



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NA CUF ACADEMIC CENTER NO HOSPITAL CUF TEJO

RAQUEL AMARAL DA SILVA

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, 2024



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NA CUF TEJO

Autor: Raquel Amaral da Silva

Orientadora: Doutora Lúcia Domingues, Investigadora Auxiliar Convidada na Faculdade de Ciências Médicas |
NOVA *Medical School* da Universidade NOVA de Lisboa.

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, 2024



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Agradecimentos

Começando por agradecer à *NOVA Medical School* e ao Hospital CUF Tejo pela possibilidade da realização deste estágio curricular. Sem dúvida que foi uma mais-valia e enriquecedor tanto a nível pessoal como profissional.

À professora Lúcia, um obrigado pelo apoio demonstrado durante as reuniões de preparação da monografia e pela sua total sinceridade durante todo o tempo trabalhado.

À Catarina e à Margarida, foi um gosto poder trabalhar, aprender e crescer com vocês. Todo o tempo que dispensaram para nos ensinar, mostrar e acompanhar. Agradeço também a autonomia e a confiança que nos deram para podermos ser melhores.

Ao Jaime e à Catarina. Foi um gosto fazer este estágio com vocês. Um genuíno obrigado, guardar-vos-ei sempre no meu coração.

Agora mais pessoal, aos meus pais um eterno obrigado por tudo. Por não me deixarem desistir, por estarem lá para mim nos bons e nos maus momentos. Obrigada por me deixarem voar cada vez mais alto, mas sempre debaixo da vossa asa. Mano e Rita, isto também é para vocês.

A ti Raquel, por estares sempre lá para mim desde o início. Se não for pela força de vontade, que seja pela força do ódio. Obrigada.

Bia, Carvalho, Raminhos, Raquel e Carolina sem vocês e sem o vosso apoio tudo seria muito mais difícil. Obrigada por estarem de uma forma ou de outra.

Por fim, agradecer à restante família e amigos por estarem sempre lá para mim e por me acompanharem neste caminho.

O meu profundo obrigado, por tudo!



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Resumo

O presente Relatório retrata as atividades desempenhadas durante o período de Estágio Curricular realizado no Hospital CUF Tejo, concluindo assim a formação pós-graduada do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica.

O relatório de estágio realizado no Hospital CUF Tejo aborda as atividades desenvolvidas na coordenação de estudos clínicos durante o período de outubro de 2023 a abril de 2024. O documento é dividido em dois capítulos principais. O primeiro capítulo faz uma revisão da literatura sobre *Master Protocols* e seus diferentes tipos de desenhos de estudos. O segundo capítulo detalha as atividades realizadas no estágio, incluindo a coordenação de estudos em diversas fases de desenvolvimento, como a identificação e seleção de centros de investigação, submissão e ativação de estudos clínicos, além do acompanhamento de participantes e organização da logística interna. A ordem apresentada no presente relatório de estágio segue o ciclo natural da implementação de um estudo clínico e não necessariamente a ordem cronológica dos acontecimentos.

O estágio teve como objetivos principais a aplicação prática dos conhecimentos teóricos adquiridos no Mestrado em Gestão da Investigação Clínica e o desenvolvimento de competências na coordenação de estudos clínicos, preparando o estagiário para o mercado de trabalho. A experiência global foi positiva culminando num conjunto de aprendizagens, superações pessoais, desafios cumpridos e uma melhor noção do mundo real de trabalho.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Abstract

This report outlines the activities carried out during the Curricular Internship at Hospital CUF Tejo, marking the completion of the postgraduate Master's in Clinical Research Management. The internship, conducted from October 2023 to April 2024, focused on various tasks related to coordinating clinical studies. The report is divided into two main chapters. The first chapter provides a literature review on "Master Protocols" and their various study design types. The second chapter details the practical activities undertaken during the internship, including the coordination of studies at different stages of development, such as identifying and selecting research centers, submission and activation of clinical studies, as well as participant management and internal logistics organization. The sequence in this report follows the natural cycle of clinical study implementation rather than the chronological order of events.

The primary objectives of the internship were to apply the theoretical knowledge gained during the Master's program and develop competencies in clinical study coordination, effectively preparing the intern for the professional environment. Overall, the experience was positive, resulting in a valuable set of learnings, personal growth, challenges met, and a clearer understanding of the work environment in the real world.



Índice

Lista de Figuras, Gráficos e Tabelas	7
Lista de abreviaturas e Acrónimos	10
Definições	12
Capítulo I: <i>Master protocols</i>: os seus diferentes desenhos de estudos –	16
1. Protocolos Mestres (<i>Master Protocols</i>)	16
1.1 <i>Umbrella trials</i>	22
1.2 <i>Basket Trials</i>	24
1.3 <i>Platform Trials</i>	28
- Capítulo II: Relatório de Estágio -	35
2. Unidade curricular Dissertação / Projeto / Tese	35
3. Objetivos	35
4. Instituição de acolhimento - <i>CUF Academic Center</i>	37
5. Estudos e fases de desenvolvimento acompanhadas	38
6. Coordenação de Estudos Clínicos na Academia CUF – Hospital CUF Tejo	43
6.1 Identificação e Seleção de um Centro de Investigação	44
6.2. Submissão de Estudos Clínicos	47
6.3 Ativação do Centro de Investigação	54
6.4 Abertura do recrutamento, identificação de Participantes, <i>Screening</i>, <i>Baseline</i>/Randomização	58
6.5 Fase de Acompanhamento dos Participantes	63
Antes da Visita do Participante	65
Durante a Visita do Participante	67
Após a Visita do Participante	68
6.6 Visita de Encerramento	75
Discussão	77
Conclusão	79
Referências	80

Lista de Figuras, Gráficos e Tabelas

- Figuras –

Figura 1: Diferentes tipos de *master protocols*: *basket trial*, *umbrella trial* e *platform trial*.

Figura 2: Número acumulado de *basket trials*, *umbrella trials* e *plataforma trials* ao longo do tempo, desde 2001 a 2019.

Figura 3: Esquema ilustrativo de um *umbrella trial*.

Figura 4: Tipos de estrutura possível num desenho *umbrella trials*

Figura 5: Esquema ilustrativo de um *basket trial* comparativamente a um desenho de estudo tradicional.

Figura 6: Esquema ilustrativo de um *platform trial*.

Figura 7: Diferentes fases no processo de condução de um Estudo Clínico.

Figura 8: Fluxograma do processo de submissão de Estudos Clínicos da Iniciativa da Indústria unidades CUF.

Figura 9: Diferentes tipos de blinding.

Figura 10: Atividades realizadas pelo coordenador antes, durante e após a visita.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

- Gráficos -

Gráfico 1: Percentagens do tipo de estudos associados aos estudos decorrentes no HTJO durante o período de estágio.

Gráfico 2: Número de estudos acompanhados por área terapêutica no HTJO.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

- Tabelas -

Tabela 1: Principais considerações da FDA em relação a protocolos mestres.

Tabela 2: Resumo das características principais do *Basket trials* e do *Umbrella Trials*.

Tabela 3: Diferenças entre ensaios clínicos tradicionais e os *platform trials*.

Tabela 4: Orientações de boas práticas no decorrer de um *platform trial*.

Tabela 5: Lista dos estudos acompanhados durante o período de estágio no hospital CUF Tejo.

Tabela 6: Fases acompanhadas de cada um dos estudos durante o estágio curricular no HTJO.

Tabela 7: Atividades de um coordenador de estudos na fase de identificação e seleção do centro.

Tabela 8: Submissão dos diferentes tipos de Estudos Clínicos às respetivas Autoridades Competentes.

Tabela 9: Documentos requeridos para a submissão de estudos.

Tabela 10: Atividades realizadas pelo coordenador de estudos aquando do processo de submissão centralizada e interna.

Tabela 11: Atividades de um coordenador de estudos na fase de ativação de um centro de investigação.

Tabela 12: Atividades de um coordenador de estudos na fase de abertura do recrutamento, identificação de Participantes, *Screening*, *Baseline*/Randomização.



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Lista de abreviaturas e Acrónimos

AC: Autoridade Competente

AE: *Adverse Event*

BPC: Boas Práticas Clínicas

CDA: *Confidential Disclosure Agreement*

CEIC: Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES: Comissão de Ética para a Saúde

CI: Consentimento Informado

CRF: Case Report Form

CRO: *Contract Research Organization*

COV: *Close Out Visit*

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTIS: *Clinical Trials Information System*

CV: *Curriculum Vitae*

DAJ: Departamento da Assessoria Jurídica

DPO: *Data Protection Officer*

eCRF: *Electronic Case Report Form*

EFR: Entidade Financeira Responsável

FDF: *Financial Disclosure Form*

HTJO: Hospital CUF Tejo



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

IMP: *Investigational Medicinal Product*

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

IP: Investigador Principal

ISF: *Investigator Site File*

IWRS: *Interactive Web Response System*

MCDT: Meios Complementares de Diagnóstico

MEGIC: Mestrado em Gestão de Investigação Clínica

MOV: *Monitoring Onsite Visit*

NDA: *Non-Disclosure Agreement*

NMS: *NOVA Medical School*

PICs: Projetos de Investigação Clínica

SAE: *Serious Adverse Event*

SC: *Study Coordinator*

SF: *Screen Failure*

SIV: *Site Initiation Visit*

SOP: *Standard Operating Procedure*

SQV: *Site Qualification Visit*

SUB-I: Sub-Investigador

Definições

Acordo de confidencialidade - No caso de o protocolo incluir informações que o potencial promotor considere confidenciais ou exclusivas, não é invulgar que o potencial promotor solicite a execução de um acordo de divulgação confidencial ("CDA"), antes da divulgação do protocolo, a fim de proteger a divulgação dessas informações. (Nota: os CDAs são por vezes referidos como acordos de não divulgação ("NDAs")).

Boas Práticas Clínicas – “os preceitos internacionalmente reconhecidos de qualidade ética e científica que devem ser respeitados na conceção, na realização, no registo, na notificação, na publicação e na revisão dos estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos” [1]

ClipOne – “é uma solução integrada de gestão de conteúdos empresariais (gestão integrada de processos, gestão documental e arquivo), totalmente suportada em tecnologias web, que responde de forma transversal aos desafios das organizações, qualquer que seja a sua dimensão ou sector de atividade” [2]. No Grupo CUF é onde se faz a submissão para a Comissão de Ética para a Saúde e onde esta dá o seu parecer.

Centro de Ensaio – “entidade que realiza o estudo clínico, dotada de meios materiais e humanos adequados, independentemente da sua inserção em estabelecimento de saúde, público ou privado, laboratório, ou outro, ou da sua localização ou não em território de Estados membros da União Europeia”

Coordenador de ensaios clínicos– “O Coordenador de Ensaio Clínico (*Study Coordinator*) é o membro da equipa de investigação que no centro de ensaio participa na gestão de todos os procedimentos do estudo. Esta pessoa é responsável pela interligação com as entidades internas no centro como o laboratório local, a farmácia, a equipa de enfermagem, mas principalmente com o investigador.” [3]



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Entidade Financeira Responsável – Cada Promotor de estudos terá uma EFR atribuída e é desta forma que todos os atos médicos e procedimentos relacionados com o estudo serão associados ao Promotor.

Interactive Voice/Web Response System - O IVRS/IWRS é um Sistema Interativo de Resposta a Voz/Web, acessível por telefone ou internet. No IVRS, os utilizadores respondem a questões premindo teclas no telefone, enquanto no IWRS introduzem dados numa plataforma web. O acesso é restrito à equipa de investigação treinada. Permite aos promotores gerir diversos aspetos dos estudos clínicos, como a inscrição/aleatorização dos participantes e a dispensa e gestão dos medicamentos experimentais. [4]

Medicamento Experimental – “a forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado tenha sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada” [1]

Monitor – “o profissional, dotado da necessária competência científica ou clínica, designado pelo promotor para acompanhar o estudo clínico e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados coligidos” [1]

Promotor – “a pessoa, singular ou coletiva, o instituto ou o organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico” [1]

Query – Questões e/ou esclarecimentos gerados automaticamente ou manualmente com base nos dados introduzidos no CRF ou em outras plataformas eletrónicas do estudo.

Introdução

A Investigação Clínica (IC) refere-se a toda a pesquisa que é realizada em humanos, saudáveis ou doentes, com o objetivo de aprimorar o conhecimento sobre doenças e desenvolver novos métodos de diagnóstico, tratamento e dispositivos médicos. Essa investigação é rigorosamente regulamentada, obedecendo a protocolos específicos e só pode ser realizada sob certas condições. A investigação clínica deve ter como foco o aumento do conhecimento médico, ser conduzida por profissionais qualificados e especializados, cumprir todas as exigências éticas e legais, e, não menos importante, garantir a obtenção do consentimento dos participantes envolvidos. [5]

Em Portugal a realização de ensaios clínicos é rigorosamente regulamentada, cumprindo as diretrizes nacionais e europeias que regem essa atividade de investigação. Um ensaio clínico só pode ser conduzido após a autorização do Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) e a obtenção de um parecer ético favorável da CEIC (Comissão de Ética para a Investigação Clínica), ambas estruturas de âmbito nacional [6]. Deste modo, tem-se observado um aumento gradual no número de ensaios clínicos, refletindo tanto o crescente interesse pela investigação clínica quanto o aumento da competência para a sua realização [7].

Cria-se assim a necessidade de mão-de-obra especializada e qualificada e é com este intuito que aparecem cursos como o Mestrado em Gestão de Investigação Clínica (MEGIC). O surgimento de novos profissionais, como é o caso dos Coordenadores de Estudos têm sido uma mais-valia na condução de uma Investigação cada vez mais eficaz. É ele o responsável pela gestão e acompanhamento dos estudos clínicos nos centros de investigação, atuando como ligação entre o promotor e o investigador, garantindo o cumprimento dos requisitos éticos, legais e o respeito pela condução do protocolo. Embora a existência destes



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

profissionais seja um grande meio facilitador para a investigação, nem todos os centros de investigação em Portugal contam com essa figura [8].

É na área de Coordenação de Estudos Clínicos que se insere o presente estágio, última etapa para conclusão do MEGIC. O estágio decorreu entre outubro de 2023 e abril de 2024 nas unidades hospitalares da *CUF Academic Center*, no Hospital CUF Tejo.

O presente relatório encontra-se dividido em dois capítulos. Num primeiro capítulo é feita uma revisão da literatura sobre *Master protocols*: os seus diferentes desenhos de estudos. Já num segundo capítulo, são abordadas as atividades realizadas durante o tempo de estágio, bem como os objetivos delineados inicialmente e a estrutura e organização da instituição de acolhimento.

Capítulo I: *Master protocols*: os seus diferentes desenhos de estudos –

1. Protocolos Mestres (*Master Protocols*)

Os ensaios clínicos, conforme definidos pela Lei da Investigação Clínica, são " qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia" [1]. Esses ensaios representam o ponto culminante da investigação clínica, com o objetivo final de descobrir novos métodos de tratamento, prevenção e diagnóstico que possam melhorar a qualidade de vida das pessoas. Já de acordo com o Regulamento em vigor, Regulamento nº 536/2014 de 16 de abril de 2024, ensaio clínico é “um estudo clínico que satisfaz qualquer uma das seguintes condições: a) A aplicação ao sujeito do ensaio de uma determinada estratégia terapêutica é decidida antecipadamente, não se inserindo na prática clínica normal no Estado-Membro em causa; b) A decisão de prescrever o medicamento experimental é tomada ao mesmo tempo que a decisão de incluir o sujeito do ensaio no estudo clínico; ou c) A aplicação ao sujeito do ensaio de procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares em relação à prática clínica normal” [9]

Dado o seu papel crucial, é expectável que haja uma constante evolução no que diz respeito aos ensaios clínicos e, deste modo, o conceito de um tratamento único para doentes com uma doença específica, tem vindo a ser cada vez mais ultrapassado. O surgimento do conceito de medicina de precisão trouxe inúmeras alterações no paradigma da investigação clínica [10]. Assim sendo, a necessidade de novos desenhos de estudos é real e importante para promover uma investigação segura e eficaz. Para além disso, é irreal investigar o amplo espectro de subpopulações genéticas por meio de desenhos de estudos convencionais. Assim sendo, estruturas de “protocolos mestre” têm vindo a ser propostas

para fornecer um meio de avaliação, de forma abrangente e adaptativa, tratamentos de diversas áreas, nomeadamente de oncologia [11] [12]. Ao longo dos anos, os métodos de investigação clínica têm avançado, e um dos exemplos mais recentes dessa evolução é a introdução de *master protocols*.

De acordo com a *Food and Drug Administration (FDA)*, protocolos mestres são definidos como: “A master protocol is defined as a protocol designed with multiple substudies, which may have different objectives and involve coordinated efforts to evaluate one or more investigational drugs in one or more disease subtypes within the overall trial structure” [12].

Fora da oncologia, foram desenvolvidos múltiplos protocolos mestres para uma ampla gama de indicações, incluindo esquizofrenia, doença de Crohns, Doença de Alzheimer e doença de Gaucher pediátrica. Devido às restrições de recursos, ao tamanho reduzido das populações de doentes e aos altos custos operacionais geralmente ligados aos ensaios clínicos de doenças raras, os protocolos mestres foram sugeridos como uma ferramenta particularmente valiosa nessa área [13].

Num ensaio clínico convencional, os parâmetros do estudo são estabelecidos no protocolo e permanecem fixos ao longo da sua duração. No entanto, devido a diversos fatores de incerteza e possíveis vieses que podem surgir antes do início do ensaio clínico tradicional, como mudanças na população-alvo, na duração da terapia ou no tratamento de controlo, o desenho sequencial pode enfrentar limitações. Nestes casos, para se procederem alterações ao protocolo, é possível fazerem-se adendas ao mesmo, no entanto, é necessário novamente autorização por parte das entidades competentes, o que demora o seu tempo. Contrariamente ao que se verifica nos ensaios clínicos convencionais, “protocolo mestre” é uma abordagem global única desenvolvida para avaliar múltiplas hipóteses, proporcionando flexibilidade e adaptabilidade ao promotor [14]. Esta estrutura permite a escolha entre um protocolo fixo ou adaptativo, com a capacidade de modificar e incorporar ou encerrar subestudos individuais conforme necessário, sem ser obrigatório a elaboração de um novo protocolo. Além disso, o uso de sistemas centralizados de captura de dados é possível, aumentando assim a eficiência na obtenção de resultados, bem como

na otimização de custos, tempo e coordenação. Este método visa melhorar a eficiência e estabelecer uniformidade nos procedimentos de desenvolvimento e avaliação de diferentes intervenções, através da padronização das operações de ensaios, recrutamento de doentes, colheita, análise e gestão de dados [11]. Para além disso, permite aos investigadores responderem a um maior número de perguntas com maior brevidade do que os ensaios individuais permitiriam.

Apesar das vantagens que uma estrutura de protocolo mestre pode trazer aos promotores e partes interessadas, existem algumas limitações. Uma delas é a atribuição de eventos adversos: como vários fármacos podem ser administrados em cada braço do tratamento experimental, torna-se desafiador identificar qual medicamento foi o causador do evento adverso. Além disso, a avaliação do perfil de segurança de medicamentos experimentais é complexa devido à diversidade de medicamentos estudados em diferentes protocolos e à introdução de novos medicamentos em investigação. Isso pode levar a uma interpretação exagerada dos resultados, já que a presença de múltiplos grupos de estudo pode resultar em possíveis atrasos no desenvolvimento de medicamentos [12].

Os protocolos mestres são usualmente classificados como *basket trials*, *umbrella trials*, e *platform trials*. Cada um dos estudos tem metodologias distintas, como retratado na Figura 1. Esses estudos podem apresentar um aspeto "adaptativo", que possibilita a inclusão de novos subestudos, a remoção de subestudos existentes ou a expansão de grupos de tratamento para incluir mais doentes conforme novas evidências vão sendo obtidas [14]. Tal como referido anteriormente, este tipo de protocolo mestre pode ser usado em diversas áreas e patologias, no entanto, tem sido amplamente utilizado na área da oncologia, pelo que, para um melhor entendimento, explicar-se-á através de um exemplo oncológico, detalhadamente explicado na Figura 1.

Começando pelos ensaios *basket trials*, estes avaliam um único tratamento ou medicamento em vários tipos de tumores que compartilham um marcador molecular ou alteração genética específica [11], ou seja, e analisando a Figura 1, para diversos tumores distintos (X, Y e Z) com o mesmo biomarcador específico (A) pode ser fornecida a mesma terapia (a). Relativamente aos desenhos *umbrella trials*, estes testam múltiplos tratamentos

ou medicamentos, cada um direcionado a diferentes marcadores moleculares ou alterações genéticas dentro de um único tipo de tumor [11]. E, por sua vez, nos *platform trials*, análises provisórias permitem que subanálises com resultados insatisfatórios sejam encerrados, enquanto novas subanálises promissoras podem ser iniciadas [15]. Como podemos ver na Figura 1, existem vários biomarcadores dentro do mesmo tumor X em que se testam diferentes terapias, a, b e c. Após a realização de análises interinas, é possível dar continuidade aos tratamentos com uma resposta positiva (a e b) e terminar aqueles que não tem uma resposta positiva (c). Para além disso, é possível introduzir uma nova terapia (d) mesmo após o estudo já ter iniciado.

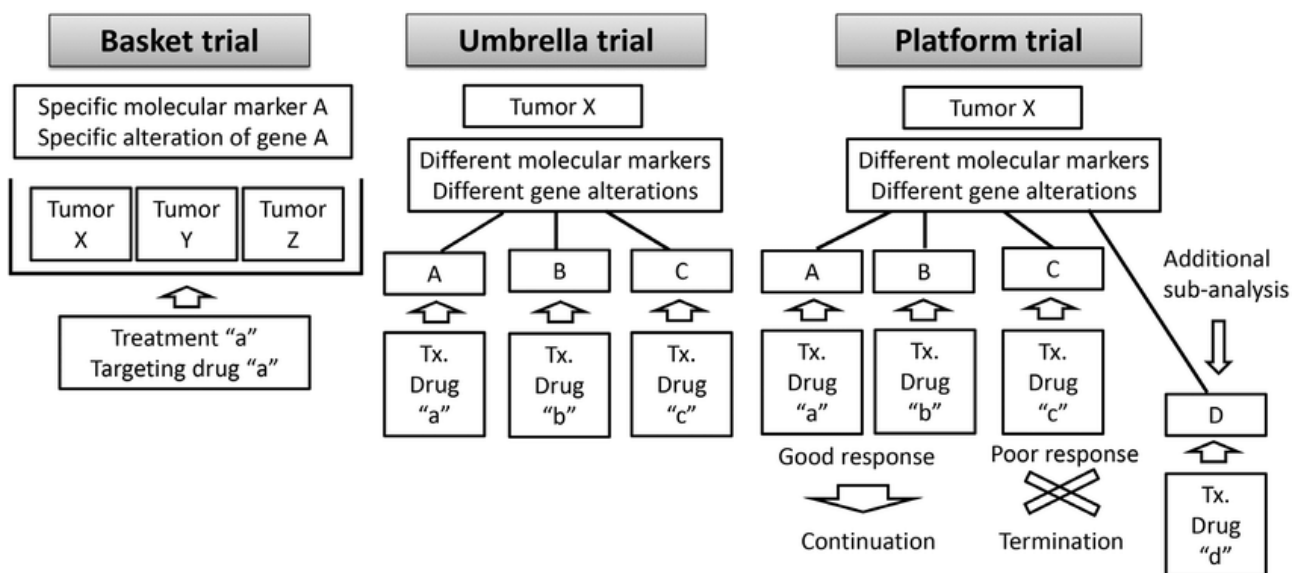


Figura 1: Diferentes tipos de *master protocols*: *basket trial*, *umbrella trial* e *platform trial*.

Retirado de: [16]

Segundo uma revisão sistemática feita por *Park et al.* e publicada na revista *Trials* em 2019 [11], observou-se um rápido crescimento no uso de protocolos mestres nos últimos anos (Figura 2). O primeiro protocolo mestre registado foi em 2001, um *basket trial* chamado *Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225*. O primeiro *platform trial*, por sua vez, foi proposto em 2005, conhecido como *STAMPEDE*. Desde então, têm-se assistido a um

aumento significativo no desenvolvimento de estudos adaptativos, visando atender à crescente premissa de uma medicina cada vez mais personalizada.

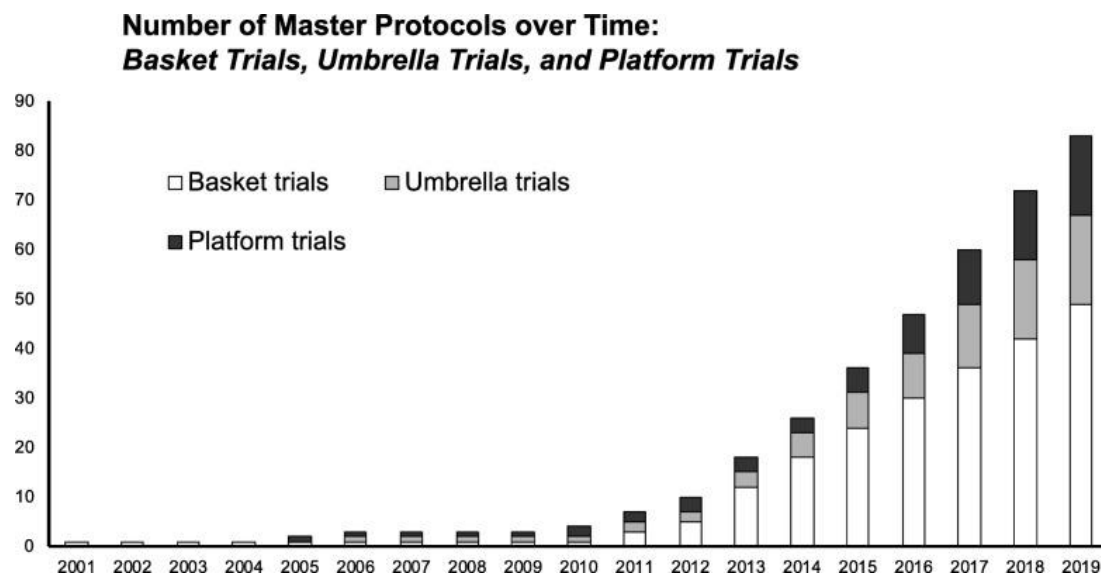


Figura 2: Número acumulado de *basket trials* (branco), *umbrella trials* (cinza) e *plataforma trials* (preto) ao longo do tempo, desde 2001 a 2019. Retirado de: [11]

A FDA, divulgou em março de 2022, “*Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics*”, onde são encontradas recomendações para ensaios clínicos que usam protocolos mestres, destacando o seu apoio a uma divulgação mais ampla destes protocolos. Na Tabela 1 encontram-se as principais considerações da FDA em relação à segurança, biomarcadores e estatística [17]. Este guia oferece diretrizes para o design e a execução de ensaios clínicos desse tipo, abrangendo aspetos dos protocolos mestres, conduta experimental, biomarcadores, análise estatística, segurança e conteúdo do protocolo. Inclui conselhos sobre interações com a FDA para revisões eficientes e discute desafios, como a avaliação do perfil de segurança dos medicamentos em investigação [12].

Tabela 1: Principais considerações da FDA em relação a protocolos mestres. Adaptado de: [17]

Considerações da FDA	Recomendações da FDA
Segurança	• Planear antecipadamente o envio regular de resumos de segurança com mais frequência do que um relatório anual. • Relatórios de segurança de referência em alterações de protocolo. • Manter monitores médicos com experiência. • Estabelecer um comité independente de monitorização de dados. • Uso central do conselho de revisão institucional (IRB).
Desenvolvimento de biomarcadores	• Validar analiticamente ensaios de diagnóstico <i>in vitro</i>. • Descrições claras de procedimentos para amostragem, manuseamento, testes e análises. • Determinação do risco do estudo para isenção do dispositivo experimental. • Contacto antecipado com o FDA para obter avaliação de risco.
Estatística	• Reduzir o foco em estudos que não são randomizados e que têm como principal objetivo medir a taxa de resposta ao tratamento. • Utilizar um design <i>two-stage</i>. • Colheita vigorosa de dados para estudos de intenção de registo. • Uso de um braço de controle comum para estudos randomizados (ou seja, para <i>umbrella-trials</i>). • Evitar comparações experimentais cruzadas de medicamentos. • Incluir análise de futilidade e modificação do tamanho da amostra.

1.1 Umbrella trials

Uma variação dos protocolos mestres são os desenhos de estudo *umbrella trial*. Os estudos *umbrella trials* são ensaios clínicos prospectivos, que testam diversas intervenções direcionadas para uma única condição, utilizando biomarcadores preditivos ou outros fatores de risco do doente para orientar o tratamento, estratificando em subgrupos moleculares distintos [11]. Em essência, os participantes são selecionados com base na presença de uma determinada doença e, ao serem distribuídos para diferentes braços de tratamento, são agrupados conforme a positividade de biomarcadores específicos, tal como representado na Figura 3.

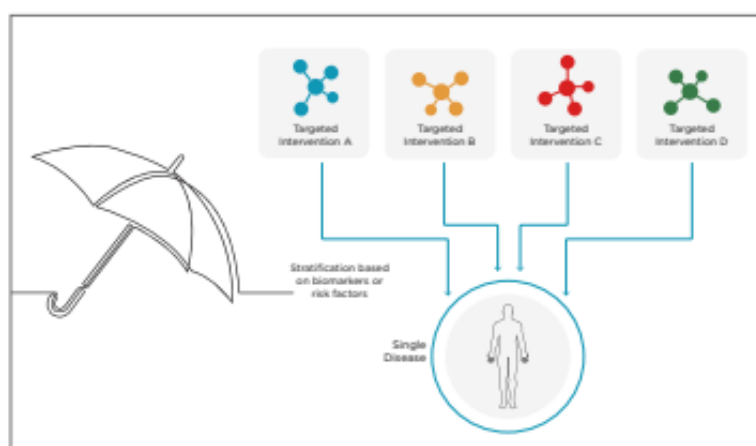


Figura 3: Esquema ilustrativo de um *umbrella trial*. Retirado de: [13]

As vantagens dos *umbrella trials* abarcam a capacidade de abordar diversas questões relacionadas com o tratamento num único estudo e, potencialmente, diminuir o número de participantes ao serem colocados num grupo de controlo compartilhado. Como esses ensaios avaliam múltiplas terapias dentro de um único tipo de tumor, mas para diferentes marcadores moleculares, é possível utilizar um único grupo de controlo para comparar os efeitos do tratamento experimental em todos os subgrupos. Isso elimina a necessidade de recrutar grupos de controlo separados para cada biomarcador otimizando os recursos e aumentando a eficiência do estudo ao reduzir o número total de participantes necessários [13]. Este tipo de desenho de estudo oferece a oportunidade de testar múltiplos agentes simultaneamente e permite ajustes específicos durante a sua execução, permitindo assim

a redução de custos e de tempo do ensaio [18]. Por exemplo, em relação à randomização, a randomização adaptativa é comumente empregue para alocar doentes ao tratamento experimental mais eficaz, com base na contínua acumulação de dados e análises intermédias que vão sendo realizadas ao longo do estudo. Essa abordagem flexível ajusta a distribuição dos participantes com base nos resultados preliminares, direcionando mais doentes para as terapias que demonstram maior eficácia. Além disso, esses estudos apresentam uma grande heterogeneidade, onde alguns são estudos de múltiplos braços (Figura 4a), enquanto outros adotam uma estrutura hierárquica, com subensaios registados sob um único número (Figura 4b) [18]. Os subestudos podem incorporar componentes de determinação de dose, visando identificar doses seguras de uma combinação de medicamentos em investigação antes de avançar para uma avaliação da atividade [19].

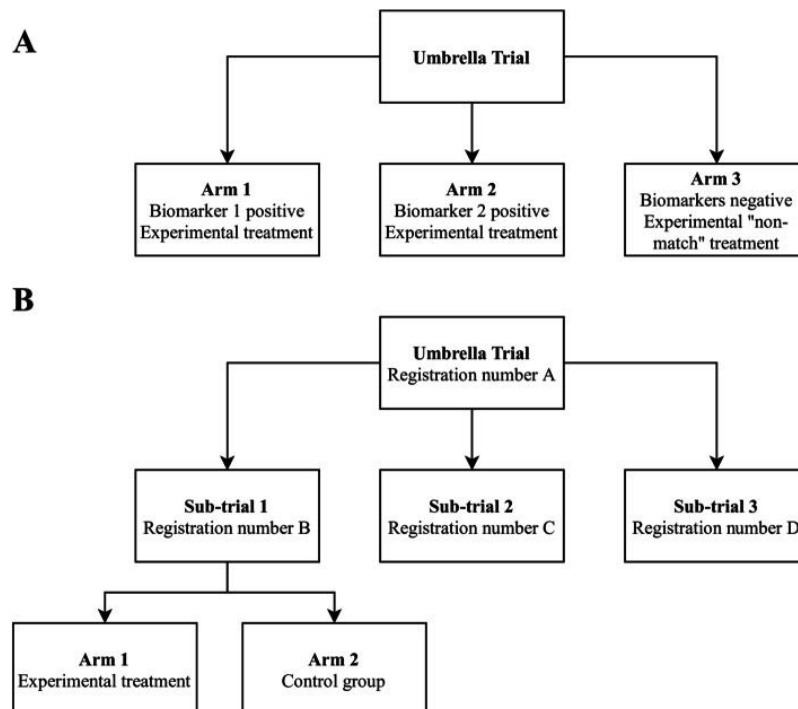


Figura 4: Tipos de estrutura possível num desenho *umbrella trials*. **A** *Umbrella trials* com vários braços. **B** *Umbrella trial* com vários subestudos. Retirado de: [18]

No entanto, os desafios operacionais são uma parte integrante dos *umbrella trials*, com ênfase especial nas considerações estatísticas. O principal desafio de um *umbrella trial* é a complexidade em recrutar doentes com subtipos moleculares raros, o que reduz o tamanho da amostra ao estratificar em alvos moleculares [20]. Além disso, a determinação do tamanho adequado da amostra, a decisão sobre a partilha de informações entre os ensaios e a manutenção de taxas de erro específicas são outros desafios intrínsecos a este tipo de protocolo. Outra desvantagem deste tipo de protocolo, advém do facto de serem necessários diversos tratamentos para uma única doença e, por isso, requererem a participação de várias instituições na prestação de terapias, adicionando complexidade às colaborações entre múltiplas partes interessadas bem como o aumento dos riscos envolvidos [13].

1.2 *Basket Trials*

Outro tipo de protocolo mestre é o *basket trial*. Aqui, os doentes são agrupados de acordo com a mutação ou biomarcador específico, e não no tipo de doença que têm. Um *basket trial* é um tipo de ensaio clínico que testa a eficácia de um único tratamento ou medicamento em diferentes tipos de doenças, que compartilham uma característica molecular ou genética específica [11]. Ao invés de focar num único tipo de doença, como nos ensaios clínicos tradicionais, os *basket trials* reúnem doentes com diferentes tipos de patologias, desde que todos possuam a mesma alteração genética ou biomarcador. Assim, este tipo de desenho de estudo é desenvolvido para avaliar um único medicamento experimental ou uma combinação de medicamentos em diversas populações definidas por diferentes características, como tipos de cancro, estadios da doença, histologias, número de terapias prévias, biomarcadores genéticos ou demográficos [12]. Critérios de elegibilidade unificadores são usados para agrupar doentes com diferentes doenças num único ensaio clínico. Geralmente, esses critérios são baseados no fator de risco preditivo do doente, que está relacionado com o mecanismo de ação da intervenção. Isso ajuda a prever se o doente responderá a uma intervenção específica ou não. Este tipo de desenho tem grande utilidade pois permite aos investigadores testar a eficácia do tratamento em vários tipos de cancro e

identificar quais os doentes com maior probabilidade de beneficiar do tratamento em questão [21]. Contrariamente ao que acontece nos ensaios clínicos tradicionais, que se concentram em doentes com uma única histologia de cancro nos ensaios *basket trial*, a terapia alvo é aplicada a múltiplas doenças que compartilham alterações moleculares comuns, como é retratado na Figura 5 [11] [22].

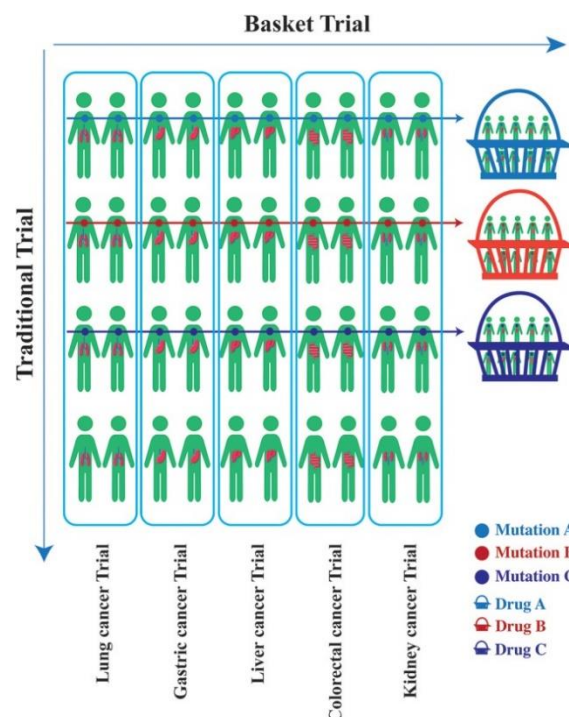


Figura 5: Esquema ilustrativo de um *basket trial* comparativamente a um desenho de estudo tradicional. Retirado de: [22]

Os *basket trials* oferecem benefícios significativos, especialmente para doentes com tumores raros que possuem uma assinatura molecular específica. Nestes casos, investigar cada tipo de tumor individualmente pode ser inviável devido ao baixo número de doentes e à escassez de dados de segurança. Este tipo de estudo é amplamente utilizado na oncologia, pois possibilita o desenvolvimento mais rápido de medicamentos, resultando em tratamentos mais direcionados para os doentes, bem como redução de custos. Além disso, estes ensaios podem alcançar poder estatístico com menos participantes num período mais curto. Isso ocorre uma vez que, se o tratamento já estiver sido aprovado para uma

determinada doença, este tipo de desenho de estudo pode rapidamente avaliar se sua eficácia se estende para outras patologias ou não [23]. Na tabela 2 encontra-se registado algumas diferenças entre as características principais dos *basket trials* e do *umbrella trials* [21].

Nos *basket trials*, a análise dos dados pode ser conduzida de duas maneiras devido à diversidade dos subgrupos de doentes e às características do tumor estudado, permitindo uma flexibilidade na análise dos dados, ajudando a lidar com a complexidade e a diversidade de tratamentos. Primeiro, por meio de uma análise agrupada, que ignora a possível heterogeneidade nos efeitos do tratamento. Nesse caso, uma resposta negativa pode resultar em um fracasso do estudo para todas as indicações do *basket trial*. Alternativamente, pode-se realizar uma análise independente, que desconsidera as possíveis respostas correlacionadas ao mesmo agente que visa a mesma mutação. Isso é particularmente útil para tumores raros, onde recrutar um número suficiente de doentes para cada subgrupo pode ser difícil [20]. Ao analisar cada subgrupo de forma independente, é possível identificar respostas específicas que podem não ser evidentes numa análise agrupada e garantir que os tratamentos mais eficazes sejam identificados para cada tipo de tumor.

Relativamente aos desafios, pode ser difícil avaliar tanto as variações na dose e/ou segurança do medicamento entre diferentes indicações, como braços com pequenos tamanhos de amostra [21]. Para além disso, uma alta eficácia do tratamento é fundamental para determinar quais braços do ensaio devem ser mantidos ou descontinuados, evitando um viés de seleção baseado em resultados aleatórios. Um outro desafio, prende-se na seleção dos participantes, uma vez que é necessário testar muitos doentes para encontrar aqueles que se encaixam no perfil da doença alvo do tratamento. Porém, para os doentes que concordam em ser rastreados, pode ser frustrante descobrir que não são elegíveis para o tratamento, devido à falta de correspondência entre o perfil da sua doença e o alvo do medicamento [13].

Tabela 2: Resumo das características principais do *Basket trials* e do *Umbrella Trials*.

Adaptado de: [21]

Características principais	<i>Basket Trials</i>	<i>Umbrella Trials</i>
Critério de seleção	Os doentes inscritos num <i>basket trial</i> têm múltiplas doenças com fator(es) de risco unificador(es) comum(uns)	Os doentes num <i>umbrella trial</i> geralmente têm a mesma doença
Subgrupos de doentes	Os subgrupos de doentes podem ser definidos com base nos subtipos da doença	Os fatores de risco são usados para estratificar os doentes em vários subgrupos
Trabalho de intervenção	É comum que os ensaios clínicos tenham uma única intervenção direcionada com base no fator de risco unificador;	Os <i>umbrella trials</i> têm múltiplas intervenções, sendo a atribuição da intervenção determinada com base no seu fator de risco
	A atribuição de intervenção pode ou não ser determinada usando randomização	Semelhante aos ensaios clínicos, a atribuição de intervenção pode ou não ser determinada usando randomização
Escolha de um grupo controlo	Determinar a escolha de um grupo controlo pode ser difícil uma vez que há múltiplas doenças em estudo	Em comparação com os <i>basket trials</i> pode ser mais fácil escolher a opção no grupo de controlo para os <i>umbrella trials</i> pois há só uma doença em estudo
	Se existirem diferentes padrões de cuidados estabelecidos entre as múltiplas doenças em estudo, um grupo de controlo comum pode não ser viável	O padrão de tratamento existente (placebo, se não houver tratamento estabelecido) para a doença em estudo pode ser usado como controlo para todos os subgrupos

1.3 Platform Trials

Ao contrário dos *basket trials* e dos *umbrella trials*, os *platform trials* (ou *multi-arm* ou *multi-stage*), avaliam diversas terapias direcionadas a múltiplas populações, selecionadas com base em biomarcadores específicos de vários tipos de cancro, por exemplo (Figura 6). São ensaios adaptativos, randomizados e controlados, onde abordam diversas questões usando um único protocolo, diminuindo assim o tempo necessário para atingir um desfecho. São conduzidos de forma contínua e aberta, sem uma data de rescisão programada, com braços de tratamento passíveis de serem retirados e outros adicionados conforme necessário e consoante regras pré-estabelecidas, possibilitando numa patologia a avaliação de diversas intervenções [24].

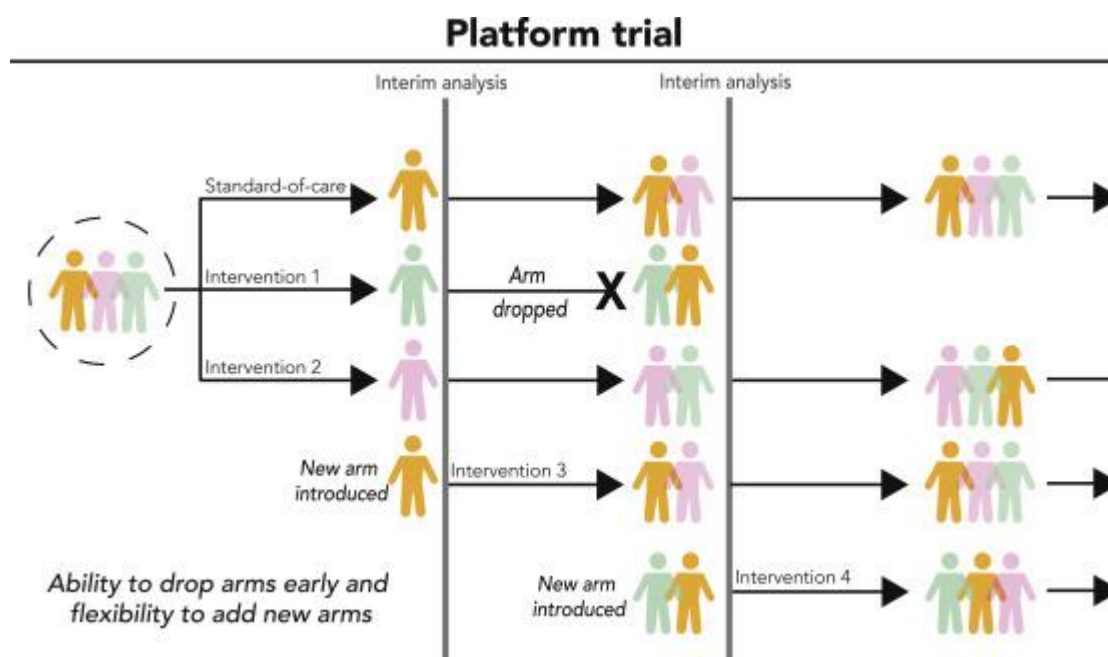


Figura 6: Esquema ilustrativo de um *platform trial*. Retirado de: [21]

A implementação de um *platform trial* requer um alto potencial de recrutamento para justificar o investimento inicial na infraestrutura. Isso ocorre não apenas porque esses ensaios são projetados para serem flexíveis e adaptáveis, mas também porque, para que um *platform trial* ofereça resultados confiáveis e válidos, é fundamental ter uma amostra suficientemente grande. Isso é especialmente benéfico para doenças com muitos

candidatos a medicamentos, incluindo tratamentos inovadores, reposicionamento, otimização ou combinação de tratamentos existentes [25]. Além disso, os *platform trials* também são úteis em situações de urgência, como durante a pandemia de COVID-19, onde a integração de protocolos e infraestruturas bem como a colheita e análise de dados de forma abrangente e simultânea para vários tratamentos e subgrupos de doentes permitiu acelerar o processo de avaliação [15]. Isso é especialmente importante em situações de urgência, onde é necessário obter rapidamente informações sobre a eficácia e segurança de diferentes opções de tratamento.

As principais diferenças entre ensaios clínicos tradicionais e os *platform trials* estão destacadas na Tabela 3 [26]. Uma vantagem significativa dos *platform trials* é a presença de um único e comum braço comparador de placebo. Isso diminui os requisitos de tamanho da amostra para cada novo medicamento experimental introduzido na plataforma, possibilitando a alocação da maioria dos participantes nos braços de tratamento em vez dos braços de controlo. Adicionalmente, os *platform trials* oferecem a flexibilidade de atualizar o grupo de controlo conforme o estudo avança. Isso é especialmente valioso quando o *platform trial* demonstra que um medicamento em teste é mais eficaz do que o controlo. Dessa forma, o medicamento é rapidamente implementado para benefício dos doentes e passa a ser considerado o novo controlo em relação aos outros medicamentos testados no ensaio, criando um ciclo potencial de melhoria contínua [27].

Tabela 3: Diferenças entre ensaios clínicos tradicionais e os *platform trials*. Adaptado de [26]:

Ensaio Clínico tradicional	<i>Platform Trials</i>
Testa um único composto ativo <i>versus</i> controlo	Testa vários braços ativos <i>versus</i> um único braço controlo
Logísticas do ensaio são implementadas para cada ensaio individual	Plataforma contínua para testes contínuos e de longo prazo
O promotor é o proprietário do <i>investigational medicinal product</i> (IMP)	O promotor geralmente é uma organização académica ou sem fins lucrativos

Todas as decisões são tomadas pela empresa farmacêutica ou <i>start-up</i>	Os órgãos de governação tomam decisões relacionadas com braços de tratamento
Os medicamentos entram apenas no início do ensaio	Os medicamentos entram e saem do ensaio dependendo da análise provisória
Existe um protocolo para cada ensaio	Protocolo mestre para todos os ensaios e apêndices específicos de intervenção para cada medicamento

Os potenciais benefícios dos *platform trials* incluem: estabelecimento de uma infraestrutura que inclui um protocolo mestre, um promotor único, uma rede estável de locais de investigação com equipas treinadas, um conselho de monitorização de segurança de dados (DSMB), um sistema comum de processamento de dados e farmacovigilância, resultando em padronização lucrativa e economias de escala após um investimento na infra-estrutura; uso de um braço de controlo compartilhado, reduzindo o número de doentes necessários, os custos e os prazos; ativação rápida de novos braços de intervenção, reduzindo também os prazos e potencialmente os custos [25][27].

Os *platform trials* enfrentam vários desafios potenciais, principalmente na gestão de recursos. Isso inclui lidar com a complexidade e a carga de trabalho associadas à existência de múltiplas coortes de tratamento e à abertura de novas coortes enquanto outras ainda estão em curso. Além disso, o financiamento para este tipo de projeto pode ser difícil devido ao seu tamanho e à complexidade envolvida, apesar do número relativamente pequeno de participantes em cada coorte de tratamento. Além disso, a elaboração do protocolo é complexa, o que pode resultar em atrasos na aprovação regulatória para *platform trials*. Por último, analisar os resultados de forma eficaz e interpretar as diferenças entre os braços de tratamento pode ser complicado devido à natureza multifacetada dos *platform trials* [28].

Do ponto de vista metodológico, os *platform trials* devem garantir as mesmas salvaguardas que os ensaios tradicionais, considerando as comparações contemporâneas e a multiplicidade delas. Além disso, uma coordenação eficaz entre todas as partes interessadas e uma comunicação precoce com as agências reguladoras são essenciais

para garantir a viabilidade dos *platform trials*, que são mais complexos organizacional e logisticamente do que os ensaios tradicionais [25]. Assim sendo, a Tabela 4 apresenta algumas orientações que devem ser tidas em conta na realização de um *platform trial*.

Para além disso, a *EU Patient-centred Clinical Trials (EU-PEARL)* [29] desenvolveu cinco modelos para orientar os promotores que procurem desenvolver *platform trials*:

- [Modelo de protocolo mestre* \(MPT\) V4 25 de abril de 2023](#)
- [Modelo de Apêndice Específico da Intervenção* \(ISA\) V4 25 de abril de 2023](#)
- [Plano de Análise Estatística \(SAP\) modelo V3 25 de abril de 2023](#)
- [Modelo de estatuto do Comitê de Monitoramento de Dados \(DMC\) V1 25 de abril de 2023](#)
- [Orientação para informações suplementares à Carta de Apresentação CTR associada ao protocolo Master e envio do ISA V4 25 de abril de 2023](#)

Tabela 4: Orientações de boas práticas no decorrer de um *platform trial*. Adaptado de:
[25]

Os períodos de inscrição para cada braço não se sobrepõem	Orientação nº 1: para cada uma das comparações dos braços de tratamento de um <i>platform trial</i> , recomenda-se que os doentes inscritos simultaneamente no estudo sejam comparados.
Multiplicidade de comparações	Orientação nº 2: geralmente é preferido um controlo da taxa de erro tipo I pareada (POWER), ajustando o limite nominal para levar em conta o braço de controle compartilhado, exceto na situação de o mesmo candidato a medicamento testado em diversas formas (doses, durações,

	modo de administração, etc.), onde será preferido o controlo da taxa de erro familiar tipo I (FWER).
Análises provisórias	Orientação 3: embora o design da plataforma envolva a realização de análise interina, a sua desmultiplicação a um ritmo muito alto é desnecessário. Como em qualquer ensaio, o desenho destas análises interinas deve ser pré-especificado.
Questão regulatória de adição de braços	Orientação nº 4: garantir que as adições de novos braços de tratamento são considerados como alterações a um protocolo mestre existente e não como novos ensaios.
Informação do doente	Orientação nº 5: é desejável a mesma ficha de informações para todos os doentes, com uma adaptação do parágrafo “tratamentos” ao adicionar ou remover braços investigacionais. Recomenda-se, portanto, que o promotor implemente procedimentos robustos para acompanhar alterações nas fichas de informações e identificação do doente, a fim de fornecer aos doentes as versões atualizadas. Orientação nº6: é necessário ajudar as comissões de ética a compreender e dominar o desenho de <i>platform trials</i>,

	através de campanhas de informação e realização de formações.
Aceitabilidade pelas autoridades competentes	Orientação nº 7: é recomendado o contato antecipado com as autoridades competentes, envolvendo todos os parceiros do <i>platform trial</i> , antes do pedido de autorização ou mesmo antes da avaliação dos resultados do ensaio.
Uso e comunicação de dados	Orientação nº 8: é necessário a antecipação de como os dados serão usados entre promotores e fabricantes.
Publicação de resultados por braço de comparação e partilha de dados	Orientação nº 9: publicar os resultados (no mínimo no CTIS) após a análise final de cada braço investigacional, não apenas após o término do <i>platform trial</i> . O partilha de dados também é recomendado.
Financiamento	Orientação nº 10: distinguir o financiamento da infraestrutura comum, que requer apoio inicial, com o dos diferentes braços de tratamento, que contribuirão então para a manutenção da infra-estrutura.
Organização e governança	Orientação nº 11: além dos comitês normalmente presentes em ensaios multicêntricos, recomenda-se a criação de um comité independente de acesso à plataforma (CAP), cuja função é priorizar os

novos braços de intervenção que acedem ao *platform trial*.

Promotor

Orientação nº 12: recomenda-se ter apenas um promotor académico, com distribuição detalhada e delegação de funções.

Assim, em suma, os *master protocols* representam uma mudança promissora na investigação clínica, acelerando o desenvolvimento de medicamentos e melhorando os resultados para os doentes [11]. Um protocolo robusto é essencial para garantir a ética, a eficiência e a conformidade regulatória. À medida que a investigação clínica evolui, é crucial que investigadores, médicos e empresas dominem a criação e execução de ensaios clínicos. O aumento do uso de protocolos mestres reflete a crescente relevância desta abordagem, especialmente na era da medicina de precisão [20]. Estes protocolos podem otimizar os ensaios clínicos ao focarem-se em subgrupos de doentes, considerando as suas características moleculares. Apesar das variações, todos os protocolos mestres requerem planeamento e coordenação intensivos para responder às necessidades de todas as partes envolvidas [19].

- Capítulo II: Relatório de Estágio -

2. Unidade curricular Dissertação / Projeto / Tese

No âmbito do segundo ano do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), a Unidade Curricular Dissertação/Projeto/Estágio foi concebida para enfatizar os aspetos técnicos e científicos, preparando os alunos para o cenário prático do ambiente profissional. Durante a quinta edição do MEGIC, os estágios foram diversificados, abrangendo distintas áreas, tais como Biobancos, Gestão de Projeto, Start-Up e Monitorização de Estudos Clínicos, Coordenação de Estudos Clínicos, passando também pela área da Regulamentação, de Farmacovigilância e Ética.

O presente relatório abrange todas as atividades relacionadas à Coordenação de Estudos Clínicos, as quais foram desempenhadas ativamente no Hospital CUF Tejo, que será contextualizado posteriormente neste relatório, no período compreendido entre 2 de outubro de 2023 e 8 de abril de 2024, tendo sido dedicadas 539,30 horas de contato entre a aluna e a instituição de acolhimento.

3. Objetivos

Os estágios em Coordenação de Estudos Clínicos foram orientados para a formação abrangente dos alunos, visando torná-los autônomos na execução das atividades específicas dessa função. Um plano de atividades foi estabelecido no início do estágio para uma melhor organização das responsabilidades. No contexto mais amplo, os objetivos gerais do estágio incluíram a consolidação e aplicação de conhecimentos teóricos do mestrado, bem como o desenvolvimento de competências e experiência na coordenação de estudos clínicos, preparando os alunos para a integração no mercado de trabalho. Além disso, foram destacados alguns objetivos secundários:

- Acompanhamento diário das Equipas de Investigação;
- Identificação de potenciais Participantes para os Estudos Clínicos a decorrer e subsequente acompanhamento do recrutamento;
- Preenchimento dos *Case Report Forms* (CRFs);

- Organização da logística interna relacionada com a execução dos Estudos Clínicos em curso;
- Acompanhamento das Visitas promovidas pelo Promotor (de exequibilidade, de início e de monitorização).
- Articulação com o Promotor ou com entidades por ele designadas, como as *Contract Research Organizations* (CROs);
- Organização e manutenção dos *Investigator Site Files* (ISFs)
- Elaboração e submissão de documentos para a realização de novos Estudos Clínicos à Comissão de Ética para a Saúde (CES) e ao Conselho de Administração (CA) da CUF;
- Gestão de amostras biológicas;
- Gestão de despesas dos doentes;
- Preparação dos documentos para registo dos procedimentos dos ensaios clínicos (por exemplo, folhas de enfermagem, guiões de apoio de consulta, etc)
- Gestão dos documentos para submissão em CTIS (*Clinical Trials Information System*);
- Reporte de AEs e SAEs.

Para além disso, inicialmente foram delineados objetivos pessoais, tais como:

- Desenvolvimento de *soft-skills* como autonomia, organização e criatividade para a gestão do dia a dia de coordenação;
- Aperfeiçoamento da comunicação oral e escrita a nível científico
- Contribuição para uma constante melhoria do centro de investigação clínica – CUF.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

4. Instituição de acolhimento - CUF Academic Center

A CUF é uma empresa portuguesa, tendo iniciado o seu percurso em 1945, com a inauguração do primeiro hospital CUF, em Lisboa, o então conhecido Hospital Infante Santo. Atualmente, assume-se como líder na prestação de cuidados de saúde, fazendo parte da mesma onze hospitais, doze clínicas e um instituto, estando assim presente de Norte a Sul do país [30].

O respeito pela dignidade e bem-estar da pessoa, o desenvolvimento humano, a competência, inovação e integridade são valores transversais a toda a rede CUF, valores esses essenciais para a obtenção de sucesso. A missão da CUF consiste em promover a oferta de serviços de saúde com os mais elevados padrões de qualidade e conhecimento, respeitando a primazia da vida e do ambiente. Essa busca incessante pelo aprimoramento reflete-se no desenvolvimento do capital intelectual das organizações, visando sempre alcançar o melhor em prol da saúde [31].

A fim de assegurar uma qualidade contínua e em constante evolução, a CUF estabelece como prioridades o ensino, a formação e a investigação clínica. O investimento significativo em ensino e formação resulta, entre outras iniciativas, na celebração de acordos de estágio, como o presente, que acrescenta valor significativo para todas as partes envolvidas.

No que diz respeito ao investimento na investigação clínica, destaca-se a criação da CUF Academic Center em 2014. Esta iniciativa garante uma oferta altamente diferenciada nas áreas de Formação, Ensino, Investigação e Simulação em saúde [32]. A CUF Academic Center estabeleceu uma colaboração significativa com a NOVA Medical School no desenvolvimento do Centro de Simulação. A principal meta é fortalecer a capacidade formativa da CUF no âmbito da saúde. O Centro está estrategicamente equipado para atender às exigências de formação em diversas áreas, abrangendo tanto a medicina quanto a cirurgia. Além disso, destaca-se por oferecer programas adaptados aos distintos níveis de experiência e especialização dos profissionais de saúde.

A rede CUF divide-se em três Clusters geográficos – Descobertas, Tejo e Norte, como forma de articulação em torno dos 3 grandes Hospitais CUF: Descobertas, Tejo e Porto, onde existe uma maior captação de estudos clínicos.

Inaugurado em 2020, o Hospital CUF Tejo (HTJO) é uma das unidades mais recentes do grupo CUF, substituindo o Hospital CUF Infante Santo. Concebido para antecipar, diagnosticar e tratar as doenças do futuro, o Hospital CUF Tejo incorpora a visão de uma medicina orientada para a criação de valor. Sendo polivalente, multi-especializado e altamente diferenciado, o novo hospital organiza-se em áreas clínicas que promovem uma abordagem multidisciplinar e oferecem cuidados especializados [33].

5. Estudos e fases de desenvolvimento acompanhadas

Ao longo do período de estágio foi possível acompanhar diversos estudos de diversas áreas terapêuticas, nomeadamente oncologia, medicina interna, psiquiatria, cardiologia e neurologia, cada qual em diferente fase de desenvolvimento de estudo. Na tabela 5, é possível verificar todos os estudos da qual a aluna teve contacto, constando também o código e o título do protocolo bem como o tipo de estudo.

Tabela 5: Lista dos estudos acompanhados durante o período de estágio no hospital CUF Tejo.

Nome do Estudo	Tipo de Estudo	Título
Dareon	II	An open-label, multi-center Phase II dose selection trial of intravenous BI 764532, a DLL3-targeting T cell engager, in patients with relapsed/refractory extensive-stage small cell lung cancer and in patients with other relapsed/refractory neuroendocrine carcinomas
CodeBreak 202	III	A Phase 3 Study of Front-Line Platinum Double Therapy With Sotorasib Versus Pembrolizumab in PD-L1 Negative KRAS p.G12C Positive Advanced/Metastatic NSCLC (CodeBreak 202)
SPECTA	OBS Prospetivo	Screening cancer patients for efficient clinical trial access
Bioradon	OBS Transversal	Molecular characterization of NSCLC patients and exposure to indoor radon in Europe
Astefania	III	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of adjuvant atezolizumab or placebo and trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer at high risk of recurrence following preoperative therapy
Krystal-07	II	A Phase 2 Trial of MRTX849 Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation

MK2870-007	III	A Randomized, Open label, Phase 3 Study of MK-2870 in Combination with Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Monotherapy in the First-line Treatment of Participants with Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with PD-L1 TPS $\geq$ 50%
MK5684-004	III	A Phase 3, Randomized, Open-label Study of MK-5684 Versus Alternative Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) That Progressed On or After Prior Treatment with One Next- generation Hormonal Agent (NHA)
Volga	III	A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA)
JZP598-302	III	An open-label randomized trial of zanidatamab for advanced HER2positive biliary tract cancer (BTC)
Bridge	II	A multicentre, Phase II, single-arm, interventional study of neoadjuvant durvalumab and platinum-based chemotherapy (CT), followed by either surgery and adjuvant durvalumab or chemoradiotherapy (CRT) and consolidation durvalumab, in participants with resectable or borderline resectable stage IIB-IIIB Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)
S3MI-PT	OBS Prospetivo	Prospective validation of the 3 cm cut-off in in stage I Seminoma (S3MI-PT Study)
IPOP_NSCLC_01	OBS Prospetivo	Characterization of targeted therapy resistance mechanisms in EGFR/ALK/ROS1/BRAF-positive NSCLC by gene panel NGS in circulating cell-free DNA
Arastep	III	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) compared with placebo plus ADT in patients with high-risk biochemical recurrence (BCR) of prostate cancer
M22-142	III	Study of Intravenous Telisotuzumab Vedotin in Combination Osimertinib or Standard of Care Chemotherapy to Assess Change in Disease Activity in Adult Participants With Non-Small Cell Lung Cancer That Has a Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor Gene and That Overexpresses the c-Met Protein
Ventura-1	III	A Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Aticaprant 10 mg as Adjunctive Therapy in Adult Participants with Major

		Depressive Disorder (MDD) with Moderate-to-severe Anhedonia and Inadequate Response to Current Antidepressant Therapy
Ventura-LT	III	An Open-label, Long-term, Safety and Efficacy Study of Aticaprant as Adjunctive Therapy in Adult and Elderly Participants With Major Depressive Disorder (MDD)
Epilepsy_122518-01_BHV7000	II/III	A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BHV-7000 in Subjects with Refractory Focal Onset Epilepsy.
Core-2	III	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Olezarsen (ISIS 678354) Administered Subcutaneously to Patients with Severe Hypertriglyceridemia
LX4211.1-314-HCM	III	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sotagliflozin in patients with symptomatic hypertrophic heart disease

Legenda: OBS – Observacional

Para além disso, através do gráfico circular representado no Gráfico 1, é possível observar que a grande maioria dos estudos acompanhados são de Fase III (64%), seguindo-se equiparados os ensaios de Fase II e os estudos observacionais. Importa destacar que, durante o período de estágio, não foi possível acompanhar nenhum ensaio de Fase I, uma vez que estes ainda não tinham sido iniciados na unidade CUF Tejo nesse intervalo de tempo.

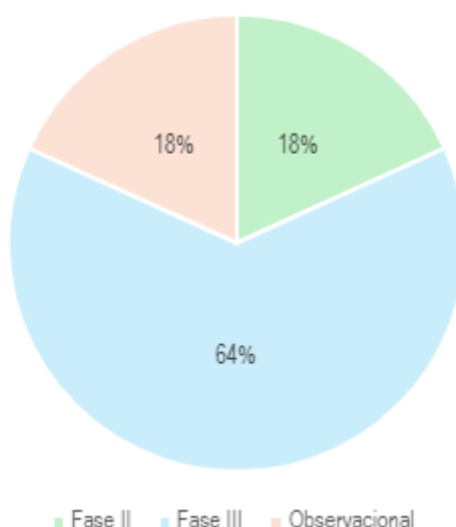
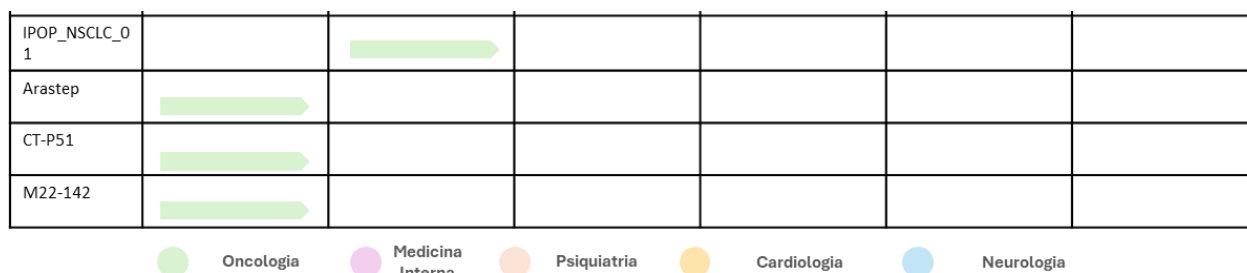


Gráfico 1: Percentagens do tipo de estudos associados aos estudos decorrentes no HTJO durante o período de estágio.

Como detalhadamente explicado ao longo deste relatório, um estudo clínico envolve várias fases de desenvolvimento, começando pela seleção do centro, seguida da submissão do estudo às autoridades competentes, do recrutamento de participantes, do acompanhamento dos doentes, e culminando na fase de encerramento. Na Tabela 6, estão evidenciadas todas as fases que foi possível acompanhar. Como se pode notar na análise da tabela, a fase de encerramento foi a única que não pôde ser observada, uma vez que não ocorreu nenhuma durante o período de estágio.

Tabela 6: Fases acompanhadas de cada um dos estudos durante o estágio curricular no HTJO.

	Identificação e Seleção de um Centro de Ensaio	Submissão de Estudos	Ativação do Centro	Recrutamento	Acompanhamento	Encerramento
Dareon						
Core2						
Code Break 202						
Specta						
Bioradon						
Ventura-1						
Ventura-LT						
Astefania						
Krystal-07						
Mk 2870-007						
Mk 5684-004						
Volga						
LX4211.1-314-HCM						
JZP598-302						
Epilepsy_1225-18-01_BHV7000						
Bridge						
S3MI-PT						



A área terapêutica mais destacada foi, sem dúvida, a oncologia, onde 16 dos 21 estudos realizados pertencem a esta área, representando 76% do volume total de trabalho, conforme apresentado no Gráfico 2. As restantes áreas terapêuticas apresentam percentagens mais baixas, com apenas um ou dois estudos cada. Esta diferença deve-se ao facto de serem áreas em crescimento, com a expectativa de que, no futuro, consigam acompanhar o volume de trabalho demonstrado pela oncologia.

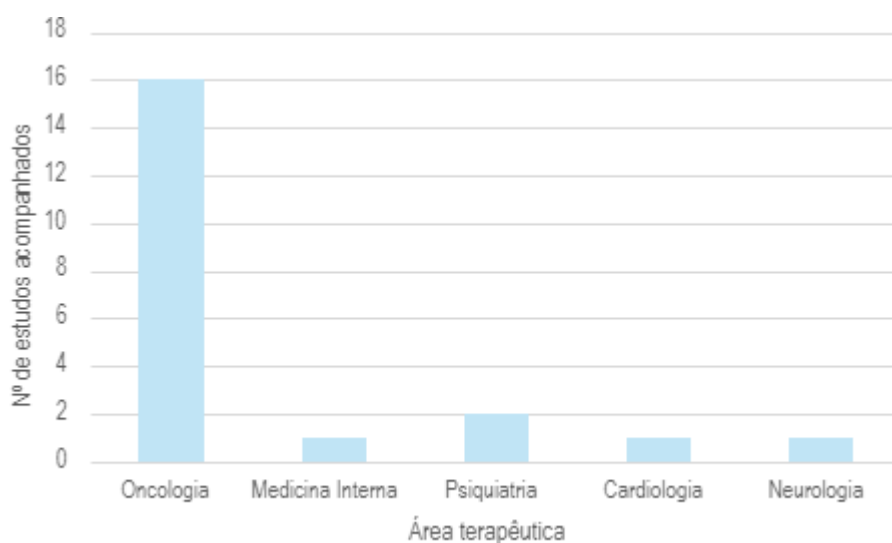


Gráfico 2: Número de estudos acompanhados por área terapêutica no HTJO.

6. Coordenação de Estudos Clínicos na Academia CUF – Hospital CUF Tejo

Os Estudos Clínicos podem ser conduzidos com fins comerciais, geralmente pela Indústria Farmacêutica, ou sem fins comerciais, conduzidos pela Academia ou por Investigadores. Na CUF Tejo, a Coordenação de Estudos Clínicos engloba ambas as abordagens, comerciais e não comerciais, abrangendo diversas fases de desenvolvimento. No entanto, e por uma questão de facilidade de gestão de recursos, os estudos de iniciativa do Investigador estão empregados a um só Coordenador, pelo que a restante equipa ajuda apenas na recolha de documentação necessária para a condução desses tipos de Estudos. Independentemente do promotor e da natureza da intervenção, todos os Estudos Clínicos seguem um percurso semelhante para serem realizados num Centro de Investigação. O Coordenador de Estudos (SC) desempenha um papel fundamental na agilização e na minimização de erros ao longo de todas as etapas desse processo.

No que diz respeito ao processo de desenvolvimento de um estudo, conforme ilustrado na Figura 7 e detalhadamente explicado neste relatório, várias etapas são identificadas. Em primeiro lugar, há uma fase inicial de identificação dos Centros de Investigação, seguida pela seleção dos centros que participarão no estudo. Após a seleção, procede-se à submissão dos documentos necessários. Uma vez ativado o centro, este está pronto para recrutar e conduzir o estudo. Assim sendo, numa fase inicial, ocorre a fase de recrutamento de pacientes, seguida pela fase de acompanhamento dos participantes do estudo. Por fim, há a fase de encerramento. Este relatório cobrirá todas essas atividades, incluindo as tarefas desempenhadas em cada uma delas. No entanto, relativamente à última etapa, à Fase de Encerramento, apenas será abordada de forma teórica, uma vez que durante o período de execução do Estágio, não foram realizadas tarefas neste âmbito.



Figura 7: Diferentes fases no processo de condução de um Estudo Clínico.

6.1 Identificação e Seleção de um Centro de Investigação

O processo de início de um Estudo Clínico começa através do contacto inicial entre o Promotor do Estudo com potenciais Centros de Investigação. Este contacto é baseado em métricas de desempenho como experiência prévia, cumprimento de requisitos legais e disponibilidade de recursos. Após esta abordagem inicial, ocorre o contacto direto com o médico especialista ou os Coordenadores de Estudos do centro. Se o centro demonstrar interesse, é considerado exequível, marcando a **Fase de Exequibilidade**. Em seguida, é enviado um Acordo de Confidencialidade (CDA), também conhecido como *Confidential Disclosure Agreement*, ou também como Acordo de Não Divulgação (NDA) para proteger informações do Estudo. O CDA, um documento legal entre as partes, impede a divulgação de material confidencial após a celebração do contrato [13]. Existem três tipos de CDA: o direcionado para o investigador, o institucional que requer assinatura do investigador e do centro, e o CDA master, assinado pelo CRO e pelo centro, quando disponível. Quando não



há o CDA master, é necessário assinar um dos outros dois, dependendo a quem o promotor ou CRA irá disponibilizar a informação.

A equipa de Coordenação auxilia na recolha de assinaturas e na comunicação entre o Promotor e o IP, sendo uma chave fundamental neste processo, tornando-se responsável pela sua agilização, bem como o envio do mesmo. Após a assinatura do CDA, são enviados os documentos do Estudo para análise detalhada pelo IP, tais como o Protocolo ou a Sinopse do Estudo, os Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo, o Medicamento Experimental ou Intervenção em causa.

Nesta etapa, o Centro recebe o **Questionário de Exequibilidade** ou **Questionário de Feasibility**, geralmente em formato eletrónico ou físico, enviado pelo Promotor do Estudo. Esse documento visa determinar a viabilidade de realizar um determinado ensaio clínico no Centro, fornecendo ao Promotor informações essenciais sobre as condições do Centro [14]. Através de perguntas sobre o desenho do estudo, objetivos, procedimentos específicos e disponibilidade da equipa, o Questionário ajuda a avaliar a compatibilidade do Centro com os requisitos do estudo. Além disso, oferece aos centros a oportunidade de verificar se possuem as condições necessárias, incluindo a população-alvo e a equipa disponível. É comumente questionado o interesse e a experiência dos investigadores envolvidos em Investigação Clínica. Se houver dúvidas específicas relacionadas a cada serviço, é benéfico envolvê-los nesta fase inicial do processo. Isso não só ajuda a esclarecer as dúvidas imediatas, mas também estabelece um contato inicial com o Estudo, o que trará vantagens para o futuro.

O preenchimento do questionário é realizado pelo IP em conjunto com a equipa de coordenação. Com o objetivo de minimização dos erros, mais uma vez, é recorrido à equipa de coordenação que fica também responsável pelo envio do mesmo de volta ao Promotor que analisará as respostas tomando então a decisão de seleção ou não do centro. Para além disso, esta é uma tarefa conjunta uma vez que existem questões mais logísticas do próprio centro que o coordenador saberá melhor as respostas.

Após a revisão das respostas dadas pelo centro, em certos estudos, devido à sua complexidade ou pelo desconhecimento das instalações do centro bem como o não conhecimento da equipa ou dos recursos disponíveis, o Promotor pode achar necessário a

realização de uma **Visita de Qualificação** ou **Site Qualification Visit (SQV)**, onde valida alguns pontos do questionário de exequibilidade, apresenta sucintamente o protocolo e valida as infraestruturas, equipamentos, materiais e recursos humanos. Esta visita pode ser conduzida remota ou presencialmente onde o Monitor, em representação do Promotor, se desloca ao centro. Pode também fazer uma visita separadamente à farmácia ou a outros serviços específicos para averiguação das condições da mesma para possível condução do ensaio clínico.

De novo, o coordenador apresenta aqui um papel chave para a condução desta mesma visita, tentando então agilizar uma data para a possível visita de acordo, também, com a agenda dos restantes serviços envolvidos. Para além disso, no decorrer da visita, é o Coordenador que fica encarregue de guiar o Monitor pelos serviços, bem como de lhe mostrar os circuitos já previamente estabelecidos em caso de necessidade mostrada pelo mesmo.

Após o preenchimento do questionário de Exequibilidade e a realização da Visita de Qualificação, cabe ao Promotor decidir sobre a aceitabilidade do Centro. Independentemente da decisão, é obrigação do Promotor entrar em contato com o Centro para comunicar o seu veredito. Se o Centro for selecionado, o processo de Submissão do Estudo às Entidades Competentes é ativado, como será abordado no próximo tópico. No entanto, se o Centro não atender aos requisitos necessários ou se, por exemplo, o Estudo não for realizado em Portugal, como é comum, o contacto com o Estudo termina nesse momento, sem mais exigências por parte do promotor ao centro. Existe ainda a possibilidade do centro ficar como *back-up* caso as respostas dadas tenham interessado ao promotor e caso, futuramente, seja necessário a introdução de mais centros.

De um modo sucinto, na tabela 7 encontram-se algumas tarefas principais do coordenador de estudos durante toda a fase de identificação e seleção de um Centro de Investigação.

Tabela 7: Atividades de um coordenador de estudos na fase de identificação e seleção do centro.

Fase de Exequibilidade
Auxílio na recolha de assinaturas; Comunicação entre Promotor e IP; Envio do CDA.
Questionário de <i>Feasibility</i>
Auxílio no preenchimento do questionário completado pelo IP; Envio do mesmo de volta ao Promotor.
Visita de qualificação
Agilização da data com a restante equipa; Acompanhamento do monitor durante o decorrer da visita.

Legenda: CDA – *Confidencial Disclosure Agreement*; IP – Investigador principal

6.2. Submissão de Estudos Clínicos

Se o centro de investigação for selecionado, o promotor inicia o processo de submissão do estudo às autoridades competentes.

Este processo é, independente do tipo de Estudo em questão, e para que um Estudo possa avançar, necessita de obter um parecer favorável de uma Comissão de Ética Competente (CEC), a autorização da Autoridade Regulamentar (se aplicável) e ainda a autorização do CA do Centro onde decorrerá o estudo.

A nível nacional, três entidades principais devem aprovar ou notificar os estudos clínicos: o INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde que de acordo com a Lei da Investigação Clínica 21/2014 é a autoridade competente que se encarrega “de ensaios clínicos, de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou de produtos cosméticos e de higiene corporal”, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) que se encarrega dos “restantes estudos clínicos” e o Conselho de

Administração (CA) da instituição que irá acolher o estudo, tal como é possível ver na Tabela 8.

Tabela 8: Submissão dos diferentes tipos de Estudos Clínicos às respetivas Autoridades Competentes. [1]

Tipo de Intervenção	Tipo de Estudo	Parecer favorável da CEIC	Parecer favorável da CES	Autorização do INFARMED	Autorização do CA do Centro de Investigação
Com intervenção	Ensaio Clínico	x		x	x
	Estudos Clínicos com Intervenção de Dispositivos Médicos	x		x	x
	Estudos Clínicos de Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal	x		x	x
	Estudos Clínicos com Técnica Cirúrgica		x		x
	Estudos Clínicos com Intervenção de Procedimentos		x		x
	Estudos Clínicos de Nutrição		x		x
Sem intervenção	Estudos Observacionais		x		x
	Estudos de Eficácia PósAutorização	x		x	x
	Estudo de Segurança PósAutorização	x		x	x

Legenda: CA - Conselho de Administração; CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica; CES - Comissão de Ética para a Saúde

No grupo CUF, para além da submissão centralizada é obrigatória a submissão interna, sendo necessário pedir o parecer ao Departamento de Proteção de Dados (DPO) e à Comissão de Ética Local, mesmo não sendo um requisito do ponto de vista legislativo. Estas entidades são responsáveis por verificar se o Estudo está em conformidade com os valores da CUF e se cumpre os requisitos éticos e de proteção de dados necessários. Assim sendo, para o Estudo ser iniciado, é necessário a aprovação destas duas unidades, mesmo depois da obtenção do parecer favorável da CEIC e do INFARMED, o que não é necessariamente verificado nos outros centros.

É da responsabilidade do Promotor a submissão da documentação às autoridades competentes, documentação essa descrita na Tabela 9, no entanto, cabe ao coordenador, uma vez mais a agilização deste processo para diminuição do tempo e a correta recolha dos documentos obrigatórios a submeter.

Tabela 9: Documentos requeridos para a submissão de estudos.

Documento	Definição
Declaração de diretor de serviço / Declaração de condições do centro	O documento especifica que o serviço apresenta todas as condições físicas e humanas necessárias e enumera a constituição da equipa de investigação, mencionando o número e, se possível, os nomes dos seus membros. Se for necessário recorrer a serviços externos, isso também é indicado.
Declaração dos Serviços Farmacêuticos e Circuito do Medicamento Experimental	O documento descreve todo o percurso do medicamento (IMP), desde o fornecimento até a sua destruição, identificando o responsável por cada etapa. Ele é assinado pelo diretor dos serviços farmacêuticos da unidade hospitalar, que garante que o hospital possui todos os recursos físicos e humanos necessários para executar as tarefas previstas.
Protocolo do Estudo e respetiva página de assinaturas	A assinatura desta página pelo Investigador Principal (IP) confirma a sua concordância com o protocolo. Se surgirem novas versões do protocolo durante o estudo, estas deverão ser submetidas às Autoridades Competentes, assinadas pelo IP e reenviadas ao promotor, com o processo novamente agilizado pela coordenação do centro.

Contrato financeiro e distribuição de verbas	Este documento formaliza o acordo celebrado entre o Promotor (ou CRO em sua representação), o Centro onde decorrerá o Estudo e o Investigador Principal (IP). A análise, revisão e negociação do contrato iniciam-se imediatamente após a seleção do Centro. Para além disso consta com informações sobre a equipa de investigação envolvida e o plano de distribuição do valor remanescente entre os membros da equipa, conforme a percentagem definida pelo grupo CUF – distribuição de verbas.
Curriculum Vitae (CV) do IP	Enviado, após ser assinado e datado com um período de menos de 2 anos. Caso já exista na base de dados da CUF não é necessário pedir ao IP. Quando o mesmo não existe, é necessário o pedido ao IP bem como a sua assinatura e data.

Legenda: IMP - *Investigational Medicinal Product*; IP – investigador principal; CRO - *Contract Research Organization*; CV – *curriculum vitae*

Para além dos documentos acima mencionados, o promotor pode pedir outra documentação essencial para poder iniciar o estudo no centro, como é o caso dos CVS e os certificados de Boas Práticas Clínicas (GCP) de todos os elementos da equipa, bem como os certificados de calibração/manutenção dos equipamentos a serem utilizados e/ou os valores de referência do laboratório local. Mais uma vez, a equipa de coordenação tem de garantir o envio destes documentos assinados e datados ao promotor. A maior parte dos promotores aceitam CV com validade até dois anos, enquanto os GCP's podem ir até aos 3 anos. Deste modo, é importante ir verificando a validade dos mesmos para se irem atualizando.

Durante a submissão da documentação, ocorre ao mesmo tempo a redação e discussão do Contrato Financeiro entre o Promotor do Estudo, o Centro de Ensaio e o IP. O Contrato é um documento legal escrito que define vários aspetos importantes, como a distribuição de verbas para a Equipa de Investigação (custos diretos) e a cobertura de despesas adicionais, como meios complementares de diagnóstico e possíveis internamentos não previstos dos participantes do estudo (custos indiretos) [15]. Além disso, especifica as despesas elegíveis dos participantes, o montante máximo de reembolso e os prazos para

os pagamentos. Na CUF, como hospital privado, a negociação do contrato é especialmente importante, uma vez que todos os procedimentos são pagos. Portanto, é essencial garantir que tudo esteja claramente descrito no Contrato para evitar custos adicionais para os doentes ao longo do estudo. De acordo com a lei em vigor, não é permitido alocar custos aos participantes, pelo que é essencial garantir que tudo esteja revisto para que, como hospital privado, depois não existam faturas pendentes de pagamento sem serem alocadas a nenhuma entidade. Embora haja uma pessoa responsável pela parte financeira na unidade, a equipa de Coordenação desempenha um papel crucial ao analisar a *Schedule of Activities* para entender quais procedimentos e entidades estarão envolvidos no estudo e garantir que sejam contemplados no Contrato.

Na CUF, a análise e revisão de contratos são conduzidas de forma colaborativa entre o Coordenador, o Departamento Jurídico (DAJ) e o Departamento Financeiro da *CUF Academic Center*. Assim, O Promotor envia uma versão preliminar do contrato ao departamento financeiro, havendo uma reunião posterior entre o coordenador e o departamento para avaliação dos procedimentos do estudo, para avaliação dos preços e distribuição dos lucros. Ao mesmo tempo, o DAJ examina o contrato para garantir a sua conformidade com os valores da CUF. A Equipa de Coordenação atua como intermediária entre as partes, fornecendo informações conforme necessário. Após as revisões, o contrato é devolvido ao Promotor para validação, podendo o processo ser repetido até que todas as partes concordem. Após a aprovação, é requerida a assinatura digital pelos intervenientes, incluindo o Promotor, o Administrador Hospitalar (em representação do Centro), o IP e, às vezes, a CRO.

Como já referido anteriormente, no grupo CUF é necessária uma submissão interna, e deste modo, o promotor/CRO deve enviar para o Centro um dossier para aprovação do Ensaio Clínico pelas Entidades Internas, sendo elas a Comissão de Ética para a Saúde (CES), *Data Protection Officer* (DPO), Direção Clínica e Conselho de Administração (este último apenas para Contratos financeiros), com os seguintes documentos (esta documentação está listada num Standard Operating Procedure (SOP) interno das unidades CUF):

- Carta de Pedido de Autorização à Comissão de Ética Local
- Protocolo do Estudo;
- Consentimento Informado Livre e Esclarecido;
- Brochura do Investigador;
- Documentos de submissão às Autoridades Nacionais (CEIC e INFARMED);
- Certificado de Seguro;
- Caderno de recolha de dados (CRF);
- Fluxo de tratamento de dados (à exceção de PICs), para auxiliar o SC na submissão ao DPO;
- Contrato Financeiro

Novamente, o Coordenador de Estudos do Centro desempenha um papel central nesse processo, sendo fundamental na elaboração de documentos quando necessário e na obtenção das assinaturas requeridas para sua submissão. Após a recolha de todos os documentos exigidos, o coordenador deve encaminhá-los à Comissão de Ética Local para avaliação na próxima reunião da Comissão de Ética.

Após a recolha de todos os documentos necessários, a submissão é realizada por meio da plataforma interna e interativa, o *ClipOne*, onde a CES emite seu parecer. Além disso, a DPO utiliza a sua própria plataforma, *OneTrust*, para fornecer o seu parecer. Essas plataformas simplificam o processo de levantamento de questões, pois se o estudo não for aprovado pelas entidades internas, o promotor/CRO é solicitado a responder às questões levantadas. Se questões forem levantadas pela DPO ou se um parecer condicionado for emitido pela CES, o Coordenador entra em contato com o Promotor para acelerar a resposta aos pontos solicitados. Para iniciar o Estudo, é necessário obter um parecer favorável da CES e aprovação da DPO. Essa decisão é registada no *ClipOne* e no *OneTrust*, com notificações enviadas aos Coordenadores.

A DPO do hospital aprova o Estudo apenas quando há um contrato assinado. A assinatura do contrato é realizada pelo conselho de administração, diretora da academia e Investigador Principal, podendo ser feita digitalmente por meio da plataforma *DocuSign*. O

promotor/CRO prepara um "envelope" contendo todos os documentos que requerem assinatura e envia-o automaticamente para todas as partes interessadas.

Após a aprovação tanto pelas Autoridades Competentes Nacionais, como pelas autoridades internas, pode-se dar início ao Estudo.

De forma resumida, a tabela 10 apresenta algumas das principais responsabilidades do coordenador de estudos ao longo de toda a etapa submissão de estudos tanto para submissão centralizada como para submissão interna.

Tabela 10: Atividades realizadas pelo coordenador de estudos aquando do processo de submissão centralizada e interna.

Submissão centralizada
Auxílio na elaboração da declaração de condições do centro com a descrição da equipa, recolha de assinaturas e envio de volta ao promotor; Recolha de assinaturas da farmácia para a declaração dos Serviços Farmacêuticos e Circuito do Medicamento Experimental; Recolha de Assinatura do IP na página de assinaturas do protocolo; Revisão e avaliação do contrato, propondo alterações se necessário; Recolha de CV's e GCP's do IP e da restante equipa; Recolha dos certificados de calibração e valores de referência do laboratório.
Submissão interna
Elaboração dos documentos quando necessário; Recolha de assinaturas dos documentos.

Legenda: IP – Investigador principal; CV – *Curriculum Vitae*; GCP – *Good Clinical Practice*



6.3 Ativação do Centro de Investigação

O próximo passo após a obtenção das autorizações necessárias é a ativação do Centro de Investigação, que envolve a realização da Visita de Início, ou *Site Initiation Visit (SIV)*. Esta visita tem como objetivo preparar o Centro e a equipa para o início do Estudo. Assim como a SQV, as SIV são conduzidas por um Monitor e é expectável a presença de toda a equipa envolvida no estudo. A participação nesta visita é crucial e cabe, novamente, ao Coordenador agendar estrategicamente a visita para garantir a presença do maior número possível de pessoas. Caso haja membros que não possam comparecer devido a conflitos de horários, é necessário treiná-los posteriormente para que possam realizar as tarefas bem como os procedimentos do Estudo.

Antes da realização da Visita de Início, e visando uma ativação mais rápida do centro, espera-se que o Promotor envie toda a documentação necessária, juntamente com os dossiês do Estudo, *kits* para colheita de amostras biológicas, Manuais de Laboratório, tablets ou smartphones para questionários, e outros materiais essenciais para a condução do Estudo. A validação do material recebido face à guia de transporte é da responsabilidade do Coordenador e a mesma deve ser assinada e datada e arquivada no dossiê do Estudo, no ISF mais propriamente.

Durante a visita, é feita uma apresentação do Estudo expondo um *overview* geral do mesmo, com um nível de detalhe muito maior do que o apresentado na SQV. São apresentados aspetos como a contextualização da ideia a investigar, o desenho do Estudo, os procedimentos de seleção de doentes, a introdução de dados em *CRF*, os diferentes *vendors* associados ao Estudo, o plano de monitorização, a plataforma de aleatorização dos Participantes (*Interactive Voice/Web Response System – IVRS* ou *IWRS*) entre outros temas. Para além disso, todos os intervenientes presentes na visita devem assinar o Registo de Treino (*Training Log*) que é um documento onde toda a equipa presente na reunião assina a afirmar que obtiveram treino para realizar as suas funções e o Formulário de Delegação de Responsabilidades (*Delegation Log*) onde estão identificados todos os intervenientes no Estudo, definido pelo IP, bem como as suas funções e responsabilidades. No caso de existirem membros da Equipa que não consigam estar presentes na reunião, a equipa de Coordenação tem de remarcar o treino destes elementos com o Monitor ou com

alguém delegado para o efeito, ficando então registado no *Training Log*. Não é permitido a realização de procedimentos do estudo por algum membro que não conste no *Delegation Log*, por isso é necessário, uma vez mais, identificar quem não esteve na visita para registá-los posteriormente no *Delegation Log*. Para além destes documentos, e dependendo do Promotor, podem existir outros documentos necessários, tais como o *Financial Disclosure Form (FDF)* que é dirigido ao IP e aos Sub-Investigadores (Sub-I) onde declaram que possuem ou não interesses financeiros com a instituição Promotora do Estudo e com o próprio produto em investigação.

Todos os documentos são posteriormente arquivados no *ISF* que deve ser guardado e atualizado pelo Coordenador uma vez que serão revistos pelo Monitor nas Visitas de Monitorização ou em caso de Auditoria ou inspeção.

Tal como na SQV, é frequente que no mesmo dia da SIV, exista em horário distinto, uma apresentação direcionada aos Serviços Farmacêuticos, onde são discutidos assuntos como o Medicamento Experimental, acautelando a receção, o armazenamento, a preparação, a dispensa e a contabilização.

Após a visita de início e quando todos os pendentes forem resolvidos, o centro pode começar a recrutar pacientes. O tempo entre a ativação do centro e o início da fase de recrutamento, tempo esse necessário para enviar documentação pendente ao Promotor, como é o caso de CVs da equipa, certificados de calibração de manutenção dos equipamentos, valores de referência do Laboratório Local, é usado para a elaboração de Textos de apoio à consulta, folhas de Critérios de Inclusão e Exclusão, Folhas de Enfermagem, listagem de análises locais, documentos esses preparados pela Equipa de Coordenação. Estes documentos têm como objetivo a correta recolha dos dados do doente para depois ser preenchido o CRF com toda a informação necessária, evitando *queries* e/ou desvios ao protocolo.

Tal como descrito, o coordenador desempenha diversas tarefas na fase de ativação do centro de investigação, tarefas essas sintetizadas na tabela 11.

Tabela 11: Atividades de um coordenador de estudos na fase de ativação de um centro de investigação.

Ativação de um centro de Investigação
Agendamento da visita de acordo com a disponibilidade de toda a equipa; Validação do material recebido através da guia de transporte e consequente arquivo no ISF; Recolha de assinaturas do Delegation Log e do Training Log.

Legenda: ISF - Investigator Site File

A figura 8 sintetiza o processo de submissão de ensaios clínicos nas unidades CUF, desde o processo de seleção, a visita de qualificação, o processo de submissão às autoridades competentes e a aprovação das entidades internas, passando pela visita de início e culminando no início do recrutamento.

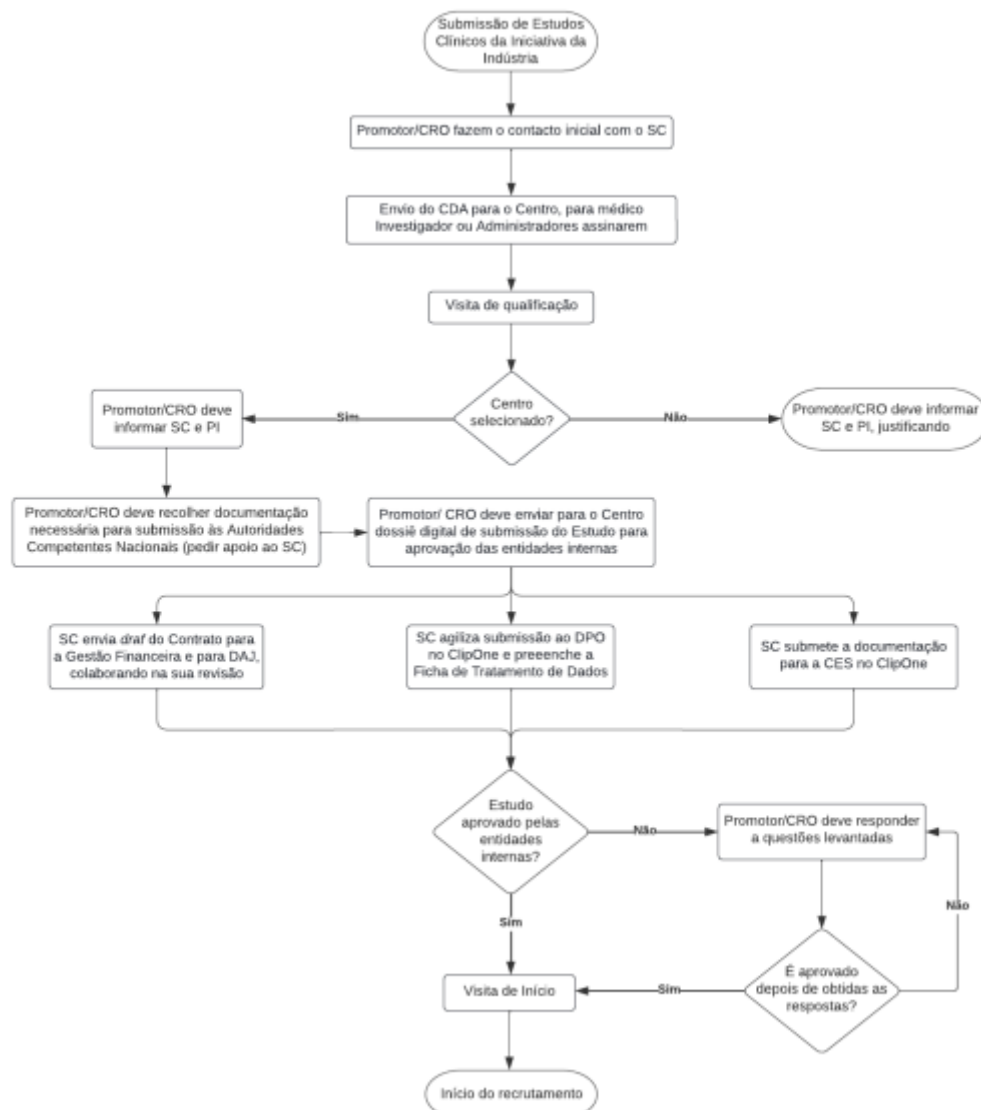


Figura 8: Fluxograma do processo de submissão de Estudos Clínicos da Iniciativa da Indústria unidades CUF (adaptado de um SOP interno do Grupo CUF).

Legenda: CRO – Contract Research Organization; SC – Study Coordinator (Coordenador de Estudos); CDA – Confidential Disclosure Agreement; PI – Investigador Principal; DAJ – Departamento de Assessoria Jurídica

6.4 Abertura do recrutamento, identificação de Participantes, *Screening*, *Baseline*/Randomização

Nesta fase, as equipas de investigação encontram-se prontas para iniciar o recrutamento de participantes. Os Médicos-Investigadores, em conformidade com o Protocolo e os critérios de inclusão e exclusão, dão início ao recrutamento, identificando potenciais participantes que satisfaçam os critérios de elegibilidade. A monitorização desta etapa é realizada através de contacto direto com o Monitor ou mediante o preenchimento de um formulário de pré-seleção (*pre-screening log*) disponibilizado pelo Promotor onde estão enumerados os participantes que podem ser elegíveis com base nos critérios de seleção aplicáveis. O período para esta identificação varia de acordo com o estudo e é determinado pelo Promotor, sendo essas datas lembradas durante a SIV, tanto para a introdução do primeiro doente como para alcançar o número de participantes que o centro se comprometeu a incluir na fase de qualificação. O cumprimento do número de participantes a recrutar é um indicador essencial avaliado pelo promotor para o centro, existindo alguns incentivos para motivar o Centro, como é o caso da designação de *Top Recruiter*. O Coordenador de Estudos assiste o IP e os investigadores nesse processo, auxiliando na identificação e verificação da elegibilidade dos participantes. As estratégias de recrutamento divergem entre os centros, sendo uma delas a pré-seleção de pacientes através de dados disponíveis nos Meios Complementares de Diagnóstico (MCDTs), como análises laboratoriais e radiografias. Por exemplo, no Ensaio Clínico *Core-2*, onde um dos critérios de elegibilidade baseia-se num valor laboratorial específico, foi consultada a base de dados da CUF para identificar possíveis pacientes elegíveis. O IP geralmente lidera essa busca, mas o Coordenador também pode colaborar, como ocorreu neste estudo. Esta abordagem inicial é vantajosa não apenas para o Centro, mas também para o doente. Para o Centro, esta análise preliminar dos Critérios de Elegibilidade permite a redução de possíveis *Screen Failures* (SF), não prejudicando subsequentemente as estatísticas do Centro. Para o doente, também há benefícios, uma vez que não é necessário submeter o doente a procedimentos adicionais para depois verificar que não é elegível.

O recrutamento de participantes nas unidades hospitalares da CUF ocorre de várias formas, incluindo consultas de rotina, acompanhamento de pacientes em outras instituições pelo investigador, referência por parte de outras unidades médicas e divulgação de estudos existentes e, por exemplo, casos clínicos em reuniões multidisciplinares.

Após a identificação de potenciais participantes, inicia-se o processo de admissão num estudo clínico através do Consentimento Informado (CI). Este documento atesta a vontade livre e voluntária do indivíduo em participar no estudo, explicando todos os procedimentos necessários e definindo os direitos do participante. Nenhum procedimento relacionado ao estudo pode ser realizado sem a assinatura deste documento. Na presença do Investigador e, se necessário, do Coordenador de Estudos, o CI é entregue ao participante e, se aplicável, ao seu representante legal. É responsabilidade do investigador explicar detalhadamente o estudo ao potencial participante, permitindo que este leia o CI com calma para tomar uma decisão ponderada. Após a leitura do documento, o participante recebe explicações e esclarecimentos do Investigador sobre o estudo, bem como os seus procedimentos, direitos e a possibilidade de retirada do consentimento a qualquer momento.

Após esta abordagem inicial, existem três cenários possíveis: o participante concorda imediatamente e assina o consentimento; precisa de tempo para refletir e discutir com familiares e amigos antes de decidir; ou decide não participar. Caso concorde após o período de reflexão, o participante assina o consentimento, seguindo o processo anterior. Se decidir não participar, o processo termina. A assinatura destes documentos é o primeiro passo necessário antes do participante entrar na fase de triagem do estudo. Assim, o participante e o IP assinam dois exemplares do CI, ficando um no Centro no dossiê do doente (*Patient Binder*) e outro para o participante, para que possa consultá-lo a qualquer momento.

Ao longo do estudo, podem surgir alterações significativas no protocolo que afetem a segurança e o bem-estar dos participantes, requerendo uma nova versão do CI. Nessas circunstâncias, é necessário obter o re-consentimento por escrito do participante. Dessa

forma, quando o participante retorna ao Centro para procedimentos subsequentes, este deve assinar novamente o documento, confirmando o seu consentimento às alterações implementadas.

Após a assinatura do CI, dá-se início à fase de *Screening*. Nesta etapa, são realizados os procedimentos delineados no protocolo para validar a elegibilidade do Participante. Esta verificação de elegibilidade pode estender a fase de *Screening* para além de uma simples Visita, uma vez que pode exigir a realização de diversos testes e procedimentos mais detalhados. Tanto a duração deste período como os procedimentos a serem realizados estão minuciosamente descritos no *Schedule of Activities* que acompanha o protocolo, um anexo que se revela uma ferramenta de consulta de excelência ao longo do Estudo. Se os procedimentos não forem efetuados no momento adequado ou se algum dos critérios de elegibilidade não for satisfeito, o participante é considerado um *Screen Failure*. Portanto, devido ao curto espaço de tempo para a realização de todos os procedimentos, é essencial uma organização metódica por parte da equipa de Coordenação para assegurar a brevidade de todos os processos. Para tal, é necessário atribuir um número ao participante, cujo número pode ser obtido de duas maneiras: através do sistema *IXRS* ou *IWRS*, após a introdução de alguns dados do participante, ou por atribuição de um número sequencial. É neste exato momento que o participante passa a ser identificado por um número de *screening*, adquirindo assim um *Subject Number*. Esta plataforma também serve para a randomização dos Participantes, atribuição e dispensa de medicação e até mesmo para a descontinuação dos Participantes, se necessário.

A confirmação de que o *Screening* foi realizado com sucesso é através da receção de um email, que o Coordenador deverá imprimir e arquivar no *Patient Binder* sendo alvo, posteriormente, de monitorização.

Após a obtenção de todos os resultados dos exames e análises, o IP e o coordenador, com o auxílio da *checklist* dos critérios de elegibilidade específicos do estudo, fornecida pelo Promotor ou elaborada pela equipa de Coordenação, confirmam a elegibilidade do Participante. Além dessa verificação, em alguns estudos, uma equipa do Promotor também pode confirmar a elegibilidade do participante. Se o participante atender a todos os critérios,

avancará para a fase de tratamento. Contudo, se o participante não cumprir algum critério de inclusão e/ou apresentar um ou mais critérios de exclusão, é considerado um *Screen Failure*. Em certos estudos, existe a possibilidade de realizar um re-screening, no qual um indivíduo anteriormente considerado como *SF* pode repetir todo o processo. Se, neste momento, cumprir todos os critérios de inclusão, poderá ser admitido no estudo. Caso contrário, será permanentemente excluído do estudo.

Aquando da inserção de um Participante no Estudo e para se identificar a taxa de recrutamento do Centro, existe um documento, muitas vezes de requisito obrigatório do Promotor, chamado *Screening Log*. Lá devem ser registados todos os participantes recrutados. Este documento é particularmente útil para rastrear o porquê de os indivíduos não serem elegíveis para o devido Estudo. Assim, permite a fácil identificação dos critérios específicos que podem estar a impactar negativamente o recrutamento dos participantes [16].

A próxima visita agendada é a Visita de *Baseline* / Randomização, na qual o participante será atribuído, como o próprio nome sugere, aleatoriamente a um dos braços de tratamento. Se houver mais do que um braço de tratamento, a aleatorização do participante num dos braços é realizada através da plataforma IxRS. Tal como acontece no *Screening*, após o registo, é emitido um comprovativo do resultado, que deve ser posteriormente arquivado no *Patient Binder* do Participante. No caso da intervenção ser medicamentosa, os serviços Farmacêuticos também recebem o comprovativo por email, indicando o número do *kit* que deverá ser dispensado ao Participante. Este procedimento repetir-se-á em todas as Visitas que exijam dispensa de medicação.

Na tabela 12 encontra-se as atividades executadas pelo coordenador nesta fase inicial de abertura do recrutamento, *screening* e *baseline*.

Tabela 12: Atividades de um coordenador de estudos na fase de abertura do recrutamento, identificação de Participantes, *Screening*, *Baseline*/Randomização.

Atividades desempenhadas
Busca de participantes em bases de dados da CUF; Elaboração de documentos chave, como folha com os critérios de inclusão e exclusão, folhas de enfermagem, entre outros; Agendamento da visita de screening bem como dos procedimentos intrínsecos à visita; Inserção de informação no Sistema IWRS; Randomização do Participante; Impressão da folha comprovativa de screening e randomização e o seu arquivo no Patient Binder do Participante.

Legenda: IWRS - *Interactive Web Response System*

Dependendo do tipo de estudo, os Estudos podem ser:

- Open label: Estudo em que tanto os Participantes como os Médicos têm conhecimento do tratamento atribuído [34].
- Single blind: Estudo em que apenas o Médico- Investigador está ciente da alocação do Participante [35].
- Double blind: Estudo em que nem os Participantes nem o Médico está ciente da alocação dos Participantes [35].
- Triple blind: Estudo em que nem os Participantes, nem os Médicos, nem a Equipa de Investigação, nem quem realiza a análise estatística sabe o tratamento em que os Participantes estão alocados [36].

Na figura 9 encontra-se uma figura ilustrativa dos tipos de *blinding* que um estudo pode possuir.

Nos ensaios oncológicos, é comum ocultar o braço de tratamento tanto para o Participante quanto para a Equipa de Investigação, com exceção de alguns membros delegados da farmácia. Quando se trata da preparação da medicação, os farmacêuticos delegados para essa tarefa precisam estar cientes do tratamento específico a ser preparado, pelo que não há ocultação para estes.

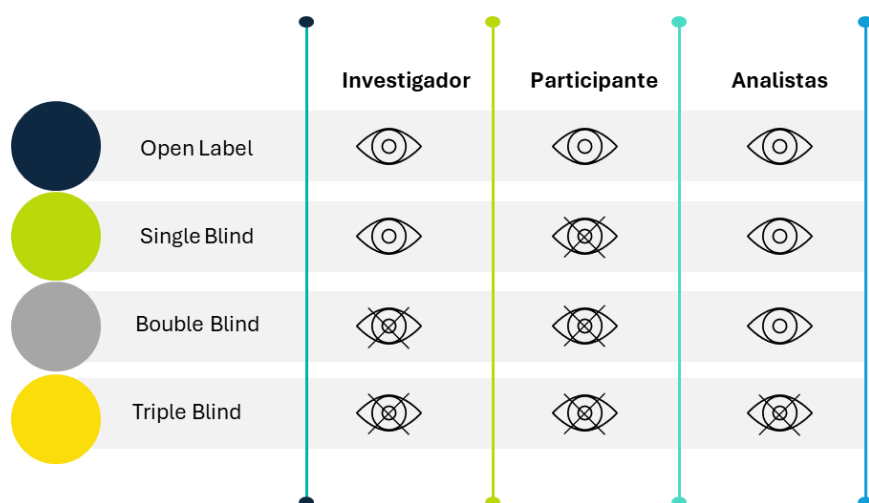


Figura 9: Diferentes tipos de *blinding*.

6.5 Fase de Acompanhamento dos Participantes

A fase de Acompanhamento sucede a fase de randomização de qualquer Participante num Ensaio Clínico e é, naturalmente, mais longa devido às várias atividades que devem ser executadas tendo em conta o Protocolo. De acordo com as janelas temporais delineadas no Protocolo, é necessário realizar a marcação de visitas. Mais uma vez, a equipa de Coordenação assume aqui um grande papel, onde tem de planear e organizar tudo da melhor forma de maneira a não haver desvios ao Protocolo. Nas unidades CUF, para um agendamento correto das visitas e exames a realizar, é usada uma *Patient Visits Calculator*, documento personalizável para cada estudo e fundamental uma vez que é logo calculado automaticamente a janela temporal em que a visita pode ser realizada, otimizando assim os procedimentos e minimizando a ocorrência de desvios. Lá é apresentada a margem mínima e máxima em que a visita tem de ser realizada. Este documento, pode também ser fornecido inicialmente pelo Promotor. No entanto, na maioria dos estudos acompanhados a mesma não era fornecida e por isso foi criada pela equipa de coordenação.

O acompanhamento das visitas dos Participantes dos Ensaios Clínicos não é meramente o período de consulta ou tratamento. Existe toda uma preparação antes, durante e após a visita que é transversal a todas as visitas, inclusive a Visita de *Screening* e de

Randomização, tal como representado na Figura 10. Esta parte de acompanhamento dos Participantes é especialmente desafiante pela complexidade intrínseca a cada visita e pela agilização de toda a equipa necessária para o decorrer da visita, necessitando uma excelente articulação entre os serviços e o Coordenador de Estudos Clínicos. Para além disso, cada visita tem características específicas com a necessidade de realização de análises, exames, questionários, entre outros. Por isso, mais uma vez, o Coordenador tem de conseguir articular muito bem para que o Participante tenha de se deslocar o mínimo de vezes ao centro, mas de modo a conseguir cumprir todas as especificidades no tempo certo, e por isso, tem de garantir que aquando da visita do Participante ao Centro já esteja tudo devidamente agendado e articulado com os serviços.

Nas unidades CUF, é imperativo que cada participante de um Estudo esteja vinculado a uma Entidade Financeira Responsável (EFR). Esta EFR é estabelecida com o apoio do Departamento Financeiro de Estudos Clínicos e é específica para cada Promotor. Quando se agenda uma visita ou qualquer outra ação relacionada com um Estudo Clínico, essa marcação é associada à EFR do Promotor do Estudo. Isto permite que as despesas sejam faturadas ao Promotor, evitando custos para o participante. O Coordenador deve ter especial atenção a este pormenor ao agendar uma consulta. Importa também salientar que a realização dos exames só é possível com a existência de uma prescrição solicitada pelo investigador.

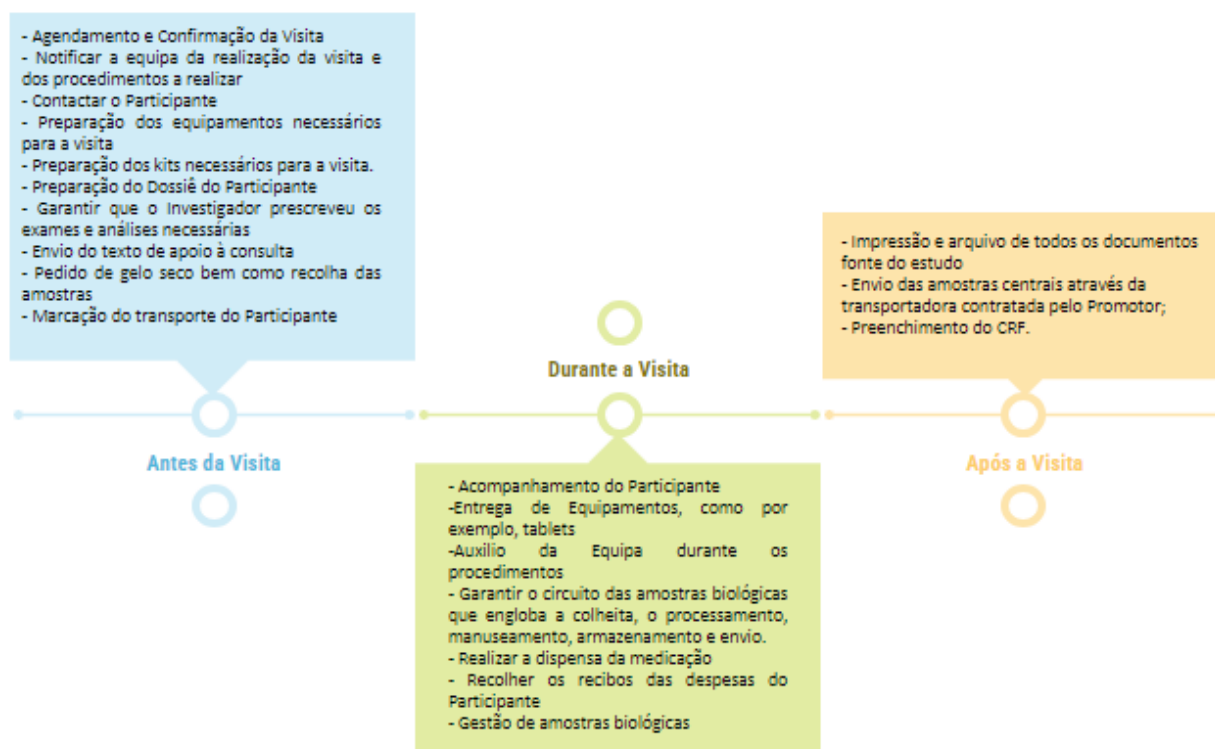


Figura 10: Atividades realizadas pelo coordenador antes, durante e após a visita.

Antes da Visita do Participante

Os procedimentos a serem realizados variam de visita para visita e de Estudo para Estudo. No entanto, o rigor na preparação de cada visita deve ser consistentemente elevado. A preparação da visita é geralmente efetuada nos dias que antecedem a sua realização. Contudo, não há impedimentos para que seja feita no próprio dia. No entanto, no HTJO, sempre que possível, a preparação é efetuada nos dias anteriores à visita. Assim, em primeiro lugar, o Coordenador confirma a marcação de todos os procedimentos necessários de acordo com o protocolo e assegura-se de que toda a Equipa de Investigação está ciente da realização da Visita.

Primeiramente é necessário relembrar o Participante da sua vinda ao Centro bem como de todas as condicionantes que precisa de ter em conta, como por exemplo, a sua vinda em jejum para a realização de análises. Para além do contacto com o doente, é necessário relembrar, também, a Equipa para que todos estejam a par dos procedimentos que o Participante tem de realizar. No decorrer do Estágio, esta notificação era realizada pela

inserção da visita no Calendário partilhado com toda a equipa acompanhado de um email com os procedimentos a realizar.

Caso o protocolo preveja a realização de MCDTs, o Coordenador tem de garantir que o investigador prescreveu os exames e análises necessários, uma vez que sem este, não é possível a realização dos mesmos. Caso por algum lapso, esta prescrição não exista, e caso o Investigador Principal não esteja disponível para o passar, é possível pedir-se a algum Sub-I do Estudo para o fazer.

Para a realização da Visita propriamente dita, o Coordenador prepara o Dossiê do Participante, assegurando que tem todas as folhas necessárias para a visita, tais como, folha de enfermagem (para o caso de serem medidos sinais vitais, recolha de análises locais ou centrais, dados relativos ao tratamento, como a hora da toma da medicação, entre outros), sendo necessário completar os cabeçalhos com a visita a que pertence, a data da visita e o número de identificação do Participante com o intuito de poupar tempo no dia da visita. É nesta altura que o Coordenador envia o texto de apoio à consulta ao IP, enviado, normalmente, via email, caso o IP assim o permita, para este fazer um preenchimento mais completo do diário clínico do doente. Neste texto de apoio, é importante relembrar a necessidade de registar os eventos adversos ocorridos e o término dos previamente identificados, bem como a medicação concomitante de cada Participante, para além de toda a informação necessária à Visita.

De acordo com o que consta protocolado, existem estudos que necessitam do preenchimento de questionários. Este preenchimento, usualmente é feito através do fornecimento de tablets e, portanto, antes da visita é preciso averiguar se os mesmos estão em condições e com bateria. Para além disso, é necessária a preparação dos *kits* necessários para a visita. Antes da colheita das análises, todos os tubos têm de estar identificados com o número do Participante para evitar extravios. Para além disso, o Coordenador, deve ter em atenção a validade dos *kits*, e em caso de estes se encontrarem expirados, tem de proceder à destruição dos mesmos, atualizando depois o documento Gestão de Kits (procedimento interno no HCTO), para se manter sempre atualizado e para ser mais fácil perceber quando é que, junto do Promotor, têm de ser enviados mais *kits*. Para além do preenchimento dos tubos, dentro do *kit* vem também uma requisição com

alguns pontos por completar, como a data e hora da recolha do material biológico, quem é a pessoa que está a completar o formulário bem como o seu contacto telefónico, entre outros.

No HTJO, o processamento das amostras é feito pelo SC, pelo que antes da Visita é aconselhável averiguar como é realizado o processamento, para no dia da Visita já ter tudo devidamente preparado para a sua realização, indicações essas que constam no Manual de Laboratório disponibilizado pelo Promotor. Para além disso, tem de averiguar como é realizado envio das amostras biológicas. Numa situação em que se verifique a necessidade de enviar amostras congeladas, o Coordenador tem a responsabilidade de fazer o pedido de entrega de gelo seco no Centro para posterior envio das amostras biológicas. Este pedido tem de ser feito com pelo menos 48h de antecedência. Por sua vez, as amostras que seguem a temperatura ambiente, pode ser agendado a recolha e o transporte no próprio dia da Visita. Para além disso, durante o Estágio, para o Estudo *Core-2*, mesmo as amostras que seguiam a temperatura ambiente, era necessária a preparação da caixa já previamente enviada pelo Promotor, tendo de se montar 24 horas antes da utilização, tudo procedimentos que têm de ser acautelados para a minimização de desvios.

Durante a Visita do Participante

Após a chegada do Participante, é da responsabilidade do Coordenador o acompanhamento do doente no Centro. Por norma, os Participantes quando chegam ou informam o Coordenador da sua chegada, ou dirigem-se ao serviço autonomamente, retirando uma senha que confirma a sua presença.

Durante a Visita, realizam-se os procedimentos protocolados, e na maioria dos estudos do HTJO, o circuito do doente passa por chegar e fazer análises, seguindo da consulta e depois de se verificarem os requisitos para o tratamento, o Participante realiza então o tratamento. Claro está que isto não é completamente linear, existindo Visitas que é necessário a realização de outros exames, tendo de passar também pelo Serviço de Imagiologia, por exemplo.

Em caso de necessidade de preenchimento de questionários, é necessário entregar o *tablet* ao doente que preencherá, idealmente, sozinho. No entanto, e para uma questão de erro



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

do equipamento, por exemplo, é aconselhável a presença do Coordenador para o auxiliar em caso de necessidade. Os questionários não são todos preenchidos em *tablet*, também há a possibilidade do seu preenchimento através de *smartphones* ou em formato de papel, no entanto, todos os estudos acompanhados no HTJO que requereram o preenchimento de questionários foi sempre através do *tablet* disponibilizado pelo Promotor. Neste momento, quando há um contacto entre o Coordenador e o Participante, é uma boa altura para recolha das despesas para o Coordenador proceder ao reembolso das mesmas ao Participante.

Caso seja oportuno tanto para o Médico como para o Participante, por vezes é necessária a presença do Coordenador durante a Consulta. No HTJO, por norma, o Coordenador não assiste às consultas, também para preservar a relação entre Médico e o Participante. No entanto, encontra-se disponível caso seja necessária a sua intervenção.

Após o Investigador verificar que não ocorreram *AEs* ou *SAEs* que possam levar à interrupção do tratamento, este pode requisitar a dispensa da nova medicação ao Coordenador de Estudos. Tal como anteriormente referido, a dispensa da medicação é realizada através do sistema IWRS, depois de confirmar diferentes questões referentes ao Participante, pedindo muitas vezes para completar com o peso atual do Participante. Desta forma, são atribuídos *kits* numerados (confirmados numa requisição que o Sistema emite) para serem dispensados pelo Farmacêutico delegado que serão posteriormente entregues ao Participante ou à Equipa responsável pela administração do fármaco.

Por fim, o Coordenador deve garantir o circuito das amostras biológicas que engloba a colheita, o processamento, manuseamento, armazenamento e envio. No HTJO, o processamento das amostras centrais são efetuados pelo Coordenador, pelo que, deve efetuar o processamento de acordo com as indicações contidas no Manual de Laboratório antes do seu envio.

Após a Visita do Participante

Após a realização da visita, o trabalho do Coordenador ainda não termina, definitivamente. Após a Visita ainda existem tarefas que têm de ser efetuadas tais como o preenchimento

do CRF, a impressão de todos os documentos fonte e o seu arquivo no *Patient Binder* e envio das amostras centrais, quando aplicável.

Relativamente ao preenchimento do CRF, esta é uma questão fulcral a ter em conta após a realização da Visita do Participante, pois quanto mais rápido for o seu preenchimento, melhores serão as métricas do Centro. Tendo em conta que esta foi uma das atividades mais desenvolvidas ao longo do Estágio, o preenchimento do CRF vai ser, posteriormente, referido neste relatório.

Ainda no dia da Visita, se possível, o Coordenador faz a impressão de todos os documentos fonte do estudo, nomeadamente, as análises locais (se aplicável), o diário clínico disponibilizado na Glintt, prescrições de exames ou análises a decorrer na próxima Visita, resultado de exames, entre outros. Acontece que muitas vezes os resultados não saem no próprio dia, pelo que é expectável que quando estes saíam, o Coordenador os archive no *Patient Binder*.

Para além disso, após a Visita e após o processamento, em caso de necessidade, é necessário realizar o envio das amostras para o Laboratório Central através da transportadora contratada pelo Promotor. Este transporte das amostras pode acontecer à temperatura ambiente ou congeladas. No primeiro cenário, procura-se que sejam recolhidas pela transportadora no próprio dia da visita ou, o mais tardar, no dia seguinte. No segundo cenário, as amostras ficam armazenadas no laboratório local do centro (laboratório de Patologia Clínica da CUF) na arca congeladora, até que a transportadora as recolha em gelo seco.

Para além destas tarefas, um coordenador no seu dia a dia tem de ir realizando outras tarefas que serão explicadas detalhadamente de seguida, como é o caso da gestão de *kits*, introdução de dados em CRF entre outras.

Gestão de kits

Conforme mencionado anteriormente, sempre que o Estudo envolva a recolha de amostras biológicas para envio a um Laboratório Central, o Promotor fornece *kits* específicos que devem ser utilizados no momento da colheita. Estes *kits* incluem tubos, frascos ou outros materiais necessários para o transporte das amostras biológicas. À chegada dos *kits* ao

centro, o Coordenador deve proceder à sua verificação, confirmando o conteúdo com a carta de porte. Para uma gestão mais eficiente dos *kits*, no HTJO utiliza-se uma folha de cálculo interna, denominada Gestão de *Kits*, onde se regista a conformidade entre os *kits* existentes no centro e os recebidos recentemente. Desta forma, facilita-se a monitorização e a verificação da necessidade de reabastecimento do *stock*.

O pedido de reposição de *stock* pode ser efetuado de duas maneiras, dependendo do laboratório: o Coordenador pode aceder à plataforma do Laboratório Central com as suas credenciais e solicitar o reabastecimento, ou preencher um formulário em papel para posterior digitalização e envio. Esta gestão e os pedidos devem ser realizados atempadamente, de modo a evitar constrangimentos e a falta de *kits* no dia da Visita.

Todos os materiais utilizados devem estar dentro do prazo de validade indicado na embalagem do *kit*. Quando esse prazo é ultrapassado, o mesmo deve ser destruído. Esta tarefa é da responsabilidade do Coordenador, que descarta o material conforme o tipo de resíduo e, sempre que possível, conserva os itens que possam ser reutilizados, como as pipetas descartáveis usadas no processamento das amostras. Este procedimento é realizado repetidamente ao longo do Estudo, exigindo uma organização rigorosa por parte do Centro.

Introdução de dados em CRF e resolução de *queries*

Os *CRFs*, sejam eles eletrónicos ou em papel, servem como a base de dados central, onde toda a informação recolhida ao longo do Estudo é registada. Nos estudos conduzidos no HTJO, todos os *CRFs* foram preenchidos no formato eletrónico (*eCRFs*). Mais uma vez, cabe ao Coordenador o preenchimento do mesmo, no entanto, é da responsabilidade do Investigador assinar eletronicamente cada página do *CRF*, a fim de validar a informação ali contida. Todos os dados inseridos são sujeitos à análise pelo Monitor e pelas Equipas de Gestão de Dados do Promotor, sendo que a introdução correta dos dados contribui para a redução de *queries*. Estas surgem em caso de discrepâncias nos dados inseridos, falta de



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

informação ou informação incorreta. O CRF mais comumente utilizado pelos Promotores do Estudo é o *iMedidata*, o qual foi amplamente abordado durante o Estágio.

Os dados inseridos no *CRF* têm origem nos documentos fonte do Estudo, que incluem o processo clínico do paciente, registos de enfermagem, análises laboratoriais, resultados de exames, entre outros. O prazo para a introdução dos dados necessários varia de Promotor para Promotor, mas geralmente é estabelecido em cinco dias úteis. A própria plataforma regista o tempo decorrido desde a abertura das *queries* até à sua resolução, enviando mensalmente relatórios de desempenho do Centro para o Promotor. O tempo de introdução dos dados no *CRF* pode servir como um indicador de desempenho do Centro, sendo desejável um preenchimento mais célere para otimizar o processo.

Durante o preenchimento do CRF, é possível que haja falta de informações não presentes nos documentos fonte. Nestes casos, o Coordenador solicita a assistência do Investigador e procede à adição da informação em falta por meio de uma adenda ao processo. Durante esse processo, podem ser geradas *queries* automáticas ou levantadas *queries* quando o CRF é revisto pelo Monitor ou pelo Gestor de Dados. A resposta às *queries* deve ser dada com a maior brevidade possível, e o Coordenador deve verificar regularmente os CRF dos Estudos para investigar as *queries* pendentes, mesmo quando são notificados por e-mail sobre *queries* em aberto.

Durante o período de Estágio, foi possível introduzir dados nos CRF e responder à maioria das *queries* nos Estudos acompanhados.

Notificação de Eventos Adversos (*Adverse Events*, AEs) e Eventos Adversos Sérios (*Serious Adverse Events*, SAEs)

Para assegurar a segurança do Participante ao longo de todo o Estudo, é fundamental o reporte de eventos adversos. Assim, desde o início do Estudo, incentiva-se o Participante a comunicar à Equipa de Investigação qualquer evento ou alteração no seu estado de saúde. Este reporte pode ser feito durante qualquer visita do Participante ao Centro ou através de contacto telefónico, caso a situação o justifique.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

De acordo com o Regulamento nº 536/2014, um acontecimento adverso é “qualquer manifestação nociva registada num sujeito do ensaio a quem foi administrado um medicamento e que não tem necessariamente uma relação causal com esse tratamento” [20]. Deste forma, a monitorização de eventos deve ser realizada por toda a Equipa de Investigação que os deve reportar o mais prontamente possível. Cabe ao Investigador assegurar que todos os AEs são identificados, classificados de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* e reportados de acordo com os prazos regulamentares definidos. Após a sua identificação, o Investigador deve deixar reportado em diário clínico a data de início, de fim (caso exista), a causalidade (se está ou não relacionado com os procedimentos do estudo) e a sua gravidade (ligeiro, moderado ou grave).

No caso do evento adverso ser considerado grave, entra na gama dos SAEs, sendo as medidas a adotar mais rígidas. Como descrito novamente no Regulamento, acontecimento adverso grave é “qualquer manifestação nociva que, independentemente da dose administrada, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, resulte em deficiência ou incapacidade persistente ou significativa, resulte numa anomalia ou numa malformação congénitas, ponha em perigo a vida ou provoque a morte”. O reporte de SAEs tem de ser feita obrigatoriamente no prazo máximo de 24h após o Investigador ter tomado conhecimento da ocorrência. Tal como os AEs, os SAEs também têm de ficar registados em documento fonte para posterior reporte com todas as informações disponíveis de modo a existir um número reduzido de lacunas no preenchimento do formulário de reporte de SAEs.

Reembolso de despesas aos Participantes

De acordo com a Lei da Investigação Clínica, todas as despesas decorrentes da participação de um indivíduo num Estudo devem ser reembolsadas ao próprio. Existem dois tipos de despesas: diretas e indiretas. As despesas diretas referem-se aos procedimentos do próprio estudo, enquanto as indiretas abrangem os custos de deslocação do Participante ao Centro de Ensaio, alimentação ou perdas salariais. No momento da assinatura do



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Consentimento Informado, são especificados os custos que serão reembolsados ao Participante pelo Promotor, em virtude da sua participação no Estudo.

Relativamente às despesas indiretas, para que seja possível o reembolso ao Participante, é necessário que este entregue as respetivas faturas ao Coordenador. Após a entrega das faturas, o Coordenador deve anonimizar todos os dados do Participante, de modo a garantir a sua privacidade, e enviá-las ao Promotor para validação das despesas enviadas. Este envio pode ser realizado através do Monitor ou de uma plataforma digital própria para o efeito.

Quando o processo é intermediado pelo Monitor, após a receção e anonimização das faturas, no HTJO procede-se ao preenchimento de uma folha de cálculo interna, intitulada "Despesas dos Participantes". Nesta folha, são registados o valor da despesa, o tipo de despesa, a data de receção da fatura e a data de envio ao Monitor. Por fim, envia-se um e-mail ao Monitor, contendo a digitalização das faturas anonimizadas, a soma do valor das despesas apresentadas e uma captura de ecrã da tabela preenchida.

Se as faturas forem validadas pelo Promotor, este enviará um documento ao Centro com o valor a pagar, uma vez que o pagamento não pode ser efetuado diretamente pelo Promotor ao Participante. O Departamento Financeiro dos Estudos Clínicos das unidades CUF emitirá uma fatura ao Promotor com a quantia estipulada. Esta fatura é então enviada ao Coordenador, que, juntamente com a informação bancária do Participante, encaminha os dados para o Departamento Financeiro do Centro. Após o Promotor efetuar o pagamento ao Centro, o Departamento Financeiro articula o reembolso das despesas ao Participante. Relativamente às despesas diretas, ou seja, aquelas relacionadas com os procedimentos do Estudo, este é um processo faseado e contínuo. Nos ensaios clínicos realizados na unidade CUF, compete ao Departamento Financeiro da Academia CUF a análise de todos os procedimentos efetuados no âmbito do ensaio. A criação de uma entidade individual para cada ensaio foi a solução interna encontrada para simplificar a verificação dos procedimentos realizados durante um ensaio clínico. Desta forma, todas as consultas e MCDTs são faturadas, de acordo com o ensaio clínico, ao respetivo Promotor. Neste



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

processo, o Coordenador auxilia o Departamento Financeiro, prestando esclarecimentos sempre que surgem dúvidas relativas à concretização de certos procedimentos.

Acompanhamento das Visitas de monitorização

Para garantir o cumprimento do protocolo, das Boas Práticas Clínicas (BPC), e da legislação e regulamentação em vigor, o Monitor desempenha um papel crucial na condução de um Ensaio Clínico. O Monitor, representante do Promotor ou da CRO contratada, atua como os "olhos" do Promotor no Centro, comunicando-lhe toda a informação relativa ao que é monitorizado.

Para além das SQV e da SIV previamente mencionadas, o monitor realiza várias Visitas de Monitorização (*Monitoring Visits - MOVs*), que podem ser presenciais ou remotas, conforme definido no Plano de Monitorização apresentado durante a realização SIV.

As MOVs são agendadas diretamente com a entidade a ser monitorizada, seja o Coordenador, os Serviços Farmacêuticos, os Investigadores ou a Restante Equipa. Para garantir a preparação adequada para a monitorização, o Coordenador deve assegurar que todos os assuntos pendentes resultantes da MOV anterior ou decorrentes da atividade do Centro foram resolvidos antes da chegada do monitor. Além disso, é fundamental que o CRF esteja atualizado e que todas as *queries* tenham sido resolvidas.

Dado que o Monitor não tem acesso aos dados dos Participantes, a presença do Coordenador é crucial para permitir a verificação dos documentos arquivados nos dossiês dos Participantes e nos *ISFs*. No HTJO, é necessário reservar uma sala para a realização desta Visita, garantindo assim todas as condições necessárias para a execução das tarefas do Monitor. Durante esta Visita, o Monitor verifica se tudo está a decorrer conforme o previsto e esclarece eventuais dúvidas que possam surgir. Além disso, compara as informações contidas nos documentos fonte com aquelas introduzidas no CRF e verifica se existem eventuais discrepâncias. O Monitor verifica também se os AEs e os SAEs estão devidamente reportados.

Quando as Visitas de Monitorização incluem os Serviços Farmacêuticos, a farmácia disponibiliza toda a informação necessária e solicitada pelo Promotor, como comprovativos emitidos pelo IWRS e registos de temperatura dos locais de armazenamento da medicação, entre outros. Esta documentação encontra-se arquivada no *Pharmacy File*, sendo da responsabilidade do Farmacêutico designado para o Estudo mantê-lo organizado e atualizado.

Após cada Visita de Monitorização, o Monitor reúne-se com o Coordenador para informar sobre as descobertas, o que foi resolvido e o que ainda está pendente de resolução. Além disso, fornece apoio na resposta a quaisquer *queries* que ainda estejam por ser respondidas. Posteriormente, envia uma Carta de *Follow-Up*, que resume todos os assuntos discutidos durante a Visita, bem como as questões pendentes que surgiram durante a MOV. Com esta carta, o Coordenador deve resolver todos os pendentes para garantir que na próxima Visita de Monitorização estes estejam esclarecidos, deixando arquivado no ISF.

6.6 Visita de Encerramento

A visita de encerramento marca o final dos procedimentos do Estudo no Centro e o arquivo de toda a documentação do ensaio clínico. Esta visita pode ocorrer por vários motivos e não implica necessariamente o encerramento do Estudo a nível global. Esses motivos podem incluir o término do Estudo conforme indicado pelo Protocolo, o término do Estudo por decisão do Promotor após uma análise interina que revele a falta de eficácia ou segurança do Medicamento Experimental, a não conclusão do recrutamento por parte do Centro, ou ainda o término do Estudo por decisão das Autoridades Competentes [37].

Estas visitas são marcadas entre o Monitor e a Equipa de Investigação após notificação do Promotor e envolvem todos os membros da equipe, incluindo Investigadores, Coordenadores, Enfermeiros, Técnicos, Farmacêuticos e outros profissionais envolvidos. Neste sentido, mais uma vez, cabe ao Coordenador coordenar a disponibilidade de todos os envolvidos para agendar uma data adequada.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

O Promotor envia a carta de encerramento do Estudo, juntamente com um CD contendo todos os dados do CRF e os selos a serem aplicados nas caixas que serão arquivadas. Para que esta visita possa ocorrer, é necessário que os Serviços Financeiros confirmem que todos os pagamentos foram efetuados e que o Investigador Principal, em conjunto com o Coordenador de Estudos, valide toda a documentação do ensaio clínico.

O Coordenador desempenha um papel crucial nesta fase final do Estudo, sendo responsável pela recolha de todas as assinaturas em falta, reconciliação dos pagamentos, devolução do material ao Promotor e arquivamento da informação do Ensaio Clínico dentro do prazo estabelecido pelo Promotor. Até à data da Visita de Encerramento, o Coordenador deve garantir que todas as *queries* e outros assuntos pendentes estejam resolvidos. Toda a informação arquivada deve estar devidamente organizada e acessível para futuras consultas de dados ou em caso de auditorias e inspeções.

Durante o tempo de Estágio decorrido, não foram acompanhadas nenhuma Visita de Encerramento, pelo que não serão contempladas essas tarefas no presente Relatório.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Discussão

O presente relatório retrata as atividades decorridas naquele que foi o Estágio Curricular final do MEGIC. As atividades aqui descritas foram realizadas na CUF Tejo.

Inicialmente, de acordo com o que se encontrava contratualizado, requeria o cumprimento de 520 horas obrigatórias, no entanto acabaram por ser 539,30 horas de contacto direto com as atividades propostas, neste caso em Coordenação de Ensaios Clínicos.

De acordo com o plano de Estágio inicialmente definido entre a Entidade acolhedora e a Orientadora, a aluna cumpriu todas as atividades descritas, excepto o acompanhamento de Visitas de Encerramento, uma vez que durante o tempo de Estágio não foi efetuada nenhuma Visita deste tipo, sendo uma apreciação e um balanço final muito positivos.

Este balanço positivo deve-se também ao facto de se ter a oportunidade de passar dos conteúdos teóricos consolidados durante o Mestrado, para a prática dando-nos autonomia e espaço de crescimento pessoal e profissional.

O Hospital CUF Tejo, sendo um centro que iniciou recentemente as suas atividades no âmbito dos ensaios clínicos, encontra-se numa fase inicial de desenvolvimento. Embora o número de estudos acompanhados até ao momento tenha sido limitado, conforme descrito ao longo deste relatório, foi possível realizar com sucesso todas as atividades propostas. Adicionalmente, uma das principais oportunidades de melhoria identificadas durante o estágio foi a necessidade de aprimorar a comunicação entre as equipas, um desafio natural decorrente do crescimento do centro. Com o aumento do número de ensaios clínicos e a consolidação e crescimento dos intervenientes, é esperado que a comunicação interna se torne mais eficiente, contribuindo para uma melhor coordenação e gestão dos futuros estudos.

A maior parte dos estudos do centro foram na área Oncológica, e o seu contacto aprofundado permitiu a expansão de conhecimento neste ramo. Para além disso, o contacto diário com diferentes intervenientes, desde os Participantes até à Equipa de Investigação, assim como a interação com *vendors* e Promotores, foi crucial para o desenvolvimento das capacidades interpessoais e de comunicação da aluna. Essas interações permitiram-me



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

adaptar o discurso a diferentes públicos, desde participantes dos ensaios até profissionais técnicos, melhorando a capacidade de mediar e facilitar a comunicação eficaz entre todas as partes envolvidas. Este estágio permitiu aprimorar essa competência, essencial para a mediação de expectativas, resolução de problemas e coordenação entre os vários *stakeholders*.

Além disso, a gestão de tempo e organização, competências fundamentais para um Coordenador de Estudos, foram intensamente trabalhadas. Houve a oportunidade de desenvolver métodos de priorização de tarefas, garantindo que as atividades eram concluídas dentro dos prazos exigidos, sem comprometer a qualidade das mesmas. A experiência direta que oferecida pelo estágio alinou-se com essas exigências, fortalecendo a habilidade de gerir a complexidade associada à coordenação de vários estudos simultâneos. Enquanto há estudos que já estão em fase de acompanhamento dos doentes, existem outros em submissão ou prestes a iniciar, pelo que o Coordenador deve ter a capacidade de se desdobrar de modo a corresponder com os timings exigidos pelos diferentes Promotores.

Em suma, o Estágio permitiu uma superação pessoal da aluna tendo em conta os desafios que foram aparecendo ao longo do período de contacto.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Conclusão

Apesar de Portugal ainda não ser um país extremamente competitivo no que toca a Ensaaios Clínicos, tem tudo o que precisa para se tornar suficientemente atrativo para a realização dos mesmos. Com a criação de cursos, com o é o caso do MEGIC, a alta qualidade dos profissionais e a vontade dos mesmos é meio caminho andado para levar à vante a investigação clínica em Portugal. A integração dos alunos no mercado de trabalho, torna-os mais competentes, autónomos e responsáveis para quando se integrarem no meio.

Terminada esta experiência, concluiu-se que todos os objetivos de estágio previamente estabelecidos foram cumpridos e muitas expectativas foram superadas. Através da realização do Estágio, foi possível ver efetivamente o dia-a-dia de um Coordenador de Estudos num contexto real de trabalho e o quão desafiante é.

Ao finalizar este estágio foi possível perceber que toda a experiência prática foi bastante positiva porque não só permitiu passar dos conteúdos teóricos para a prática, como também promoveram o crescimento pessoal da aluna bem como as soft skills da mesma. Este estágio curricular, fornece a excelente oportunidade e as ferramentas necessárias para ingressar no mercado de trabalho trazendo vantagens notórias para os centros recrutadores, sabendo ainda assim que este será sempre um percurso contínuo de crescimento e aprendizagem.



Referências

1. : :: Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: https://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=2089&tabela=leis&so_miolo
2. CLIPONE – i-Nova Tecnologias e Sistemas [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.i-nova.co.ao/clipone/>
3. Roche | Equipa de investigação [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.corporate.roche.pt/inovacao/ensaios-clinicos/equipa-de-investigacao>
4. What is IWRS in clinical research? [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.antidote.me/blog/what-is-iwrs-in-clinical-research>
5. Investigação Clínica | AICIB [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/>
6. Ensaios clínicos: Em nome da evolução da ciência - IPO Lisboa [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/noticias/ensaios-clinicos-em-nome-da-evolucao-da-ciencia/>
7. Investigação clínica em Portugal: Como estamos e para onde vamos? – Ordem dos Médicos [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/investigacao-clinica-em-portugal-como-estamos-e-para-onde-vamos/>
8. Documento CEIC - Coordenador de Estudo.
9. Jornal Oficial da União Europeia. REGULAMENTO (UE) N. o 536/2014 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de abril de 2014.
10. Berry DA. The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. Vol. 9, Molecular Oncology. Elsevier B.V.; 2015. p. 951–9.
11. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: A landscape analysis of master protocols. Vol. 20, Trials. BioMed Central Ltd.; 2019.



12. Fda, Cder, Ond. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. 2022. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugsand/or>
13. Confeld M, Griner EM. Master Protocols: The Opportunities and Challenges of Baskets and Umbrellas Expanding the Translational Toolbox Introduction.
14. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jul 6;377(1):62–70.
15. Park JJH, Harari O, Dron L, Lester RT, Thorlund K, Mills EJ. An overview of platform trials with a checklist for clinical readers. Vol. 125, *Journal of Clinical Epidemiology*. Elsevier USA; 2020. p. 1–8.
16. Mukasa A. Genome medicine for brain tumors: Current status and future perspectives. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2020;60(11):531–42.
17. Cecchini M, Rubin EH, Blumenthal GM, Ayalew K, Burris HA, Russell-Einhorn M, et al. Challenges with novel clinical trial designs: Master protocols. Vol. 25, *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2019. p. 2049–57.
18. Strzebonska K, Blukacz M, Wasylewski MT, Polak M, Gyawali B, Waligora M. Risk and benefit for umbrella trials in oncology: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022 Dec 1;20(1).
19. Lal, Renu. FDA Modernizes Clinical Trials with Master Protocols [Internet]. Available from: <http://www.fda.gov/cdersbiachronicles>
20. Yin J, Shen S, Shi Q. Challenges, opportunities, and innovative statistical designs for precision oncology trials. *Ann Transl Med*. 2022 Sep;10(18):1038–1038.
21. Park JJH, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2020 Mar;70(2):125–37.
22. Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wu Y, He X, Liu J, et al. Basket trials for intractable cancer. Vol. 9, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2019.



23. Position Paper Innovation in Clinical Trial Design: A review of The Clinical Trial Design Landscape A white paper by the EFPIA Clinical Trial Design Taskforce on behalf of the EFPIA Clinical Research Expert Group [Internet]. Available from: www.efpia.eu
24. Le Tourneau C, André F, Helland Å, Mileshtkin L, Minnaard W, Schiel A, et al. Modified study designs to expand treatment options in personalised oncology: a multistakeholder view. Vol. 194, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2023.
25. Roustit M, Demarcq O, Laporte S, Barthélémy P, Chassany O, Cucherat M, et al. Les essais plateformes. *Therapies*. 2023 Jan 1;78(1):19–28.
26. Pericàs JM, Tacke F, Anstee QM, Di Prospero NA, Kjær MS, Mesenbrink P, et al. Platform trials to overcome major shortcomings of traditional clinical trials in non-alcoholic steatohepatitis? Pros and cons. Vol. 78, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2023. p. 442–7.
27. Platform trials: an explainer — Oxford University - Primary Care Clinical Trials Unit [Internet]. [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.phctrials.ox.ac.uk/platform-trials-an-explainer>
28. Snowdon C, Kernaghan S, Moretti L, Turner NC, Ring A, Wilkinson K, et al. Operational complexity versus design efficiency: challenges of implementing a phase IIa multiple parallel cohort targeted treatment platform trial in advanced breast cancer. *Trials*. 2022 Dec 1;23(1).
29. EU-PEARL's Suite of master protocol templates [Internet]. [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://eu-pearl.eu/eu-pearls-suite-of-master-protocol-templates/>
30. Sobre nós | CUF [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.cuf.pt/sobre-nos>
31. Quem somos | CUF [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.cuf.pt/sobre-nos/quem-somos>
32. CUF Academic Center | CUF [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.cuf.pt/cuf-academic-center>
33. Hospital CUF Tejo | CUF [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.cuf.pt/hospital-cuf-tejo>



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

34. Higgins KM, Cder / , Ots / , Ob / , Dbiii / , Levi G. Considerations for open-label clinical trials: design, conduct, and analysis.
35. Page SJ, Persch AC. Recruitment, retention, and blinding in clinical trials. In: American Journal of Occupational Therapy. 2013. p. 154–61.
36. Blinding in Clinical Trials: Triple Blind | EUPATI Open Classroom [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://learning.eupati.eu/mod/book/view.php?id=342&chapterid=283>
37. portugalclinicaltrials_processos.