividade ao longo do estágio foi breve. Para além do preenchimento de um CRF em formato Excel e do apoio no preenchimento de CRFs de outros estudos, tive a oportunidade de explorar as plataformas destinadas ao preenchimento de CRFs, fornecendo deste modo a oportunidade de adquirir algum conhecimento de como estas plataformas se operacionalizam.

- Visitas de Monitorização (MOV)

As Visitas de Monitorização (também designadas por MOV - *Monitoring Visit*) permitem supervisionar e averiguar o ponto de situação em que o estudo se encontra, tendo como principal objetivo avaliar a *compliance* do Centro ao Protocolo e examinar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas e dos requisitos regulamentares, garantido acima



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

de tudo que os direitos e bem-estar dos participantes se encontram assegurados no Centro [14].

Para a realização destas visitas, o Promotor/CRO designa um Monitor que irá monitorizar toda a atividade do estudo no Centro de Ensaio, mantendo-o ocorrente de todos os acontecimentos. As MOV são agendadas entre o Monitor e o Coordenador, que apura junto dos elementos da equipa do Centro, com quem vai ser necessário reunir, a sua disponibilidade. Estas visitas são conduzidas segundo a periodicidade estipulada pelo Promotor, definindo-se um calendário de visitas, por norma estabelecido no Contrato Financeiro.

A preparação destas visitas de monitorização é necessária, sendo cedido ao SC à priori um plano de atividades da visita. Com base na informação recebida, o SC reúne todos os documentos solicitados numa sala dedicada exclusivamente à visita que irá decorrer.

Nestas visitas, procede-se à *Source Data Verification (SDV)*, onde é revista a documentação-fonte do estudo, presente no *Investigator Site File (ISF)* e nos *Patient File*. Alguns exemplos destes documentos-fonte são o formulário do Consentimento Informado, análises laboratoriais realizadas, processos clínicos dos participantes, entre outros. Com base nestes documentos, os Monitores em colaboração com os SC, irão analisar os CRFs e por seguidamente responder e clarificar as *queries* pendentes.

Nos serviços farmacêuticos, os Monitores realizam uma verificação de toda a informação arquivada nos dossiês da farmácia (*Pharmacy File*) e executam a contabilização do ME.

Após o término da visita, o Monitor irá enviar para o Centro uma *Follow-up Letter*, que consiste basicamente num relatório da visita, identificando todos os assuntos tratados no decurso da mesma e com todas as inconformidades que possam ter ficado por resolver.

Neste período de estágio, foi dado apoio à Equipa de Coordenação na preparação e resolução da visita de monitorização, assim como na resolução de pendentes que ficam por resolver. Alguns exemplos destas atividades podem se encontrar na tabela abaixo apresentada (Tabela 7).



Tabela 7: Tarefas realizadas durante as Visitas de Monitorização.

Atividades Desempenhadas
- Agendamento da visita com a equipa de investigação;
- Recolha de assinaturas, que se encontravam em falta;
- Impressão de alguns documentos requeridos pelo Monitor, que se encontravam em falta.

- Visitas de Encerramento (COV) e Pré-Encerramento

A visita de Encerramento (também designadas por COV – *Close Out Visit*) constitui um marco no término dos procedimentos de um Estudo, sendo esta a visita final do Monitor ao Centro de Estudo. Procedendo-se ao agendamento da mesma conforme notificação prévia fornecida pelo Monitor. Estas visitas podem ocorrer devido a variados motivos:

- De acordo com o previsto no Protocolo;
- Por decisão do Promotor, devido a uma falha no recrutamento, onde o centro não atingiu a taxas de recrutamento acordadas no contrato;
- Através de análises interinas do estudo, onde são demonstrados resultados acima ou abaixo do esperado: ou por demonstração de falta de segurança e/ou eficácia ou até por demonstração de excelentes resultados antes do timing previsto. Podendo esta ser uma decisão tomada tanto pelo Promotor como pelas Autoridades Competentes.

No entanto, o facto de estudo se encerrar num determinado Centro, não implica que o Estudo irá encerrar na sua globalidade.



Nestas Visitas, à semelhança com as outras visitas de monitorização, o Monitor irá rever toda a documentação-fonte presente nos ISF, no *Patient File* e no *Pharmacy File* ou outros que possam ser necessários. Desta forma, o SC irá agilizar a marcação de uma data para a visita, averiguando junto da equipa de investigação qual a sua disponibilidade.

O Coordenador previamente à visita deverá garantir que todas as questões que possam se encontrar pendentes sejam resolvidas, a organização dos dossiês do investigador e dos participantes, analisar e rever o CRF, de modo a resolver *queries* em aberto.

As principais atividades desenvolvidas pelo Monitor, no decorrer da visita, são:

- Revisão de toda a documentação referente ao estudo, nomeadamente ISF e *Patient File*;
- Recolha de assinaturas necessárias;
- Análise e revisão do CRF e conseqüentemente, resolução de *queries* pendentes, com o SC ou o IP;
- Arquivo da documentação;
- Na Farmácia, assegurar a destruição do ME que ainda exista em stock (se a destruição for local), ou o envio para o Promotor (caso seja uma destruição central).

No âmbito do estágio, não foi possível observar nenhuma visita de encerramento. No entanto, foi possível acompanhar uma visita de Pré-Encerramento, uma vez que por parte do Promotor existiu uma troca no Monitor responsável pelo Estudo, e este antes do oficial encerramento do Estudo no LKC, escolheu marcar esta visita dando-lhe a oportunidade de conhecer o Centro e qual o ponto de situação do Estudo naquele momento.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Apesar disto, a visita de Pré-Encerramento assemelha-se bastante à COV, tendo sido desenvolvidas as mesmas atividades.

- Outras Atividades:

- Atualização de Bases de Dados Internas

É importante a existência de bases de dados atualizadas com documentos como os CVs da equipa de investigação e respetivos Certificados de BPC.

A centralização desta informação e sua respetiva atualização torna-se crucial em diversas situações. Um exemplo desta conjuntura é, aquando da entrada de um estudo no centro, onde é necessário fornecer estes documentos com a maior brevidade possível ao Promotor ou respetivo representante. Uma vez que aquisição destes documentos e a sua devida assinatura trona-se, recorrentemente, um processo moroso, isto poderá atrasar os tempos de resposta do centro e os processos de iniciação do estudo.

Com isto em vista, no decorrer do estágio, por iniciativa própria, procedeu-se à criação de uma base de dados, onde consta esta informação atualizada, facilitando futuros processos no Centro.

- Apresentação do LKC à Indústria e a CROs – Pipeline 2022

O LKC tem como inteiro interesse desenvolver Ensaios Clínicos/ Estudos Clínicos nas suas Unidades. Com isto em vista, e com o recurso ao correio eletrónico, alcançou diversas empresas com o intuito de apresentar a sua Associação e dar a conhecer as suas diversas áreas de interesse. Com isto, possuía como objetivo final estabelecer diversas pontes de interesse de modo que fosse possível desenvolver ensaios/estudos em conjunto no futuro.

Na sequência do envio destes e-mails, foram marcadas diversas reuniões via *Teams Meeting*, onde foi apresentada a casuística das áreas de interesse de cada entidade, assim como qual o cronograma de todos os processos do estudo no Centro. Foi



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

ainda demonstrado todo o interesse em responder a *Feasibilities Assessments*, enquanto centro principal participante.

No decurso destas reuniões, foi prestado apoio na apresentação do Centro, na resolução de diversas dúvidas e no envio de alguma documentação ou informação complementar que o futuro parceiro necessitasse.

- Projeto Invisível

No decorrer do estágio no LKC surgiu a oportunidade de integrar a equipa responsável pelo desenvolvimento do Projeto Invisível. Este projeto surgiu no âmbito da área de inovação e sustentabilidade e do Lusíadas Knowledge Center na resposta ao desafio da empresa parceira Positive Benefits face aos vários desafios emergentes relativos à deteção da infeção SARS-CoV-2 e à necessidade urgente de encontrar soluções de diagnóstico inovadoras ajustadas à realidade desta COVID-19. Em consórcio com parceiros internacionais de investigação de várias universidades inglesas – *Cambridge, Bath e Reading*, emergiu a oportunidade da elaboração de uma candidatura ao Sistema de Incentivos a Atividades de Investigação e Desenvolvimento e Investimento em Infraestruturas de Ensaio e Otimização (*Upscaling*) no Contexto do Covid-19 (código da operação LISBOA-01-02B7-FEDER-066701) com o objetivo temático de OT1 – Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação [17].

Este projeto consiste no desenvolvimento e medição do impacto clínico de um novo teste rápido para determinação de “assinatura serológica” de SARS-CoV-2, com tecnologia de *smartphone*. Pretende assim desenvolver uma prova de conceito num Hospital do SNS para uma solução tecnológica fiável, que permita o diagnóstico rápido da infeção SARS-CoV-2, através de sangue colhido por picada de dedo, com interface digital de leitura automática a partir de um *smartphone*, combinando-se rapidez, baixo custo, especificidade e sensibilidade necessárias para a utilização global em termos clínicos e epidemiológicos [18, 19].



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

O projeto invisível encontra-se organizado em 8 atividades-chave, *Work packages* (WP), do WP1 ao WP8, que integram o desenvolvimento dos níveis de preparação de tecnologia, desde o seu conceito até à demonstração da tecnologia em ambiente clínico.

No decurso deste projeto, para além ter sido possível fornecer apoio enquanto SC, auxiliando em diversas atividades, como por exemplo, o preenchimento de CRF, processamento de amostras, envio para laboratório local, reuniões com os parceiros, reuniões com os serviços farmacêuticos, reunião com a equipa de enfermagem, entre outras. Também surgiu a oportunidade de ser parte integrante da equipa de investigação, auxiliando no desenvolvimento do WP 5 e do WP 6.

O WP 5 consistia na demonstração da tecnologia em Laboratório Clínico, em comparação com *'state of the art'* laboratorial (teste serológico ELISA e RT-PCR) em grupo de pacientes negativos e positivos à SARS-CoV-2. O WP 6 abrangia a otimização e a gestão clínica, nesta atividade realizou-se e estudou-se a otimização da estratégica clínica e de saúde pública.

No âmbito das atividades supracitadas, foi obtida formação na realização dos testes portáteis, e, por conseguinte, foram realizados diversos testes (cerca de 30), recolhidos os dados obtidos e, por conseguinte, o encaminhamento dos mesmos.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

4. Análise final do Estágio:

O Grupo Lusíadas Saúde e todas as suas instituições apresentam uma grande vontade e entusiasmo em investir numa cultura orientada para a Investigação Clínica e o seu progresso. Realço este feito com a criação da Associação *Lusíadas Knowledge Center* e toda a sua atividade tanto na promoção da saúde e bem-estar como da IC. Durante o estágio tive a oportunidade de trabalhar com toda a equipa do LKC, desde Coordenadores de Ensaios, a Gestores de Eventos, Gestores Financeiros até ao setor de *Marketing* e Publicidade. Isto, permitiu obter uma noção geral das atividades desempenhadas por todos os constituintes de uma empresa e de como esta se encontra estruturada.

O percurso realizado enquanto Coordenadora de Ensaios no LKC, com ênfase no Hospital Lusíadas Lisboa e no Hospital de Cascais, possibilitou-me de modo geral ter uma visão global sobre a envolvimento em torno dos Estudos Clínicos, assim como de todos os processos internos da Associação. Contudo, não foi possível cumprir todos os objetivos propostos no início do estágio e, por conseguinte, não existindo, assim, a oportunidade de ter contacto com todas as etapas pretendidas.

O supracitado, deve-se na sua maioria ao facto do LKC ainda ser um Centro recente no mundo da Investigação Clínica, o que consequentemente, conduz a um menor volume de ensaios e estudos clínicos, levando deste modo também a um menor contacto, na sua totalidade, com os Estudos. Algo ainda a apontar, também relacionado com o desenvolvimento de estudos no LKC, é a falta de alguns documentos institucionais com o objetivo de uniformizar procedimentos de prática usual, como é o caso das SOPs.

Apesar de se apresentar como um Centro recente em Portugal, o LKC procura se promover junto da Indústria e das CROs dando-se a conhecer e, potenciando, deste modo, futuras colaborações, demonstrado assim a sua vontade de se vingar no mundo da Investigação Clínica. A Associação estimula ainda entre os profissionais de saúde um ambiente dinâmico de produção de conhecimento, visando impulsionar a IC no Grupo Lusíadas Saúde.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Terminada esta experiência, e volvidos 6 meses, posso concluir que pude consolidar e melhor compreender as funções de um SC no âmbito da gestão de tarefas inerentes à condução de Estudos Clínicos. Este estágio para além de tonificar os princípios inerentes à profissionalização em IC, possibilitou também a possibilidade de estabelecer alguns alicerces de caráter pessoal enquanto profissional.



Capítulo II – A Monetização da Investigação Clínica e o Papel do *Business Model*

Introdução

Ao longo dos últimos 70 anos, a base para a avaliação de terapêuticas médicas substituiu a transferência de conhecimento, impressões subjetivas e experiência pessoal, por Estudos Clínicos (Investigação Clínica), que têm vindo a contribuir para o progresso médico. Estes são atualmente considerados indispensáveis para a prática clínica, traduzindo medicamentos e tecnologias em novas terapêuticas eficazes para melhorar os resultados em saúde [20, 21].

A Investigação Clínica tem como principal objetivo a compreensão das causas do desenvolvimento e dos efeitos de uma determinada doença, conduzindo consequentemente, ao desenvolvimento de novos métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento [22].

Deste modo, a realização da Investigação Clínica poderá proporcionar um enorme conjunto de benefícios, principalmente para os doentes, que constituem o principal foco desta atividade. Esta atividade apresenta-se como imprescindível para o setor da saúde, tal como para o setor social e económico de um país [2].

No entanto, conduzir um Estudo Clínico de elevada qualidade, implica variados custos, que se têm tornado cada vez mais complexos e exigentes [20]. Por outro lado, a Economia e o Progresso Científico, são cada vez mais importantes para toda a indústria baseada I&D na saúde. O surgimento de *Business Models* será, portanto, uma consequência esperada e desejada de modo a permitir desenvolvimento de toda esta área.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Custos do Desenvolvimento de Estudos Clínicos

Tendo em vista a necessidade crescente de inovação com o intuito de testar novos fármacos e combinações, os custos podem ser considerados uma barreira significativa à condução de Estudos Clínicos. Estes custos são principalmente impulsionados pelo tempo e recursos necessários para a ativação dos ensaios e para atingir as metas propostas [23, 24]. Podendo ainda ser afetados pelo aumento do escrutínio regulamentar, pela necessidade crescente de demonstrar não só a segurança e eficácia de novos fármacos, como também a sua relevância científica (particularmente em comparação com tratamentos já estabelecidos como *standard of care*) e, pelos desafios associados à realização de ensaios em subpopulações definidas de doentes ou em doenças raras [20, 23, 24].

O elevado custo de condução dos estudos tem um impacto substancial na sua viabilidade a longo prazo e no tipo de Investigação Clínica realizada [1,5]. Este incremento de custos da Investigação Clínica influencia a tendência das empresas farmacêuticas em realizarem Estudos Clínicos, o que poderá limitar a longo prazo o acesso dos doentes a novos tratamentos, podendo, desta forma acarretar implicações significativas para a Saúde Pública [25].

Pese embora, o acima exposto, as empresas farmacêuticas, continuam ano após ano a lutar contra o aumento dos custos [24]. Com o objetivo de contornar esta adversidade, é possível observar um pouco por todo o mundo, uma necessidade das empresas se reestruturarem e se prepararem para um sistema baseado no valor. Tal é possível observar em diversos casos, sendo os mais relevantes, o caso da Europa, Canadá e Estados Unidos [22, 26].

Um sistema baseado no valor é definido pela combinação de recursos que através de transações geram valor tanto para a companhia como para os seus consumidores [26]. Aplicando às organizações de saúde e aos Estudos Clínicos, o foco principal é incrementar o valor para os seus pacientes/participantes - os resultados de saúde



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

alcançados por cada euro gasto. O objetivo será, por conseguinte, alcançar bons resultados de saúde de forma eficiente, e não através de falsas “poupanças” resultantes da restrição de custos e serviços [27].

A Economia e o Progresso Científico

A globalização da economia é um importante desenvolvimento do século XX, com um impacto imensurável até os dias de hoje, destacando o crescimento económico e a prosperidade. A Indústria Farmacêutica abraça esta globalização como uns dos componentes centrais do seu negócio, com especial atenção no domínio da Investigação Clínica [23].

De modo geral, a globalização dos ensaios, tem como objetivo fomentar a inovação e o acesso a novas terapêuticas, garantindo um simultâneo acesso às diversas populações, após a sua aprovação [23].

Todavia, sob os constrangimentos do crescimento dos custos associados aos ensaios e do aumento da sua complexidade e dificuldade de execução, para que seja possível sustentar a globalização e o progresso científico, as empresas farmacêuticas são obrigadas a olhar criticamente para o seu processo de atividades base e, encontrar alternativas para a execução dos diversos programas de Investigação Clínica de forma mais sustentável, enquanto continuam a progredir clinicamente para melhorar a vida das populações [20, 28, 29].

Para que isto seja concretizável e viável, é essencial a construção de um robusto *Business Model*, ferramenta de gestão de negócios, com o intuito de garantir a integridade da investigação e de determinar que tipo de valor poderão estes fornecer. Este modelo tem ainda como objetivo a redução de custos, identificando como por exemplo procedimentos não fundamentais ao protocolo, podendo isto representar novas



oportunidades para as empresas farmacêuticas, ao simplificar os seus ensaios e reduzir significativamente os seus orçamentos [20, 28, 29].

Business Model

Por corolário da crescente globalização, do aumento da necessidade de inovação e da elevação dos custos, as decisões de gestão tornam-se cada vez mais complexas e penosas. Nos últimos anos, o conceito de *Business Model* ganhou popularidade, tornando-se numa ferramenta comum na prática empresarial, uma vez que permite com sucesso analisar e lidar com tais complexidades [30].

Business Model: O que é?

Embora existam muitas publicações na literatura académica e científica dedicadas à compreensão de *Business Models*, este termo tem sido mal interpretado e aplicado ao longo dos anos, o que por conseguinte, leva a uma compreensão inadequada da temática.

Este conceito tem sido frequentemente confundido com outros termos também eles recorrentes no mundo dos negócios, tais como estratégia, conceito de Negócio, *Revenue Model*, *Economic Model*, ou até Modelação de Processos de Negócio [26, 29].

O conceito *Business Model* aparenta estar intrinsecamente conectado a uma representação da realidade, ou seja, uma simulação do mundo real através de um modelo, em que o seu objetivo global é a elaboração prospetiva de um conjunto de pressupostos, de como um negócio ou organização irá obter lucro, criando simultaneamente benefícios (valor) para o seu consumidor [26, 29]. Este modelo pode abordar abstratamente todas as questões relevantes de um negócio, sendo por isso uma

ferramenta de gestão estruturada, que auxilia uma empresa a alcançar os seus objetivos [30].

Business Model: “Um sistema, como as peças de um negócio se encaixam” [31].



Figura 5: Framework Genérico de um Business Model (adaptado de [30])

Apesar de muitas organizações terem a habilidade de gerar lucros sem a disciplina e assistência de um *Business Model*, a criação deste plano impulsiona as organizações a responder antecipadamente a certas questões, antecipando-as e preparando-as, deste modo, para alguns obstáculos com que se possam vir a cruzar no futuro [29].

O *Business Model* permite que um gestor se foque nos aspetos fulcrais da sua responsabilidade. Em virtude da sua reduzida complexidade e focalização na informação relevante, a qualidade da *decision-making* pode ser reforçada, o que permite

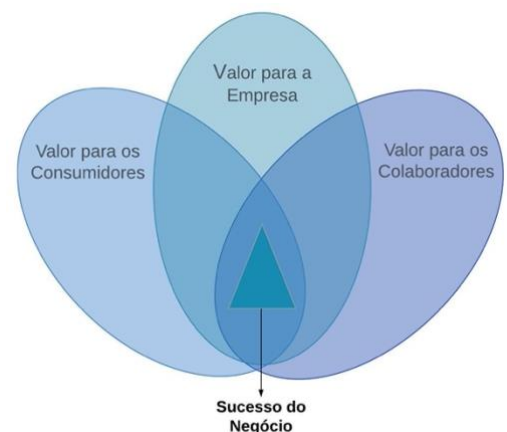


Figura 6: Criação de Valor para o Sucesso do Negócio (adaptado do [32])

tomar decisões estratégicas e operacionais bem fundamentadas. Desta maneira, um *Business Model* bem concebido aumenta a sustentabilidade das vantagens competitivas, impulsionando, conseqüentemente, o sucesso do negócio a longo prazo [30].

Outro fator essencial e importante para o sucesso é a modificação ou a reorganização da criação de valor, em particular da cadeia de valor, sendo este um dos aspetos centrais da gestão de um *Business Model* [30].

Este modelo articula a lógica, os dados, e outras evidências que suportam uma proposta de valor para o consumidor, assim como uma estrutura viável de receitas e custos para a empresa que fornece esse valor. Em suma, trata-se do benefício que a empresa irá proporcionar aos consumidores, como este se irá organizar e captar uma porção do valor que irá entregar. Um *Business Model* eficaz irá proporcionar um valor considerável ao seu consumidor assim como recolher (para a empresa) uma porção viável desse valor em receitas. Contudo, desenvolver um *Business Model* de sucesso, por si só, é insuficiente para garantir vantagens competitivas [33].

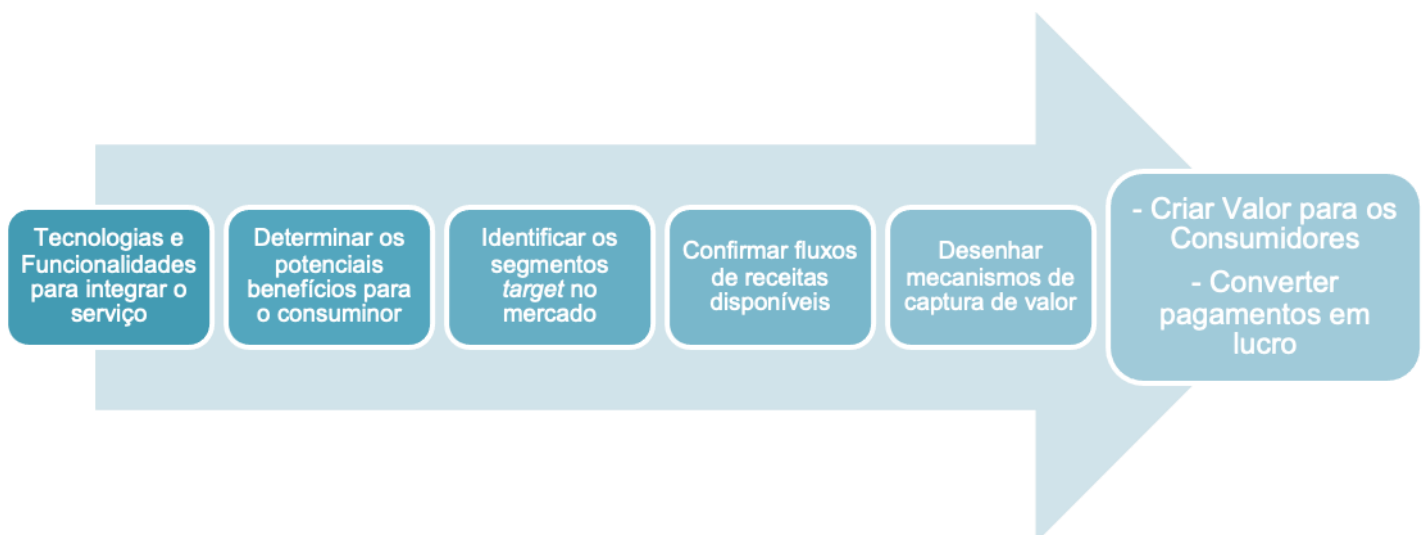


Figura 7: Elementos do Design de um Business Model; Cadeia de Valor (adaptado do [33])



Business Model: abordagem de desenvolvimento

Aquando da criação de um *Business Model*, geralmente existem quatro questões que necessitam de ser respondidas.

O primeiro passo para a construção do Business Model é determinar com clareza quem é o consumidor. A resposta poderá ser segmentada, por exemplo, com base na idade (adolescentes, indivíduos trabalhadores, reformados, entre outros). Em organizações de saúde, estes segmentos tendem a ser um pouco distintos, podendo segmentar os seus doentes com base no seu estado de saúde (saudáveis, indivíduos com doenças crónicas, com doença aguda, entre outros). Esta realidade assemelha-se um pouco à dos Estudos Clínicos, onde se tem que definir qual a sua população-alvo e, os seus critérios de inclusão e exclusão [29, 34].

Compreender quem é o consumidor/população-alvo é um meio importante de centrar a sua atenção nas atividades que a organização necessita de assegurar, para que consiga gerar benefícios (valor) para o indivíduo [29].

O passo seguinte será para determinar, qual a proposta de valor único que a empresa pretende entregar ao consumidor. No mundo dos negócios, surge a suposição de que se entrar uma nova empresa, que irá entregar o mesmo valor aos consumidores que uma já existente, não existirá nenhuma proposta de valor único. Desta forma, para que um negócio se mantenha competitivo, deverá determinar a sua singularidade, caso contrário os seus competidores irão prevalecer [29].

No caso dos Estudos Clínicos é importante lembrar, que o valor é dado a um participante (doente), e que é relevante analisar quais os benefícios que este irá obter com a sua participação e qual a relevância científica que irá trazer a sua entrada no estudo [34].

O terceiro passo a seguir é, determinar que recursos e que processos/atividades são necessários realizar para entregar esse valor único. Responder a esta questão é onde muitas vezes as organizações de saúde falham. Quando surge a ideia para a



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

criação de um novo produto, é preciso ponderar sobre como o mesmo será criado e produzido. Independentemente da fonte de financiamento, a produção de um produto requer foco e disciplina, e sem dúvida negociações e *tradeoffs*. No mundo dos Estudos Clínicos, este produto tanto poderá ser um novo medicamento ou um novo dispositivo médico, entre outros [29, 34].

Todavia, os recursos são limitados e, por isso, é fundamental ter em atenção a que recursos se recorre para criar o produto ou serviço que irá gerar valor aos consumidores [29].

O quarto e último passo necessário de seguir, será definir o custo de compra de recursos, bem como a realização das atividades que são necessárias para gerar valor para o consumidor. Isto é, o custo total ajuda a organização a desenvolver um valor *benchmark* para o preço, a que o produto, no futuro, será comercializado. A determinação deste valor *benchmark* permite que uma empresa compreenda o quanto pode, razoavelmente, cobrar a um consumidor, obtendo ao mesmo tempo lucro [29].

O caso dos Estudos Clínicos é bastante semelhante, uma vez que é necessário analisar e ter em conta tantos os gastos e tempo despendidos com a realização do estudo, como o mercado onde será introduzido o produto e se conseguirá suportar os custos do mesmo.

Para a construção de um *Business Model*, existem diversas ferramentas disponíveis. Entre elas, existe o *Business Model Canvas* (BMC). Esta ferramenta permite uma rápida análise dos principais itens de um negócio, sintetizando desta forma a ideia de negócio em apenas uma página, permitindo ainda, de uma forma mais interativa, compreender o conceito de *Business Model*. Esta análise é desenvolvida com recurso a 9 segmentos distintos, onde todos os seus elementos são perceptíveis e facilmente identificáveis, assim como as suas funções [35, 36].

Tabela 8: Nove segmentos do Business Model Canvas (BMC) (adaptado do [30])

Pilares	Segmentos do <i>Business Model</i>
Oferta	1.Propostas de valor / Valor oferecido
Clientes	2.Segmentos de clientes
	3.Canais
	4.Relações com os clientes
Infraestruturas	5.Recursos-Chave
	6.Atividades-Chave
	7.Parceiros-chave
Finanças	8.Fontes de Receitas
	9.Estrutura de Custos

1. Propostas de valor / Valor oferecido

Este segmento tenta responder às perguntas:

- Que valor proporcionamos aos nossos clientes?
- Que problema tentamos solucionar?
- Que necessidades satisfazemos?

Não é sobre a ideia ou o produto, mas sim resolver uma necessidade ou um problema. É onde indicamos todas as características e benefícios do produto. Por exemplo, o caso de um medicamento ou dispositivo médico tem que se avaliar que problemas/doenças poderá ele solucionar.

2. Segmentos de clientes

Este segmento responde às perguntas:

- Para quem é que estamos a criar valor?
- Quais são os nossos clientes mais importantes?

Neste segmento descreve-se qual o público-alvo, podendo existir mais do que um. No caso do Estudo, terá que se definir qual a sua população-alvo.

3. Canais

Este segmento responde às perguntas:

- Como vou vender ou distribuir o meu produto?
- Quais os melhores canais para o nosso segmento do mercado?
- Quais os mais rentáveis?

Para além das questões relacionadas com a distribuição e venda do produto/medicamento, poderá também se focar as etapas de concessão do Estudo/Ensaio e em como tornar os processos mais eficientes com um menor gasto tanto de tempo como monetário.

4. Relações com os clientes

Este segmento responde às perguntas:

- Que tipo de relação esperam os diferentes segmentos do mercado?
- Que relações já existem estabelecidas?
- Qual o custo destas relações?

No caso dos Estudos terá que se avaliar que possíveis benefícios apresentará o medicamento/dispositivo aos seus “clientes”, que neste caso, serão os participantes dos estudos, e que propostas de valor único poderá o produto fornecer.

5. Recursos - Chave

Este segmento responde às perguntas:

- Que recursos chave requerem propostas de valor?
- Canais de distribuição?
- Relações com os clientes?

Estes recursos tanto podem ser financeiros (linha de crédito, financiamento, patrocínios, entre outros), como físicos (ex.: instalações de armazenamento, laboratórios, entre outros), propriedade intelectual ou recursos humanos (ex.: médicos, enfermeiros, coordenadores de estudo, entre outros).



6. Atividades - Chave

Este segmento responde às perguntas:

- Que atividades chave requer propostas de valor?
- Canais de distribuição?
- Relações com os clientes?
- Fontes de rendimento?

É necessário estipular quais as várias etapas necessárias seguir para colocar o Estudo em prática, começando pela escolha do Centro de Ensaios até aos vários processos de desenvolvimento do estudo.

7. Parceiros – Chave

Este segmento responde às perguntas:

- Quem são os nossos parceiros chave?
- Que recursos obtemos dos nossos parceiros?
- Que atividades realizam os nossos parceiros?

Estes também podem ser fornecedores, centros parceiros, *stakeholders*, entre outros.

8. Fontes de Receitas

Este segmento responde às perguntas:

- Qual valor é que o consumidor está disposto a pagar?
- Como é que irei vender o produto? (meios de pagamento)
- Que valor é que o consumidor irá pagar?
- Quanto irá gerar as fontes de rendimento?

O âmbito dos Estudos Clínicos as fontes de receitas poderão ser obtidas através de colaborações com outras entidades nacionais ou internacionais (fonte variável dependente das parcerias estabelecidas), através de fundos adquiridos para a investigação (fonte variável dependente das parcerias estabelecidas), ou através da venda dos medicamentos/dispositivos (fonte fixa), onde é necessário



compreender em que mercado se irá inserir este produto, e que preços são viáveis praticar.

9. Estrutura de Custos

Este segmento responde às perguntas:

- Quais os custos mais importantes inerentes ao *Business Model*?
- Quais são os recursos chave mais caros?
- Quais são as atividades chave mais caras?

Este segmento não representa apenas as despesas como materiais, colaboradores, centros de ensaios, exames a realizar. Assim como representa os custos totais do funcionamento do Estudo.

A Relevância de um Business Model para um negócio

Um eficiente *Business Model* permanece como uma peça essencial para cada organização bem sucedida, quer esta seja um novo empreendimento ou uma empresa já estabelecida [31].

A função de um *Business Model* é ajudar as organizações a compreender quais os recursos e atividades necessários para executar e entregar um valor único ao consumidor, para que, desta forma seja possível obter lucro. Fornece um método disciplinado garantindo que as atividades realizadas no cerne do negócio, conduzam a uma margem positiva para uma organização. Embora a criação de um *Business Model* nem sempre seja necessária, fazer estas questões fundamentais é uma forma de garantir que uma empresa não entre num mercado que conduza a margens negativas [29].

Em diversas indústrias, a inovação do *Business Model* conduziu a melhorias que levaram a um aumento da eficiência e da produtividade. No entanto estas inovações

apenas serão bem-sucedidas, se as organizações começarem a reorganizar as suas atividades e recursos, alterando essencialmente a forma como fazem negócios [29].

Tabela 9: Template de um Business Model Canvas (adaptado do [36])

INFRAESTRUTURA 8. Parceiros-chave	7. Atividades-Chave	OFERTA 2. Propostas de valor / Valor oferecido	4. Relações com os clientes	CLIENTES 1. Segmentos de clientes
	6. Recursos-Chave		3. Canais	
FINANÇAS 9. Estrutura de Custos		5. Fontes de Receitas		

Aplicação de um *Business Model* em Estudos Clínicos

O desenvolvimento de Estudos Clínicos requer um compromisso substancial de tempo e dinheiro, entre outros. Por esta razão, para além de ser essencial abordar questões de elevada relevância científica e aplicar métodos científicos rigorosos, também é crucial a aplicação de notáveis métodos de gestão [34].

Em diversas áreas do mercado, as empresas, trabalham no sentido de encontrar clientes e encorajá-los a comprar o que estas têm para oferecer. No caso dos Estudos Clínicos, estes esforçam-se para encontrar médicos e participantes e encorajá-los a fazer parte do estudo. Com isto, é possível constatar que empresas de áreas distintas,



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

enfrentam alguns desafios semelhantes, como neste caso, a atração do público-alvo, podendo desta forma optar por abordagens idênticas para atingir os seus objetivos [34].

Devido às alterações drásticas sentidas nos últimos anos no mundo de negócios da Indústria Farmacêutica, surge a necessidade destas organizações aplicarem novos *Business Models*, com o intuito de reestruturarem os seus resultados financeiros e obterem um balanço final saudável [37, 38].

Um *Business Model* irá ajudar uma empresa a adaptar-se às mudanças do mercado, permitindo tanto a expansão da empresa como a contratação de serviços partindo de uma posição objetiva [37].

Porém, é necessário ter em consideração que um Estudo Clínico, não é um produto ou serviço de uso diário para ser vendido, nem se aplica a este género de negócios. Com isto, as receitas de rendimento são de elevada importância, principalmente, quando o processo de desenvolvimento é de longa-duração [37].

Os Estudos Clínicos desenvolvem-se através de fases distintas, incluindo o desenho do estudo, obtenção de financiamento, recrutamento de participantes, recolha e processamento de dados, interpretação de resultados e reporte dos mesmos. Em algumas fases do ensaio o requisito chave são as boas práticas clínicas e a qualidade dos dados. No entanto, noutras fases o desafio é um pouco distinto, onde o requisito chave passa por instalar e executar variadas ferramentas de gestão eficazes e semelhantes às necessárias para a comercialização de um produto [34].

Algo que foi possível constatar por peritos nesta área, é que a receita para um Estudo Clínico de sucesso é, este ser constituído por 1/5 de ciência e 4/5 de processos, como por exemplo, processos de gestão. Atraindo, desta forma, uma maior atenção à importância que uma boa estruturação do negócio acarreta [34].

Contudo, estruturar um *Business Model* para este setor apresenta diversos desafios devido à falta de informação financeira nesta área. Uma vez que a identificação dos custos dos diferentes componentes associados aos programas de Estudos Clínicos tais



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

como enumerar o seu valor, o impacto do orçamento e acessibilidade, não se encontra disponível [20].



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Conclusão:

Apesar de todas as complexidades na implementação e condução de um Estudo Clínico existem ferramentas de gestão que permitem a Indústria Farmacêutica contornar e ultrapassar estes obstáculos.

Como consequência esperada no combate a estas problemáticas surge o Business Model, com o objetivo de potenciar o desenvolvimento de toda a esta área.

Para que isto seja concretizável e viável, é essencial a construção de um robusto Business Model, uma ferramenta de gestão de negócios, que permite incrementar as vantagens competitivas, e conseqüentemente, o sucesso do negócio a longo prazo.

No entanto, aquando do desenvolvimento de um Estudo Clínico é necessário ter em consideração que para além de requerer um compromisso substancial de tempo e dinheiro, aborda também questões de elevada relevância científica, onde se aplicam métodos científicos rigorosos, sendo por isto crucial a aplicação de um notável método de gestão que considere todas as particularidades de um Estudo Clínico.



Bibliografia:

1. Roundtable, I. o., & Tunis S, K. A. (2002). Definitions of Clinical Research and Components of the Enterprise. In *The Role of Purchasers and Payers in the Clinical Research Enterprise: Workshop Summary*. National Academies Press. Appendix V
2. Diário da República. (2022). Lei da investigação clínica, Lei n.º 21/2014 . DRE, 2450-2465.
3. European Medicines Agency. (2016). ICH E6 (R2) Good clinical practice . EMA. Retrieved 11 June 2022 from <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
4. Clinical Research. (2020, October 9). NIH. Retrieved 01 June 2022 from <https://www.nichd.nih.gov/health/clinical-research>
5. Global Health Network. (2017). ICH Boas práticas clínicas E6 (R2). Retrieved 01 June 2022 from <https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/ich-boas-praticas-clinicas-e6-r2/>
6. Nahler, G. (2009). study coordinator. In *Dictionary of Pharmaceutical Medicine*, 176-176. Vienna: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_1342
7. Yanagawa, H., Akaishi, A., Miyamoto, T., Takai, S., Nakanish, R., & Irahara, M. (2009). Role of clinical research coordinators in promoting clinical trials of drugs for surgical patients. *Int Arch Med.*, 1(1), 26. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-1-26>
8. Lusíadas Saúde. (2013). Grupo Lusíadas Saúde. Retrieved 27 May 2022 from <https://www.lusiadas.pt/grupo-lusiadas-saude>
9. Lusíadas Knowledge center. (2020). *Investigação & Desenvolvimento*. Retrieved 27 May 2022 from https://www.lusiadas.pt/sites/default/files/2021-03/Brochura_ID.pdf
10. Lusíadas Saúde. (2014). *Investigação*. Retrieved 27 May 2022 from <https://www.lusiadas.pt/lusiadas-knowledge-center/investigacao>
11. Lusíadas Saúde. (2022). Lusíadas Knowledge Center. Retrieved 27 May 2022 from <https://www.lusiadas.pt/lusiadas/lusiadas-knowledge-center>
12. Lusíadas Saúde. (2020). Lusíadas Knowledge Center. *Sobre Nós*. Retrieved 27 May 2022 from <https://www.lusiadas.pt/lusiadas-knowledge-center/sobre-nos>
13. FCT UNL. (2016). *Acordo de Confidencialidade*. Retrieved 02 June 2022 from https://sites.fct.unl.pt/inovafuture/files/acordo_de_confidencialidade_-_inovafuture.pdf
14. AIDFM - CETERA. (2022). *Material Educativo*. Retrieved 02 June 2022 from <https://aidfm-cetera.com/material-educativo/?lang=pt-pt>
15. Feasibility Team. (2017, December 23). *Credevo* . Retrieved 02 June 2022 from *Feasibility Questionnaire: What Should You Know About and Include In It? :* <https://credevo.com/articles/2017/12/23/feasibility-questionnaire-what-should-you-know-about-and-include-in-it/>



16. The Global Health Network. (2022). Feasibility Questionnaire. Retrieved 02 June 2022 from https://globalhealthtrials.tghn.org/site_media/media/articles/Site_Assessment_and_Feasibility_Questionnaire.doc
17. Positive Benefits. (2015). Invisível. Retrieved 06 June 2022 from <https://www.positivebenefits.eu/invisivel>
18. Projetos Cofinanciados UE. (2021). SGS. Retrieved 06 June 2022 from <https://www.sgs.pt/pt-pt/news/2021/02/projetos-cofinanciados-ue>
19. SGS Portugal. (2020). Ficha do Projeto Invisível. Retrieved 06 June 2022 from https://www.sgs.pt/-/media/local/portugal/documents/technical-documents/technical-datasheets/ficha-de-projeto_invis%C3%ADvel.pdf?la=pt-pt
20. Bentley, C., Cressman, S., Hoek, K. v., Arts, K., Dancey, J., & Peacock, S. (2019). Conducting clinical trials-costs, impacts, and the value of clinical trials networks: A scoping review. *Clin Trials*, 183-193. <https://doi.org/10.1177/1740774518820060>
21. Wegscheider, K. (2005). Clinical trials. An overview. *European PMC*, 515-523. <https://doi.org/10.1007/s00103-005-1040-7>
22. Associação Médica Mundial . (2022). Declaração de Helsínquia. WMA, 1-6.
23. Glickman, S. W., McHutchison, J. G., Peterson, E. D., Cairns, C. B., Harrington, R. A., Califf, R. M., & Schulman, K. A. (2009). Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *The New England Journal of Medicine*, 816-823. <https://doi.org/10.1056/nejmsb0803929>
24. Martin, L., Hutchens, M., Hawkins, C., & Radnov, A. (2017). How much do clinical trials cost? *Nature Reviews Drug Discover*, 16(6), 381–382. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.70>
25. Sertkaya, A., Wong, H.-H., Jessup, A., & Beleche, T. (2016). Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clin Trials*, 13(2), 117–126. <https://doi.org/10.1177/1740774515625964>
26. M., C., DaSilva, & PeterTrkman. (2014). Business Model: What It Is and What It Is Not. In *Long Range Planning*. Elsevier, 47(6), 379–389. <https://doi.org/10.1016/j.lrp.2013.08.004>
27. New Study Sponsored by Medidata Solutions Identifies Up to \$5 Billion in Potential Clinical Trial Cost Savings. (2012, June 29). *Applied Clinical trials*. Retrieved 17 April 2022 from <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/new-study-sponsored-medidata-solutions-identifies-5-billion-potential-clinical-trial-cost-savings>
28. Porter, M. E. (2009). A strategy for health care reform--toward a value-based system. *The New England Journal of Medicine*, 361(2), 109–112. <https://doi.org/10.1056/nejmp0904131>
29. Sharan, A. D., Schroeder, G. D., Wes, M. E., & Vaccaro, A. R. (2016). Understanding Business Models in Health Care. *Clinical Spine Surgery*, 29(4), 158–160. <https://doi.org/10.1097/bsd.0000000000000380>



30. Wirtz, B. W. (2020). Business Model Innovation. In Business Model Management. Springer. 9, 151-177 .https://doi.org/10.1007/978-3-030-48017-2_9
31. Magretta, J. (2002). Why Business Models Matter. Harvard Business Review, 80(5), 86-133.
32. Stephens, R. . (2020, February 7). CFO Perspective . Retrieved from How Does Value Creation Lead to Business Success? : <https://cfoperspective.com/how-does-value-creation-lead-to-business-success/>
33. J.Teece, D. (2010). Business Models, Business Strategy and Innovation. In Long Range Planning Elsevier, 43(2-3), 172–194. <https://doi.org/10.1016/j.lrp.2009.07.003>
34. Francis, D., Roberts, I., Elbourne, D. R., Shakur, H., Knight, R. C., Garcia, J., Snowdon, C., Entwistle, V. A., McDonald, A. M., Grant, A. M., & Campbell, M. K. (2007). Marketing and clinical trials: a case study. Trials, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-37>
35. Murray, A., & Scuotto, V. (2016). The Business Model Canvas. Symphonya, Emerging Issues in Management, (3), 94–109. <https://doi.org/10.4468/2015.3.13murray.scuotto>
36. Rocha, A. R. (2020). Os Modelos de Negócio como uma Ferramenta de Criação de Valor. Porto: Instituto Superior de Contabilidade e Administração do Porto politécnico do Porto, 14-56.
37. Walker, K. (2012). A Business model: developing an effective business plan for clinical trials. California State University, Bakersfield, 7-20.
38. Gilbert, J. (2003). In Vivo Rebuilding Big Pharma's business model. In Vivo The Business & Medicine Report, 1-10.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis