



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NA BLUECLINICAL

MADALENA PRATA OLIVEIRA

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

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

Setembro, 2022



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NA BLUECLINICAL

Madalena Prata Oliveira

Orientador: Professor Doutor Bruno Gago, Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

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

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

Setembro, 2022

Agradecimentos

Inicia-se o relatório através de uma demonstração da minha gratidão àqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que tivesse ultrapassado com sucesso esta importante etapa da minha vida académica e pessoal.

Assim, gostaria de deixar o meu sentido agradecimento:

- Ao meu orientador, Professor Doutor Bruno Gago, por toda a sua dedicação e empenho ao longo de vários meses para que a escrita deste relatório resultasse na sua melhor versão;
- À minha tutora na BlueClinical, Doutora Maria João Gomes, pela confiança em mim depositada, tendo permitindo-me atingir autonomia na execução de todas as tarefas propostas e um enorme crescimento profissional;
- À equipa da BlueClinical, que trabalha continuamente com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento da investigação clínica em Portugal;
- Às minhas colegas, que me acompanharam diariamente nos centros de investigação e que tanto me ensinaram, em especial à Ana, às “Ritas” e à Inês;
- Aos meus amigos de sempre, com os quais partilho todas as minhas felicidades e frustrações;
- Aos meus pais por serem o ponto de partida, mas também a casa à qual sempre regresso.

Obrigada.

Resumo

O presente relatório descreve as atividades executadas durante o estágio curricular em coordenação de estudos clínicos, realizado no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, de forma aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos durante o primeiro ano do mestrado.

O estágio em coordenação de estudos promovido pela BlueClinical decorreu durante aproximadamente nove meses: na Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG), de setembro de 2021 a janeiro de 2022, e na Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM), de janeiro a maio de 2022.

Durante este período foi possível participar como coordenadora de estudos em aproximadamente 80 estudos clínicos, intervencionais e observacionais. Esta função compreende um elevado número de tarefas, destacando-se a preparação e condução das visitas dos participantes, a elaboração de documentos de submissão e a comunicação com o promotor do estudo.

Para além disso, foram também assumidas as funções de gestora de contratos financeiros e gestora de exequibilidades, durante o período de estágio decorrido na ULSG.

Apesar de inconscientemente ser reconhecida a riqueza científica e profissional oferecida pelo estágio curricular, este relatório veio evidenciá-la, já que acabou por ser uma reflexão sobre tudo o que foi vivenciado.

Abstract

This report describes the activities performed during the curricular internship in coordination of clinical studies, carried out within the scope of the Master's in Clinical Research Management. The internship aimed to apply and consolidate the knowledge acquired during the first year of the master's degree.

The internship in coordination of clinical studies promoted by BlueClinical occurred for nine months: at Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG), from September 2021 to January 2022, and at Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM), from January to May 2022.

During this period, it was possible to participate as a study coordinator in approximately 80 clinical studies, interventional and observational. This function comprises a lot of different tasks, namely the preparation and conduction of participants' visits, the preparation of submission documents and communication with the Sponsor of the study.

In addition, financial agreements management and feasibility management functions were also assumed during the internship period spent at ULSG.

Although the scientific and professional richness offered by the curricular internship is unconsciously recognized, this report highlights it, as it turned out to be a reflection on everything that was experienced.

Índice

Agradecimentos.....	3
Resumo.....	4
<i>Abstract</i>	5
Índice.....	6
Índice de tabelas, figuras e anexos.....	7
Lista de abreviaturas	9
Introdução/Contextualização do Estágio em Coordenação de Estudos Clínicos.....	11
Instituição de Acolhimento	13
Parte A: Ensaio Clínicos Adaptativos	20
Introdução/Definição	20
Planeamento	21
Tipos de ensaios adaptativos	24
Vantagens.....	34
Limitações.....	35
Guidelines.....	37
Cenário atual e futuro	39
Conclusão.....	40
Parte B: Atividades de Estágio.....	42
Parte B.1 – Coordenação de estudos clínicos.....	42
Exequibilidade.....	42
Visita de Qualificação/Seleção.....	43
Submissão.....	45
Visita de Início.....	51
Recrutamento e Seguimento.....	54
Encerramento	71
Parte B.2 – Contratos financeiros de estudos clínicos.....	73
Parte B.3 – Gestão de exequibilidades de estudos clínicos	79
Discussão/Reflexão acerca do estágio.....	84
Bibliografia.....	88
Anexos	92

Índice de tabelas, figuras e anexos

Tabelas

- **Tabela 1:** Plano de atividades do estágio e respetiva execução ou não nas instituições parceiras.....12
- **Tabela 2:** Unidades de negócio da BlueClinical e respetiva missão.....14
- **Tabela 3:** Regras de decisão utilizadas nos ensaios clínicos adaptativos.....24
- **Tabela 4:** Definição dos diferentes tipos de desenhos adaptativos.....32
- **Tabela 5:** Diferenças entre as *guidelines* da *European Medicines Agency* e da *Food and Drug Administration*.....39
- **Tabela 6:** Resumo dos tópicos a discutir durante a visita de qualificação.....44
- **Tabela 7:** Documentos requeridos para a submissão de estudos com e sem intervenção.....47
- **Tabela 8:** Resumo dos principais tópicos a abordar durante a visita de início.....51
- **Tabela 9:** Resumo das visitas de participantes assistidas durante o estágio curricular (estudos intervencionais e observacionais).....61
- **Tabela 10:** Visitas de monitorização (presenciais e remotas) assistidas durante o estágio curricular.....65
- **Tabela 11:** Secções constituintes do contrato financeiro de um estudo clínico.....75
- **Tabela 12:** Resumo dos parâmetros abordados durante a avaliação de exequibilidade ao nível do país e ao nível do centro de investigação.....79

Figuras

- **Figura 1:** Cronograma resumo do estágio curricular..... 14
- **Figura 2:** Estudos clínicos por especialidade clínica a decorrer na ULSG..... 15
- **Figura 3:** Estudos clínicos por especialidade clínica a decorrer na ULSM e nos quais foi possível participar durante o estágio curricular..... 15
- **Figura 4:** Estudos clínicos intervencionais e observacionais nos quais foi possível participar durante o estágio curricular..... 16
- **Figura 5:** Estudos clínicos, por etapa, a decorrer na ULSG..... 16
- **Figura 6:** Estudos clínicos, por etapa, a decorrer na ULSM e nos quais foi possível participar durante o estágio curricular..... 16
- **Figura 7:** Estudos clínicos, por fase, a decorrer na ULSG..... 18
- **Figura 8:** Estudos clínicos, por fase, a decorrer na ULSM e nos quais foi possível participar durante o estágio curricular..... 18
- **Figura 9:** Fatores chave para o sucesso de um centro de investigação clínica.....19
- **Figura 10:** Esquema do desenho de ensaios clínicos convencionais e adaptativos.....22
- **Figura 11:** Esquema resumo da fase de planeamento de um ensaio clínico adaptativo.....23

- **Figura 12:** Esquema ilustrativo dos desenhos *umbrella* e *basket*.....31
- **Figura 13:** Submissão de diferentes tipos de estudos clínicos.....46
- **Figura 14:** Esquema resumo das atividades executadas pelo coordenador de estudos clínicos em cada etapa dos estudos clínicos.....73
- **Figura 15:** Fluxograma resumo do processo de revisão de contratos financeiros de estudos clínicos na BlueClinical.....78
- **Figura 16:** Fluxograma resumo do processo de gestão de exequibilidades na BlueClinical.....82

Anexos

- **Anexo A:** Tabela resumo das atividades executadas por estudo clínico durante o estágio curricular.....92

Lista de abreviaturas

AE - *Adverse event* / Evento Adverso

BPC - Boas Práticas Clínicas

CA - Conselho de Administração

CEC - Comissão de Ética Competente

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES - Comissão de Ética para a Saúde

CI - Consentimento Informado

COV - *Close-Out Visit* / Visita de Encerramento

CRC - *Clinical Research Coordinator* / Coordenador de Estudos Clínicos

CRF - *Case Report Form* / Formulário de Recolha de Dados

CRO - *Clinical Research Organization* / Organização de Investigação por Contrato

CRP - *Clinical Research Partnership* / Parceria de Investigação Clínica

CTA - *Clinical Trial Agreement* / Acordo Financeiro de um Estudo Clínico

DM - Dispositivo Médico

eCOA - *Electronic Clinical Outcome Assessment* / Avaliação Eletrónica de Resultados Clínicos

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

IMP - *Investigational Medicinal Product* / Produto Investigacional

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

IP - Investigador Principal

IXRS - *Interactive Web/Voice Response System* / Sistema Interativo de Resposta Web/Voz

PAES - *Post-Authorisation Efficacy Studies* / Estudos de Eficácia Pós-autorização

PASS - *Post-Authorisation Safety Studies* / Estudos de Segurança Pós-autorização

R&D - *Research and Development* / Investigação e Desenvolvimento

SAE - *Serious adverse event* / Evento Adverso Grave

SIV - *Site Initiation Visit* / Visita de Início

ULSG - Unidade Local de Saúde da Guarda

ULSM - Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Introdução/Contextualização do Estágio em **Coordenação de Estudos Clínicos**

O Mestrado em Gestão da Investigação Clínica dispõe de um programa curricular extremamente rico, na medida em que aborda grandes temas como a coordenação e monitorização de estudos clínicos, a questão regulamentar e ética inerente à investigação clínica, a importância da gestão de projeto e até outras ferramentas cruciais como a estatística médica.

Sendo o primeiro ano letivo do mestrado direcionado para a componente teórica destes assuntos, no segundo ano é oferecida aos alunos a oportunidade de realizar um estágio curricular numa destas vertentes da investigação clínica. Para tal, um elevado número de entidades colabora, de forma que todos os alunos tenham a oportunidade de entrar em contato com o mundo do trabalho correspondente e aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos.

No meu caso em particular tive a oportunidade de estagiar na BlueClinical - Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda., nomeadamente em duas das suas instituições parceiras. O estágio iniciou fisicamente na ULSG em setembro de 2021 e terminou na ULSM em maio de 2022. A transição ocorreu em janeiro de 2022, tendo permitido contactar com duas realidades um tanto diferente.

Todo o período do estágio ocorreu sob a orientação da Doutora Maria João Gomes, *Head of BlueClinical CRP*, e do Professor Doutor Bruno Gago, professor auxiliar na Universidade de Aveiro.

No início do estágio foi elaborado o plano de atividades a cumprir, com o objetivo de aprendizagem e familiarização com as mesmas. Ficaram definidas as atividades que se apresentam na tabela infra (tabela 1).

Tabela 1: Plano de atividades do estágio e respetiva execução ou não nas instituições parceiras

Atividades	Contacto na ULSG	Contacto na ULSM
Preparação das visitas dos estudos clínicos	✓	✓
Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso	✓	✓
Acompanhamento do recrutamento e identificação de potenciais participantes para estudos clínicos	✓	✓
Suporte às equipas de investigação durante as visitas de estudo	✓	✓
Preenchimento de CRFs	✓	✓
Reporte AEs e SAEs	✓	✓
Acompanhamento de visitas de qualificação	✓	✓
Acompanhamento de visitas de início	✓	✓
Acompanhamento de visitas de monitorização	✓	✓
Acompanhamento de visitas de encerramento	x	✓
Organização e manutenção dos dossiers dos estudos atualizados	✓	✓
Elaboração e submissão de pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao conselho de administração/comissão de ética do centro de ensaio	✓	✓
Gestão de amostras biológicas	✓	✓

Legenda: AEs - *Adverse Events*/Eventos Adversos; CRF - *Case Report Forms*/Formulário de Recolha de Dados; SAEs – *Serious Adverse Events*/Eventos Adversos Graves; ULSG – Unidade Local de Saúde da Guarda; ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Tendo por base o plano de atividades exposto, apresentam-se de seguida os objetivos gerais do estágio curricular:

1. Auxiliar os investigadores a responder a questionários de exequibilidade;
2. Elaborar os documentos requeridos para a submissão de estudos clínicos às autoridades competentes;
3. Ser o ponto de contacto entre o centro de investigação e o promotor do estudo, auxiliando na recolha de documentação e resolução de pendentes;
4. Participar em visitas de seleção, visitas de início, visitas de monitorização e visitas encerramento;

5. Planear as visitas do estudo, garantindo que toda a logística interna se encontra preparada para executar as suas funções;
6. Acompanhar os participantes do estudo, garantindo que as visitas são realizadas de acordo com o protocolo do estudo;
7. Gerir o circuito de amostras biológicas, garantindo a correta recolha, processamento e transporte;
8. Preencher CRFs, de forma precisa, e responder a *queries* em tempo útil;
9. Reportar eventos adversos (*adverse events* - AEs) e eventos adversos graves (*serious adverse events* - SAEs);
10. Organizar e atualizar, sempre que necessário, toda a documentação do estudo, nomeadamente os dossiers do investigador e do doente.

Instituição de Acolhimento

A BlueClinical, fundada em 2012, presta serviços de organização de investigação por contrato (*Clinical Research Organization* - CRO) em Portugal e pretende expandir a sua atividade a outros países.

A BlueClinical aplica os seus valores – competência, integridade, consistência, inovação - em todas as atividades que executa.¹

A entidade encontra-se organizada em três grandes unidades de negócio:

- BlueClinical *Phase I*
- BlueClinical R&D (*Research and Development*/Investigação e Desenvolvimento)
- BlueClinical CRP (*Clinical Research Partnership*/Parceria de Investigação Clínica)

Apesar de funcionalmente independentes, as três unidades operam de forma interconectada e sinérgica, garantindo um apoio a vários níveis aos seus clientes. Todas elas orientam a sua conduta de modo a assegurar a qualidade e credibilidade dos seus resultados.¹

Na tabela infra (tabela 2) é destacada a missão de cada uma das unidades de negócio.

Tabela 2: Unidades de negócio da BlueClinical e respetiva missão.¹

Unidade de negócio	Missão
BlueClinical Phase I	Conduzir ensaios clínicos de fase I em indivíduos saudáveis e subpopulações de doentes, em <i>compliance</i> com os mais elevados padrões éticos e regulamentares
BlueClinical R&D	Fornecer serviços de consultoria em desenvolvimento clínico de medicamentos e atuar como uma <i>full-service</i> CRO para estudos clínicos, com especial foco ensaios de fases precoces
BlueClinical CRP	Apoiar operacionalmente a atividade de investigação clínica em instituições parceiras, promovendo o seu desenvolvimento, eficiência e excelência

Legenda: CRO – *Clinical Research Organization*/Organização de Investigação por Contrato; CRP – *Clinical Research Partnership*/Parceria de Investigação Clínica; R&D – *Research and Development*/Investigação e Desenvolvimento

Uma vez que o estágio decorreu especificamente na unidade BlueClinical CRP, o relatório será focado na mesma.

A BlueClinical CRP tem uma parceria estabelecida com oito hospitais do Serviço Nacional de Saúde, onde os seus coordenadores de estudos clínicos (*Clinical Research Coordinators* - CRCs) prestam diariamente apoio à investigação clínica que ocorre nessas instituições. Para além disso, oferece serviços centralizados como a revisão dos contratos financeiros, a gestão das exequibilidades e o apoio logístico a nível financeiro.

Como mencionado, durante o estágio foi possível exercer funções em duas instituições extremamente distintas no que concerne à participação em estudos clínicos: na ULSG e na ULSM. De forma a resumir o percurso efetuado, segue-se um cronograma que concentra as funções executadas durante o estágio, associando também o local e o período nas quais as mesmas foram executadas (figura 1).

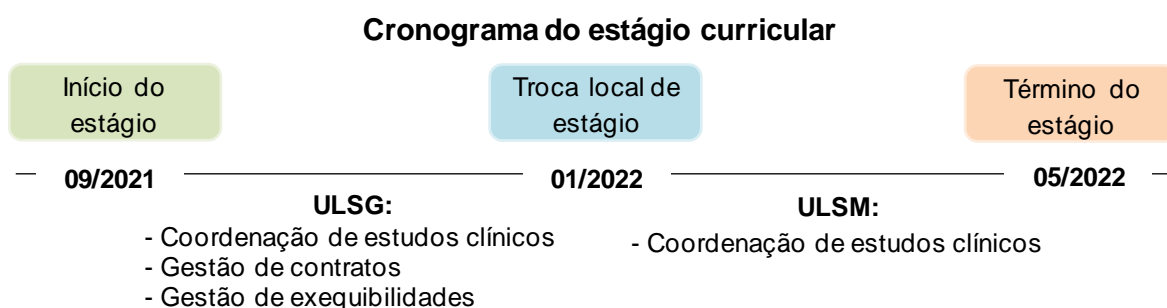


Figura 1: Cronograma resumo do estágio curricular (ULSG – Unidade Local de Saúde da Guarda; ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Note-se que os estudos apresentados ao longo de todo o relatório dizem respeito àqueles nos quais existiu uma participação ativa durante o estágio. No caso da ULSG, o total de estudos da instituição corresponde ao total dos estudos apresentados, já que foi possível colaborar em todos eles.

No final do ano de 2019, a ULSG assinou um protocolo de colaboração com a BlueClinical, a fim de promover a investigação clínica na instituição. Apesar de todas as dificuldades que representa o iniciar de um gabinete de investigação, agravadas ainda pelo rebentar da pandemia em 2020, a equipa da ULSG tem empenhado todo o seu esforço para o sucesso deste projeto. Assim, em pouco tempo tem conseguido angariar um considerável número de estudos clínicos em diversas áreas terapêuticas, destacando-se a Pneumologia (figura 2).

Por outro lado, o centro de investigação clínica da ULSM encontra-se em funcionamento já desde 2014, pelo que a atmosfera de trabalho quando o estágio foi iniciado nesta instituição em janeiro de 2022 era bastante distinta da experienciada na ULSG. Por seu turno, uma maior variedade de especialidades clínicas emprega a investigação clínica na sua prática, sendo a Neurologia, a Oncologia e a Endocrinologia algumas das áreas terapêuticas com maior volume de estudos, como pode ser verificado através da comparação entre as figuras 2 e 3.

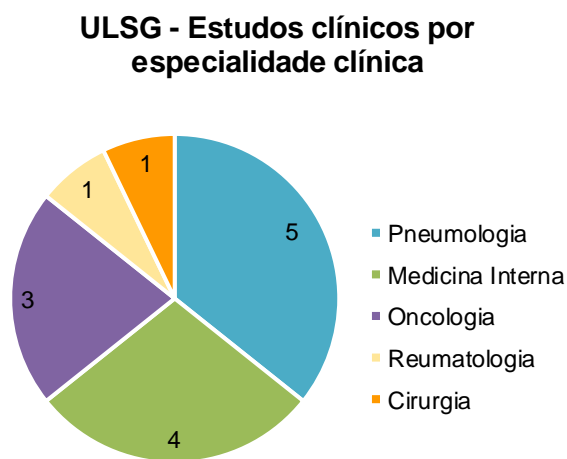


Figura 2: Estudos clínicos por especialidade clínica a decorrer na ULSG (ULSG – Unidade Local de Saúde da Guarda)

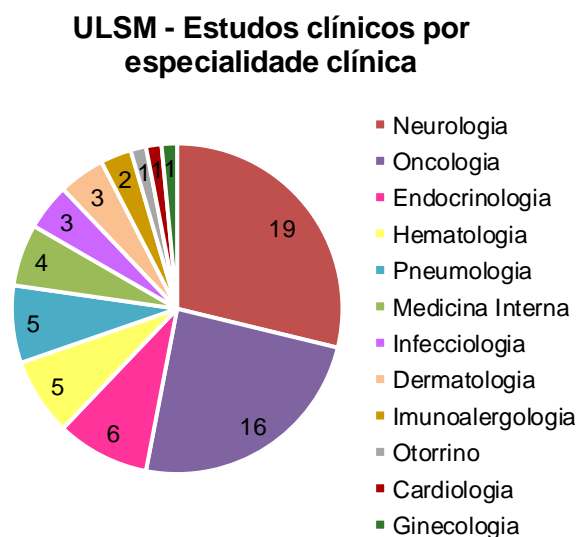


Figura 3: Estudos clínicos por especialidade clínica a decorrer na ULSM e nos quais foi possível participar durante o estágio curricular (ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Em ambas as instituições e em todas as especialidades clínicas, o número de estudos intervencionais é evidentemente superior ao número de estudos observacionais, como

disposto na figura 4. Os estudos intervencionais são também em ambos os locais todos eles ensaios clínicos, não tendo sido possível colaborar em nenhum estudo com intervenção de dispositivos médicos.

Estudos clínicos, intervencionais e observacionais, nos quais foi possível participar durante o estágio

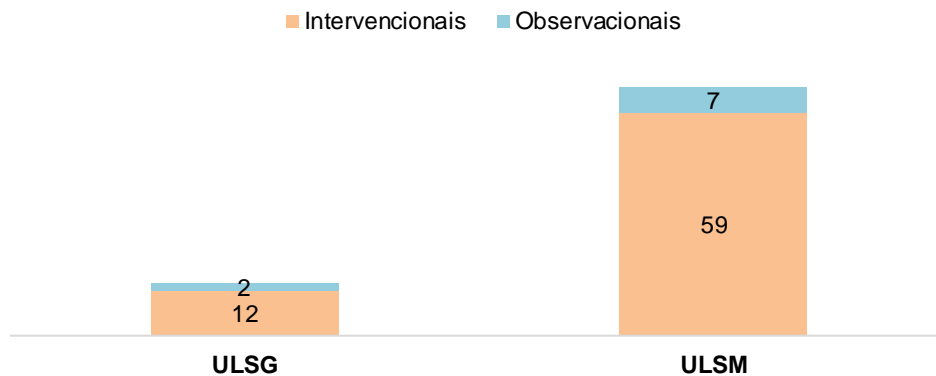


Figura 4: Estudos clínicos intervencionais e observacionais nos quais foi possível participar durante o estágio (ULSG – Unidade Local de Saúde da Guarda; ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

As figuras 5 e 6 apresentam o número de estudos acompanhados em cada etapa do ciclo de vida de um estudo clínico. No entanto, vários destes estudos avançaram de etapa, por exemplo, passaram da etapa de submissão para a de recrutamento, durante o período de estágio. Assim, a soma dos números apresentados não corresponde ao número total de estudos acompanhados.

É interessante notar que todos os estudos ativos da ULSG se encontravam com recrutamento aberto durante o estágio. Também nenhum estudo foi encerrado durante esse período. Por outro lado, na ULSM foi possível percorrer todas as etapas de um estudo clínico, ainda que não para um estudo único.

ULSG - Estudos clínicos por etapa

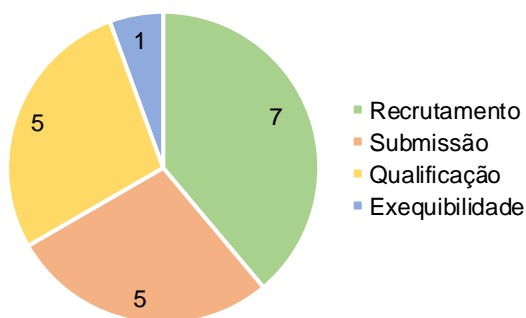


Figura 5: Estudos clínicos, por etapa, a decorrer na ULSG (ULSG – Unidade Local de Saúde da Guarda)

ULSM - Estudos clínicos por etapa

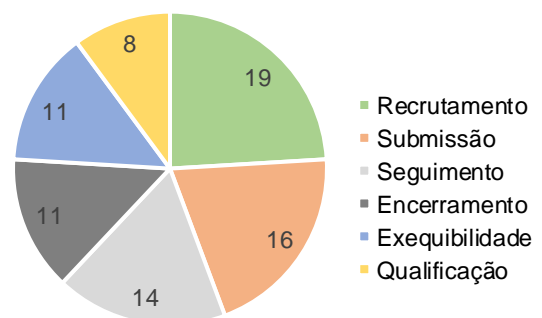


Figura 6: Estudos clínicos, por etapa, a decorrer na ULSM e nos quais foi possível participar durante o estágio curricular (ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Por último, através da análise das figuras 7 e 8, verifica-se que existe um evidente predomínio da condução de estudos de fase III em ambas as instituições. Nesta fase pretende-se recolher dados para avaliar a eficácia terapêutica do produto investigacional (*Investigational Medicinal Product* - IMP) e a sua segurança em condições mais próximas da vida real, com o objetivo de posteriormente elaborar o pedido de autorização de introdução no mercado. Assim sendo, é requerida a participação de um elevado número de doentes durante um considerável período de tempo.²

Observa-se também que nenhuma instituição parceira recebeu ensaios de fase I durante o período de estágio. Estes ensaios são extremamente desafiantes, já que é a primeira vez que a nova molécula entra em contacto com o humano e, por isso, é exigida uma supervisão muito apertada dos participantes. Só o facto de os mesmos exigirem o internamento hospitalar dos participantes durante alguns dias representa um enorme obstáculo para a maioria dos hospitais nacionais.

É ainda possível constatar que os estudos de fase IV surgem em segundo lugar em frequência. Estes decorrem usualmente após a atribuição da autorização de introdução no mercado e são na sua maioria estudos de segurança pós-autorização (*Post Authorisation Safety Studies* - PASS). Têm como propósito a recolha de informações adicionais sobre efeitos secundários, segurança, riscos e benefícios a longo prazo e durante a utilização por uma população mais vasta.³

Por fim, os ensaios de fase II pretendem principalmente testar o IMP quanto à sua eficácia, sendo que os critérios de elegibilidade são mais restritos comparativamente a ensaios de fases posteriores. Para além disso, como decorrem durante períodos relativamente curtos e os seus resultados servirão de base para a condução de ensaios de fases posteriores, os promotores procuram sobretudo países muito expeditos na aprovação e realização de ensaios. Portugal não consegue ainda competir, em termos de tempos de aprovação por parte das autoridades regulamentares, com os Estados Unidos da América ou com países da Europa do Norte, por exemplo. Estas e outras questões podem ajudar a explicar o porquê do número inferior de ensaios de fase II em relação a ensaios de outras fases.⁴

A realidade das instituições onde decorreu o estágio não reflete na totalidade a imagem do país em geral no que respeita ao número de ensaios por fase. Isto porque, se é verdade que até 2012, o número de pedidos de autorização de ensaios de fase IV era superior ao número de ensaios de fase I, nos últimos seis anos têm-se vindo a verificar uma transformação. Os ensaios de fase I começam a ganhar terreno no país, sendo que em

2021, foram recebidos 39 pedidos de autorização de ensaios de fase I e apenas cinco pedidos para ensaios de fase IV.⁵

Contudo, e aqui a realidade destas duas instituições encontra-se com a realidade nacional, os ensaios de fase III sempre foram e continuam a ser os que se encontram em maior número, seguidos pelos ensaios de fase II.⁵

ULSG - Estudos clínicos por fase

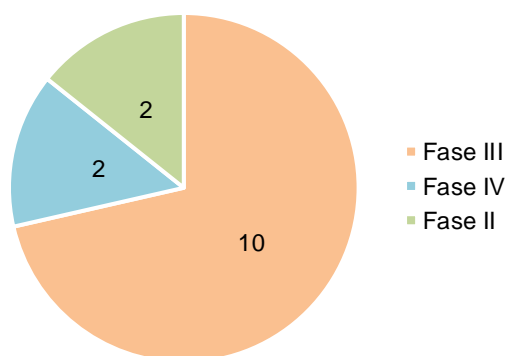


Figura 7: Estudos clínicos, por fase, a decorrer na ULSG (ULSG – Unidade Local de Saúde da Guarda)

ULSM - Estudos clínicos por fase

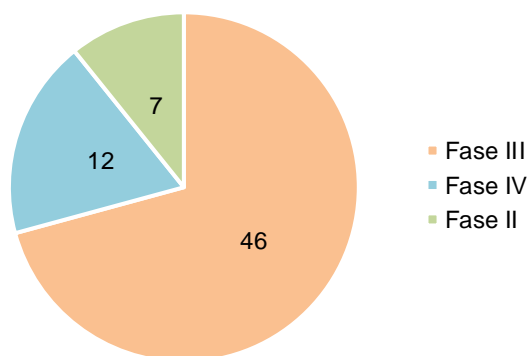


Figura 8: Estudos clínicos, por fase, a decorrer na ULSM e nos quais foi possível participar durante o estágio curricular (ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Pela análise do conjunto de figuras previamente apresentado verifica-se que existe um evidente contraste entre as duas instituições de saúde, sendo que alguns aspetos próprios de cada entidade poderão justificar essa diferença.

Através de uma breve revisão da literatura, é possível identificar que o treino e a experiência dos profissionais, o espaço físico, a elaboração de procedimentos operacionais padrão, entre outras coisas, são premissas essenciais para o crescimento enquanto centro de investigação.⁶ Segue-se um esquema resumo dos fatores chave para o sucesso de um centro de investigação clínica (figura 9).



Figura 9: Fatores chave para o sucesso de um centro de investigação clínica.⁶ (SOPs – *Standard Operating Procedures/Procedimentos Operacionais Padrão*)

Seguidamente são apresentadas as partes A, relativa a uma breve revisão bibliográfica sobre ensaios clínicos adaptativos, e B, onde são exploradas as atividades executadas durante o estágio. Durante a parte B, descrevem-se mais detalhadamente as tarefas realizadas no âmbito da coordenação de estudos clínicos, mas também da gestão de acordos financeiros e de exequibilidades relativos aos mesmos.

Parte A: Ensaio Clínicos Adaptativos

Introdução/Definição

Os ensaios clínicos ou ensaios, segundo a Lei da Investigação Clínica, definem-se como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.⁷

Estes representam o expoente máximo da investigação clínica, ambicionando, em última instância, a descoberta de novos métodos de tratamento, prevenção e diagnóstico que contribuam para melhorar a qualidade de vida das pessoas.

Não é de admirar que os próprios ensaios clínicos estejam em constante e gradual evolução. Isto é, os métodos empregues na investigação clínica têm vindo a evoluir ao longo dos anos, sendo um dos exemplos mais recentes o uso de ensaios clínicos adaptativos.

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), um ensaio clínico adaptativo é definido como “o estudo que inclui uma oportunidade planeada prospectivamente para a modificação de um ou mais aspetos especificados do desenho e hipóteses do estudo com base na análise de dados (geralmente interinos)”. Esta análise ocorre em alturas específicas, previamente definidas, com ou sem teste de hipóteses estatístico formal.⁸ Várias outras definições têm sido apresentadas e todas elas incorporam a ideia do planeamento prévio e da decisão de alterar alguns aspetos do estudo fundamentada na análise dos dados recolhidos durante o ensaio.^{9; 10} Esse planeamento inclui a realização de simulações estatísticas que permitam avaliar as regras de decisão que serão aplicadas.¹¹

Os ensaios clínicos convencionais também sofrem várias modificações ao longo da sua condução. No entanto, se essas alterações tiverem impacto na segurança dos participantes e/ou na validade dos resultados (alterações substanciais), só podem ser aplicadas após aprovação pelas autoridades competentes. Pelo contrário, nos ensaios adaptativos, uma vez que os vários cenários foram previamente antecipados e revistos, bem como

apresentados às autoridades durante a submissão do ensaio, não existe a necessidade de requerer aprovação para cada modificação que seja necessária aplicar.¹²

Nos últimos anos, a aplicação dos ensaios adaptativos tem vindo a aumentar graças ao reconhecimento do seu potencial para reduzir o tempo total até à conclusão do ensaio. A diminuição dos recursos empregues, a limitação da alocação de participantes a braços de intervenção inferiores e a maior eficiência na resposta às perguntas de investigação contribuem também para tal.^{11;13} Em última análise, esta abordagem pode permitir o acesso antecipado a novas formas de tratamento, diagnóstico e prevenção.

Por outro lado, a utilização de ensaios adaptativos ainda não atingiu todo o seu potencial. Continuam a existir incertezas quanto à sua aplicação, às suas implicações práticas, aos métodos estatísticos a empregar e à forma como devem ser interpretados e reportados os seus resultados.¹⁴

O grande desafio destes ensaios prende-se com o seu rigoroso planeamento, pois só assim é possível garantir que são eficientes e obtêm resultados fiáveis. Deverão, portanto, ser analisados os potenciais ganhos científicos e o risco de originar vieses e ineficiência estatística.¹¹

Planeamento

Os ensaios clínicos adaptativos requerem um planeamento ainda mais complexo e demorado que os ensaios clínicos convencionais. Isto deve-se ao facto de compreenderem análises interinas, que permitem fazer as adaptações pré-planeadas em diversos elementos do ensaio.^{11;12}

Começando pelo seu protocolo, este deve apresentar o racional e os objetivos primários que justificam a utilização de um desenho adaptativo. Deverá identificar as vantagens do uso de metodologias adaptativas, com base em simulações do ensaio executadas, e fornecer uma descrição inequívoca dos tipos de adaptações a empregar. Terá ainda de fazer referência aos desafios estatísticos previstos e aos métodos que serão aplicados para ultrapassá-los, assim como aos aspetos operacionais que requeiram maior atenção.¹²

Adicionalmente, poderá ser elaborado um plano de análise estatística que compreenda todas as adaptações planeadas, os métodos estatísticos, a apresentação de como será controlado o erro do tipo I e de como serão calculados os resultados terapêuticos.¹²

As adaptações deverão ser baseadas em regras de decisão previamente definidas aquando do desenho do ensaio, de forma a minimizar os riscos de adaptações enviesadas ou ineficientes. Este planeamento carece de realização de múltiplas simulações que permitam explorar os vários cenários resultantes de cada alteração, avaliando os seus riscos e benefícios.¹¹

Os algoritmos de decisão definem, por exemplo, quando e como deve ser alterada a razão de alocação, devem ser descontinuados e/ou adicionados novos braços de tratamento ou deve ser re-estimado o tamanho amostral. Para tal, deverão ficar estabelecidos, na fase de planeamento, os *outcomes* a avaliar em cada regra de decisão.¹¹

Por seu turno, as simulações servem para estabelecer as propriedades práticas e estatísticas dos ensaios adaptativos, auxiliando na compreensão do impacto que uma adaptação possa introduzir na validade científica e estatística do ensaio.¹² Permitem, ainda, conhecer antecipadamente o financiamento necessário e a calendarização relativa a cada cenário que seja seguido ao longo do ensaio.^{8; 11}

É apresentado, de seguida, um esquema resumo ilustrativo das diferenças entre os ensaios tradicionais e os adaptativos (Figura 10).

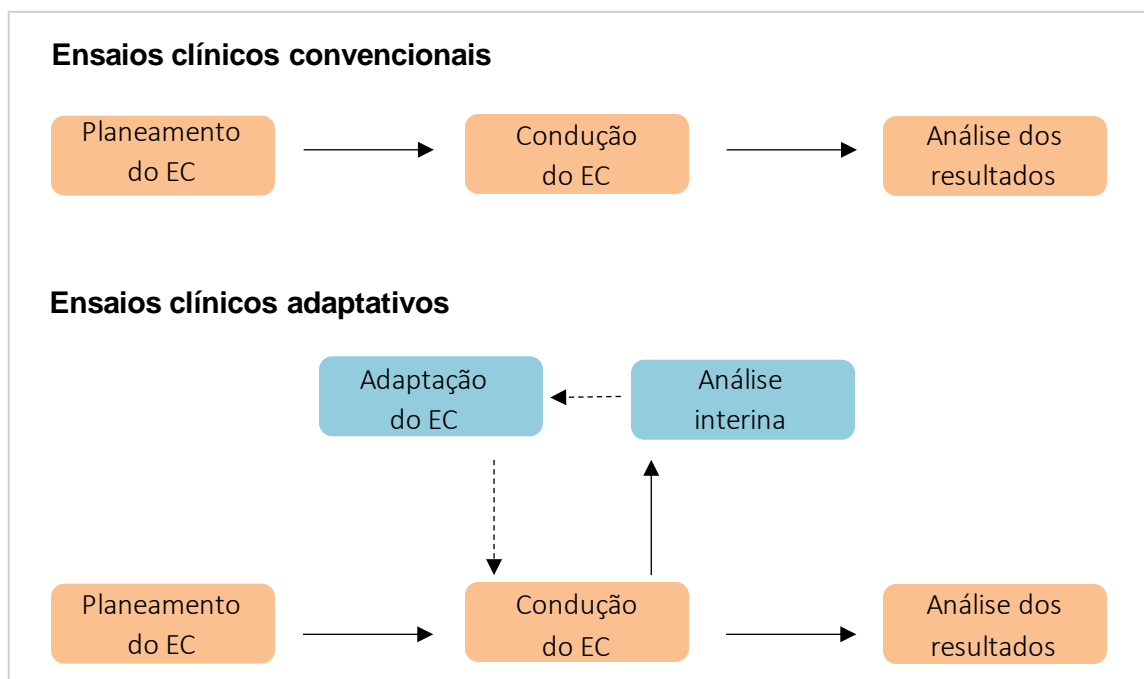


Figura 10: Esquema do desenho de ensaios clínicos convencionais e adaptativos.¹⁴ (EC – Ensaio Clínico)

Quanto à análise estatística, os ensaios adaptativos aplicam frequentemente o paradigma Bayesiano, sobretudo na fase de planeamento. Este paradigma usa informação externa, como dados históricos, resultados de estudos anteriores ou a opinião de especialistas, de forma a planear a melhor estratégia a seguir no novo ensaio.¹⁵ Além disso, os métodos estatísticos Bayesianos são particularmente adequados para a avaliação contínua de dados acumulados.^{8; 10}

Para além do que foi enumerado, durante o planeamento do ensaio deverá ficar esclarecido:

- quem irá conduzir a análise interina e quem terá acesso aos seus resultados;
- de que forma serão partilhados os resultados e como será mantida a sua confidencialidade;
- qual o papel do promotor no processo de decisão.¹⁴

Assim, é aconselhável possuir uma comissão de monitorização dos dados responsável por garantir a confidencialidade dos mesmos e conduzir análises interinas fiáveis.

A dimensão e dificuldade acrescidas ao planeamento dos ensaios adaptativos implicam um maior número de recursos humanos e técnicos e um maior período até ao início da condução do ensaio. Porém, a duração total do ensaio em si poderá ser menor, acabando por ser mais eficiente do que um ensaio convencional.

Segue-se um esquema resumo da etapa de planeamento de um ensaio clínico adaptativo (figura 11).

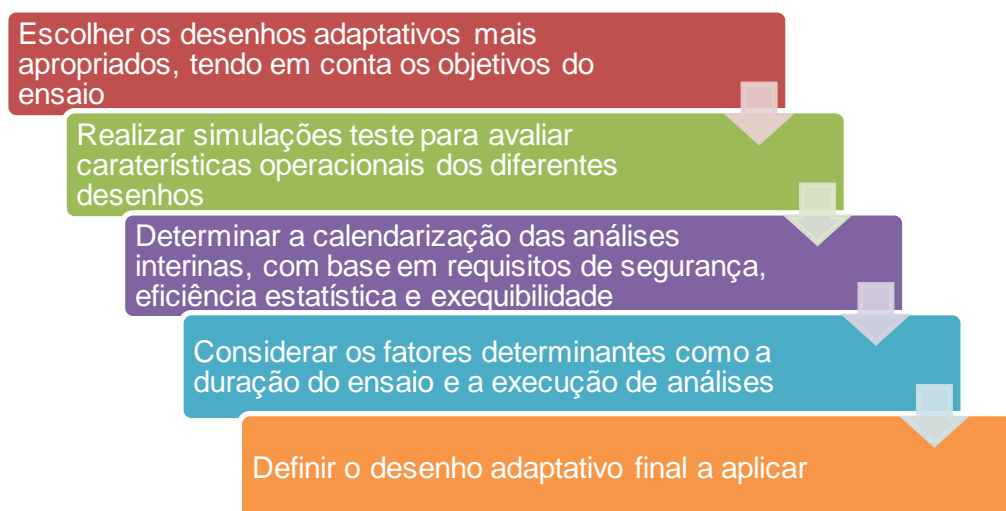


Figura 11: Esquema resumo da fase de planeamento de um ensaio clínico adaptativo.¹²

Tipos de ensaios adaptativos

De seguida serão explorados os tipos de ensaios adaptativos empregues com maior frequência, cujas adaptações podem ocorrer a dois grandes níveis:

- Nos procedimentos do ensaio em si, incluindo nos critérios de elegibilidade, duração do tratamento, dose em estudo;
- Nos procedimentos estatísticos, nomeadamente na randomização, hipóteses de estudo, tamanho amostral.¹⁶

Uma outra forma de classificar os ensaios adaptativos tem por base a regra de decisão que lhes está subjacente, tal como resumido na tabela 3.

Tabela 3: Regras de decisão utilizadas nos ensaios clínicos adaptativos.¹⁶

Regra de decisão	Racional	Exemplo do tipo de desenho adaptativo
Regra de alocação	Define como os participantes serão alocados aos diferentes braços de tratamento	Randomização adaptativa
Regra de amostragem	Define o número de participantes a incluir como tamanho amostral na próxima etapa do ensaio	Redefinição do tamanho amostral; Desenho <i>drop-the-loser</i>
Regra de término	Define quando deverá ser terminado o ensaio	Desenho grupo sequencial; Desenho <i>treatment-switching</i>
Regra de decisão	Compreende as alterações não incluídas nas outras três categorias	Desenho hipótese adaptativa

Para além da aplicação destas regras individualmente, também poderão ser aplicadas várias em simultâneo – adaptações múltiplas – como no caso de desenhos *seamless phase II/III*.

Estas diferentes alterações dão nome aos vários tipos de ensaios adaptativos, sendo normalmente considerados os seguintes:

- desenho *seamless phase II/III*;
- desenho grupo sequencial adaptativo;

- desenho biomarcador adaptativo;
- desenho dose-resposta adaptativo;
- desenho *drop-the-loser/pick-the-winner*;
- redefinição do tamanho da amostra;
- randomização adaptativa;
- desenho *adaptive treatment-switching*;
- hipótese adaptativa;
- *master protocols*.

Desenho seamless phase II/III

Convencionalmente, os ensaios clínicos de fase III decorrem apenas após a obtenção e análise dos resultados gerados por ensaios de fase II, o que implica um considerável intervalo de espera até avançar para a fase confirmatória. Em última instância, tal facto contribui para a demora na disponibilização do produto investigacional a um elevado número de pessoas.

Os ensaios adaptativos com desenho *seamless phase II/III* trazem uma solução para este inconveniente ao combinar os objetivos da fase II com os da fase III, sem que a inclusão de doentes no ensaio seja interrompida.^{12;17} Assim, é possível reduzir significativamente o tempo e os recursos necessários para atingir os objetivos, exploratórios e confirmatórios, destas duas fases.

Este tipo de ensaios pode permitir ainda que o tamanho amostral da combinação das duas fases, requerido para atingir o poder estatístico desejado, seja menor comparativamente aos ensaios tradicionais.⁹ Os resultados dos ensaios de fase II podem ser usados para, por exemplo, definir o tamanho amostral e a razão de alocação dos ensaios de fase III.¹¹

Este desenho é especialmente vantajoso no caso de os *endpoints* de fase II poderem ser obtidos mais rapidamente do que os *endpoints* definitivos de fase III. Por exemplo, em ensaios de oncologia, o *endpoint* taxa de resposta (tipicamente usado em ensaios de fase II) pode ser averiguado muito mais depressa do que o *endpoint* sobrevida geral (tipicamente usado em ensaios de fase III).¹⁸

O uso deste tipo de desenho implica estabelecer como os dados recolhidos em ambas as fases deverão ser combinados na análise final, garantindo a eficiência e o rigor estatístico.⁹

Desenho grupo sequencial adaptativo

O desenho grupo sequencial emprega análises interinas dos dados para determinar que alterações devem ocorrer com base em regras pré-especificadas. Estas alterações incluem a reestimação do tamanho da amostra, modificação/exclusão/adição de braços de tratamento, alteração dos *endpoints*, modificação da dose e/ou duração do tratamento.^{12; 8}

O termo *stopping for futility* é usualmente aplicado quando o ensaio é terminado prematuramente devido à improbabilidade de o produto investigacional demonstrar ser eficaz. Do lado oposto, encontra-se o caso de já existir evidência suficiente para apoiar a aprovação regulamentar do medicamento.⁸

Este desenho apresenta enormes vantagens, por permitir reduzir a duração do ensaio, e conseqüentemente os recursos empregues, bem como o tamanho amostral, possibilitando a aprovação mais expedita de novos medicamentos.⁸

Torna-se, assim, evidente a conveniência de ensaios com desenho grupo sequencial. Por exemplo, vários ensaios sobre produtos investigacionais para a COVID-19 aplicaram esta metodologia, o que permitiu descartar rapidamente tratamentos ineficazes e não perder tempo durante uma emergência de saúde pública.^{15;19;20}

Em contrapartida, não se deverá ignorar o aumento da probabilidade do erro do tipo I ao realizar um teste de hipóteses em cada análise interina. Assim, deverão aplicar-se metodologias que admitam controlar este tipo de erro, ao definir as regras que permitam tomar a decisão de terminar ou não o ensaio.⁸

Desenho biomarcador adaptativo

De acordo com Chen *et al.* (2014), um ensaio com desenho biomarcador adaptativo permite “identificar as subpopulações-alvo mais adequadas a receber um tratamento específico, com base em observações clínicas ou biomarcadores conhecidos, e avaliar a eficácia do tratamento nessa subpopulação de uma forma estatisticamente válida”.²¹

O uso de biomarcadores possibilita a estratificação dos participantes de ensaios clínicos. Isto conduz à escolha de um tratamento mais específico para cada subpopulação e, em última instância, à aplicação de tratamentos mais eficazes nestas subpopulações.¹⁸

O desenho do ensaio varia de acordo com a evidência prévia da eficácia do tratamento para um subgrupo de indivíduos positivos ou negativos para um certo biomarcador. No caso de um tratamento ser evidentemente mais eficaz para uma subpopulação positiva para um determinado biomarcador, os critérios de elegibilidade do ensaio deverão restringir a participação a essas pessoas – *enrichment design*.

Pelo contrário, quando ainda não existe tal evidência, poderá ser feita uma análise interina para detetar diferentes respostas entre indivíduos positivos e negativos para certo biomarcador. Se, porventura, venha a ser confirmada uma diferença entre os subgrupos, o desenho do ensaio poderá ser alterado, por exemplo em termos de critérios de elegibilidade ou razão de aleatorização, de forma a favorecer a inclusão de indivíduos que, à partida, irão beneficiar do tratamento.^{18; 22}

Os ensaios com desenho biomarcador adaptativo são extremamente atraentes, pois permitem avaliar vários tratamentos experimentais e múltiplos biomarcadores simultaneamente, admitindo a resposta a diversas questões num só ensaio. Como pretendem que produtos investigacionais mais adequados sejam dirigidos às subpopulações que irão beneficiar dos mesmos, são eticamente vantajosos.²³

Desenho dose-resposta adaptativo

Ensaio com desenho dose-resposta adaptativo consistem na alocação de participantes a diversas doses do produto investigacional, com avaliação de resposta ao medicamento em análises interinas, e posterior ajuste, favorecendo a alocação às doses mais eficazes.

Este desenho é empregue especialmente em ensaios de fase precoce, de forma a descobrir a dose máxima tolerada. Além disso, permite identificar qual a melhor dose-resposta e avançar para fases posteriores apenas com as doses que se demonstraram seguras e eficazes.²⁴

Desenho drop-the-loser/pick-the-winner

O desenho *drop-the-loser/pick-the-winner* permite descontinuar o braço de tratamento inferior, modificar os braços em estudo ou até adicionar novos braços, com base nos resultados de análises interinas. Este desenho é particularmente adequado para ensaios

de fase II com o objetivo de descobrir a dose e frequência de dose a aplicar em fases posteriores.²⁴

Normalmente ensaios com desenho *drop-the-loser* abrangem duas grandes fases. Uma primeira onde são testados os vários tratamentos em diferentes condições (dosagem, frequência, duração, etc.); uma segunda, após análise interina, que contempla apenas os braços de tratamento que demonstraram ser superiores aquando da análise interina. Como noutros desenhos adaptativos, as regras para decidir em que caso os braços de tratamento devem ser ou não descontinuados deverão ser previamente definidas.^{24; 25}

É crítico que o planeamento do ensaio tenha em consideração as diversas variáveis que possam influenciar a resposta ao tratamento. Por exemplo, se a análise interina ocorrer precocemente, os efeitos a longo prazo de uma dose que até poderia ser mais benéfica não serão detetados e esse braço de tratamento acabará por ser excluído. Quer isto dizer que no final da primeira fase do ensaio poderá ainda não haver poder estatístico suficiente para decidir, sem ambiguidades, quais os braços de tratamento que devem ser mantidos e quais devem ser abandonados.^{24; 25}

Redefinição do tamanho da amostra

A redefinição do tamanho da amostra consiste no ajuste flexível do tamanho amostral, tendo por base a análise provisória de dados acumulados ao longo do ensaio.^{12; 17} Esta abordagem faz uso de avaliações baseadas em eventos durante o ensaio, de forma a determinar o poder da análise estatística em questão.¹¹

Durante a fase de planeamento do ensaio, deverá ser discutido o tamanho do efeito do tratamento pretendido, de modo que possa ser calculado o tamanho da amostra necessário para atingir o objetivo. Deverão ser previstas as alterações a aplicar ao tamanho da amostra no caso de o tamanho do efeito obtido não ser o desejado.¹¹

A possibilidade de recalcular o tamanho da amostra não deverá nunca substituir o planeamento metódico do ensaio, sendo que deverão ser especificados os métodos de análise que permitam controlar o erro do tipo I que possa surgir ao reestimar a amostra. É ainda recomendado o uso de metodologias que permitam manter os dados cegos. Apenas em casos bem fundamentados poderão ser usadas abordagens que requeiram dados não cegos.¹¹

O uso desta adaptação deverá ser feito com rigor, já que poderá significar que as suposições feitas, por exemplo, quanto à taxa de resposta, aquando do desenho do ensaio não estão a ser alcançadas. Em último caso, esta situação poderá indicar que as condições experimentais não são bem compreendidas.²⁵

Randomização adaptativa

Principalmente em ensaios de superioridade, a razão de randomização é usualmente de 1:1. No entanto, é útil usar uma razão de 2:1 ou outra que permita que um maior número de participantes seja alocado ao braço do tratamento inovador. Isto porque facilita a caracterização do perfil de segurança do novo tratamento.²⁵

Os ensaios com randomização adaptativa fazem uso dos dados interinos, de modo que uma maior proporção de participantes sejam aleatoriamente atribuída ao braço de tratamento com resultados mais promissores.¹⁸

O uso deste tipo de desenho é adequado em ensaios com tamanho amostral pequeno ou que empreguem *outcomes* de curto prazo (caracteristicamente ensaios de fase exploratória). Por outro lado, a randomização adaptativa pode acarretar algumas inconveniências numa fase confirmatória. Isto porque a adaptação da randomização poderá conduzir a um desequilíbrio nas características dos participantes entre os diferentes grupos de tratamento, o que é particularmente crítico em ensaios de fase confirmatória.¹⁸

Desenho adaptive treatment-switching

O desenho *adaptive treatment-switching* admite que haja uma alteração no tratamento recebido pelos participantes do ensaio, quer devido a falta de eficácia, progressão da doença ou outras questões de segurança do tratamento inicial detetadas durante uma análise interina.²⁴

As alterações podem ocorrer ao nível da dose recebida, mas também quanto aos braços de tratamento em si, podendo ser adicionados novos braços ou removidos alguns.²⁴

Hipótese adaptativa

Ensaio de hipótese adaptativa permitem que ocorra uma alteração da hipótese em estudo devido aos resultados de análises interinas. Esta alteração pode ser uma transformação do

cenário de hipótese única para hipóteses múltiplas, uma troca entre *endpoints* primários e secundários ou até a troca de um ensaio de superioridade para um de não-inferioridade.²⁴

Os *endpoints* primários medem os *outcomes* que permitem responder à principal pergunta de investigação. São escolhidos para descrever o efeito do tratamento em questão, pelo que a sua alteração é difícil de fundamentar. Uma explicação poderá ser a incerteza sobre o tamanho do efeito do tratamento necessário para que o *endpoint* primário seja aceite pelas autoridades regulamentares.⁸

Durante o planeamento do ensaio, fase em que os *endpoints* primários são escolhidos, torna-se complicado conceber quais os resultados de uma análise interina que poderão vir a requerer uma alteração dos mesmos. Contudo, os critérios para que sejam alterados estes *endpoints* devem ser pré-especificados e as metodologias estatísticas usadas deverão ter em conta a seleção do *endpoint* adaptativo.⁸

Um ensaio clínico de não-inferioridade pretende demonstrar que um novo tratamento não é menos eficaz do que um já existente, podendo ter um efeito semelhante ou até superior. Por outro lado, um ensaio de superioridade procura efetivamente demonstrar uma diferença entre os tratamentos.²⁶

Por exemplo, nos casos em que um ensaio foi desenhado para ser um ensaio de não-inferioridade e aquando de uma análise interina a não-inferioridade do tratamento fica claramente comprovada, poderá ser desejável que o ensaio se transforme num ensaio de superioridade. No entanto, esta mudança acrescenta alguma complexidade à análise dos resultados.

De forma a evitar ambiguidades, na análise final deverão ser considerados todos os dados obtidos desde o início do ensaio, incluindo os da “fase de não-inferioridade”, mesmo que o intervalo de confiança global seja menos favorável do que o obtido durante a análise interina. No caso disto acontecer, é provável que exista uma heterogeneidade nos efeitos de tratamento entre as duas fases do ensaio, o que poderá obrigar a uma discussão mais complexa das conclusões.⁸

Master Protocols

Os *master protocols* podem ser extremamente vantajosos na fase precoce do desenvolvimento de um novo produto investigacional, visto que permitem:

- avaliar simultaneamente múltiplos compostos e selecionar o melhor para cada indicação terapêutica;
- testar o mesmo composto para diversas indicações e apurar para qual indicação esse composto é mais eficaz.

Assim, os *masters protocols* podem ser divididos em desenhos *umbrella*, *basket* e plataforma.²⁷

Os desenhos *umbrella* avaliam diferentes tratamentos para uma única indicação terapêutica. Pelo contrário, os desenhos *basket* analisam o comportamento de um único medicamento no tratamento de diversas patologias. A figura seguinte (Figura 12) ilustra a diferença entre estes dois tipos de desenhos.

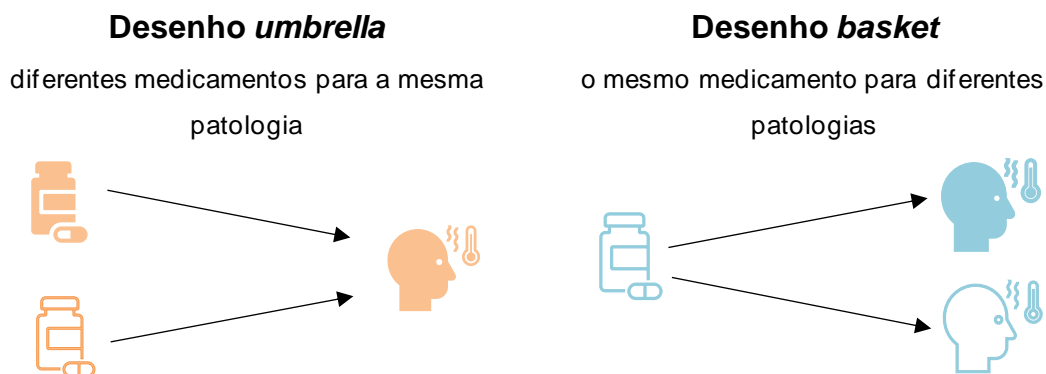


Figura 12: Esquema ilustrativo dos desenhos *umbrella* e *basket*

Por exemplo, utilizando um desenho *basket*, pode ser avaliada a eficácia de um novo composto no tratamento de vários tipos de tumores que têm características genómicas em comum.²⁷ Deste modo, estariam a ser combinados desenho biomarcador adaptativo com desenho *basket*, permitindo uma abordagem centrada no doente ao realizar o *screening* dos doentes apenas uma vez e proceder à sua alocação ao braço de tratamento mais adequado para cada indivíduo.²⁸

Ligeiramente distintos, os ensaios em plataforma permitem avaliar o efeito de diferentes tratamentos numa determinada patologia/condição, possibilitando que sejam adicionados

e removidos tratamentos com base em regras de decisão pré-especificadas. Exemplificando, caso seja evidenciada falta de eficácia num braço de tratamento, o mesmo poderá ser descontinuado. Por outro lado, caso surja um novo tratamento promissor, o mesmo poderá constituir um novo braço de tratamento no estudo.^{18; 27}

A aplicação de ensaios em plataforma poderá representar alguma complexidade no que diz respeito ao financiamento e comunicação entre indústrias farmacêuticas, já que os novos braços poderão usar medicamentos de empresas diferentes. Porém, o ganho de tempo resultante do uso de braços de tratamentos já existentes traduz-se numa grande vantagem.¹⁸

Segundo a *Deloitte Center for Health Solutions*, o uso do desenho em plataforma pode traduzir-se numa redução de 12 a 15% dos custos e numa diminuição de 13 a 18% do tempo do estudo em ensaios de oncologia de fase II. Isto constitui uma enorme atração quer para a indústria farmacêutica quer para os doentes afetados por estas patologias e com escassas soluções de tratamento.²⁸

Em resumo, a aplicação de *master protocols* pode permitir a avaliação de várias hipóteses de investigação simultaneamente, a redução do número de ensaios redundantes e levar a que diferentes indústrias farmacêuticas partilhem as suas infraestruturas e conhecimento. Assim, este tipo de desenho é especialmente adequado para a investigação em doenças raras e complexas, onde o acesso expedito a novas formas de tratamento é crucial.²⁸

Na tabela 4 são resumidos os diferentes tipos de desenhos adaptativos apresentados.

Tabela 4: Definição dos diferentes tipos de desenhos adaptativos.^{12; 17}

Tipo de desenho adaptativo	Definição
Desenho <i>seamless phase II/III</i>	Combinação dos objetivos de fase II e de fase III num único protocolo de estudo, passando de uma fase para a outra sem interromper a inclusão de participantes
Desenho grupo sequencial adaptativo	Avaliação dos resultados em análises intermédias, com opções pré-especificadas para fazer adaptações, incluindo a reestimação do tamanho amostral, modificação/exclusão/adição de braços de tratamento, alteração dos <i>endpoints</i> , modificação da dose e/ou duração do tratamento

Tipo de desenho adaptativo		Definição
Desenho de biomarcador adaptativo		Adaptações ao desenho do ensaio com base em análises interinas das respostas ao tratamento que dependem da presença/ausência de determinado biomarcador
Desenho dose-resposta adaptativo		Alocação de participantes a diversas doses do produto investigacional, com avaliação de resposta ao medicamento em análises interinas, e posterior ajuste da alocação dos participantes, favorecendo a sua alocação às doses que se revelaram mais eficazes
Desenho <i>drop-the-loser</i>		Possibilidade de terminar o grupo de tratamento inferior, modificar os braços de tratamento ou adicionar braços, com base nos resultados de análises interinas
Reestimação do tamanho da amostra		Ajuste do tamanho da amostra, tendo por base a análise provisória de dados interinos
Randomização adaptativa		Adaptação do esquema de randomização, de forma que os participantes tenham maior probabilidade de alocação ao braço de tratamento que demonstrou ser superior nas análises interinas
Desenho <i>adaptive treatment-switching</i>		Possibilidade de alterar o tratamento recebido pelos participantes devido a falta de eficácia, progressão da doença ou outros problemas de segurança do tratamento inicial
Hipótese adaptativa		Alteração da hipótese em estudo devido aos resultados de análises interinas, incluindo transformação do cenário de hipótese única para hipóteses múltiplas, troca entre <i>endpoints</i> primários e secundários, alteração de ensaio de superioridade para não-inferioridade ou vice-versa
<i>Master protocols</i>	Desenho <i>umbrella</i>	Avaliação de diferentes tratamentos para uma única indicação terapêutica
	Desenho <i>basket</i>	Análise do comportamento de um único medicamento no tratamento de diversas patologias
	Ensaio em plataforma	Avaliação do efeito de diferentes tratamentos numa determinada patologia/condição, possibilitando a

Tipo de desenho adaptativo	Definição
	adição e remoção de braços de tratamento com base em regras de decisão pré-especificadas

Vantagens

Pelo que tem vindo a ser discutido, torna-se evidente que a maior vantagem dos ensaios com desenho adaptativo é a possibilidade de acelerar o acesso a novas terapias. Vários são os fatores que contribuem para que tal seja possível, nomeadamente:

- A hipótese de selecionar precocemente a opção de tratamento mais promissora;
- A possibilidade de reduzir a duração do período de tratamento experimental;
- A limitação da alocação de participantes a braços de tratamento inferiores;
- A oportunidade de combinar diferentes fases (exploratória e confirmatória) dos ensaios clínicos, permitindo responder a várias questões de investigação agregadamente. ^{11; 12; 14; 23}

O antecipar da introdução de novos produtos investigacionais no mercado traduz-se num período mais alargado de exclusividade de patente e, portanto, num maior retorno para a indústria farmacêutica.¹²

Os ensaios com desenho dose-resposta adaptativo permitem compreender melhor a relação dose-resposta, o que favorece a identificação de uma dose efetiva e segura a ser usada nas fases seguintes. Paralelamente, os efeitos do tratamento podem ser estimados com maior precisão.^{8; 14}

O uso de desenho biomarcador adaptativo possibilita o reconhecimento da subpopulação de doentes que é mais provável de beneficiar do tratamento inovador,¹⁴ constituindo uma grande vantagem principalmente no âmbito da medicina personalizada.

Outra característica extremamente favorável prende-se com a flexibilidade inerente aos ensaios adaptativos. Suposições erradas produzidas no início do ensaio podem ser corrigidas, através da interpretação dos resultados de análises interinas que decorrem segundo um plano previamente elaborado. O curso do ensaio também pode ser alterado por influência de novas informações que surjam fora do mesmo ²⁴ (como através da publicação de resultados de ensaios concorrentes), limitando o consumo de recursos desnecessários.

A flexibilidade deste tipo de ensaios pode aumentar a aceitabilidade dos mesmos pelas diferentes partes interessadas. Os promotores poderão querer desenvolver preferencialmente um ensaio adaptativo que permita “corrigir” as decisões menos acertadas feitas numa fase inicial. Também os próprios participantes poderão mais facilmente aceitar entrar no ensaio se houver maior probabilidade de ficarem alocados ao braço de tratamento superior.⁸

Em termos éticos, os ensaios adaptativos podem ainda reduzir o número de participantes exposto aos braços de tratamento menos eficazes quer através da descontinuação desses braços, quer através da alteração dos critérios de elegibilidade, ou de outra adaptação.¹²

Limitações

A lacuna a nível de conhecimento sobre a abordagem adaptativa está na base de várias das suas limitações, nomeadamente no que respeita à dificuldade no processo de planeamento do ensaio, submissão e aprovação do mesmo e análise dos dados.

Uma das grandes dificuldades dos ensaios adaptativos prende-se com a análise estatística. A condução de análises interinas leva, em última instância, à inflação do erro do tipo I^{13; 17}; - rejeição da hipótese nula quando a mesma é verdadeira. Para combater este inconveniente têm vindo a ser desenvolvidos e aprimorados alguns métodos estatísticos, o que se traduz num aumento da complexidade da análise estatística associada a este tipo de ensaios. Além disso, e principalmente para os desenhos mais complexos, os métodos estatísticos alternativos ainda não se encontram bem consolidados.⁸

O viés operacional ocorre quando os resultados do ensaio em curso provocam alterações no comportamento do investigador, na avaliação do *outcomes* ou noutros aspetos que afetam a condução do estudo. Tal situação pode levar a que as conclusões sobre os parâmetros de eficácia ou segurança acabem por ser ambíguas e poucos fiáveis.^{14; 29} Este viés, muitas vezes associado a ensaios com desenho adaptativo, pode colocar em causa a integridade do ensaio e a interpretação dos seus resultados.¹⁴

Exemplificando, se os critérios de elegibilidade forem alterados ao longo do ensaio, modificando a população em estudo, e os resultados dependerem do facto de os participantes terem sido recrutados antes ou depois da análise interina, as conclusões gerais poderão ser questionáveis.¹⁴

A divulgação dos resultados das análises interinas ou até o conhecimento de uma mudança adaptativa poderá fazer o investigador duvidar da eficácia do produto investigacional, levando-o a alterar o seu comportamento (por exemplo, em termos de taxa de recrutamento) e resultar em viés operacional.³⁰

Ainda assim, estão disponíveis várias metodologias que podem ajudar a prevenir a ocorrência deste inconveniente, nomeadamente:

- Assegurar a ocultação dos dados;
- Educar as equipas de investigação sobre o propósito do desenho adaptativo;
- Estabelecer uma comissão de monitorização dos dados, responsável pela gestão do risco e salvaguarda da integridade científica e estatística do ensaio;
- Definir procedimentos operacionais padrão no início do ensaio que previnam a divulgação de dados cegos.¹²

Outro grande desafio que os ensaios adaptativos enfrentam é a falta de ferramentas (*softwares*) suficientemente sofisticadas que permitam facilmente realizar simulações dos vários cenários que podem ocorrer ao longo do ensaio (calendarização das análises interinas, regras de decisão, etc.).

As simulações desses cenários consomem um prolongado período de tempo na fase de preparação do ensaio e são, muitas vezes, críticas para a aprovação/revisão pelas autoridades competentes.⁸ No entanto, a elaboração destas não deverá ser desleixada, uma vez que permitem compreender os benefícios e desvantagens das possíveis adaptações, assim como a pertinência das regras de decisão.¹¹

Também os problemas logísticos que podem surgir durante o desenrolar do ensaio constituem uma grande preocupação no seu planeamento. Mudanças no tamanho amostral, *endpoints* ou outros elementos podem traduzir-se em dificuldades a nível de recursos físicos, humanos, temporais, entre outros. Por exemplo, poderá ser necessário um aumento do orçamento para a implementação destas alterações; poderá ser exigida a adição de mais membros à equipa de investigação para satisfazer novas necessidades; ou poderá até significar o comprometimento do fornecimento do produto investigacional.¹²

Para evitar esses eventuais transtornos, deverá ser implementada desde início uma infraestrutura flexível capaz de responder rapidamente a possíveis alterações. Acrescente

a isso, todas as partes envolvidas deverão ser capazes de compreender o racional por detrás do desenho adaptativo do ensaio e encontrarem-se preparadas para eventuais modificações.¹²

Por último, a falta de experiência com os desenhos adaptativos dificulta a avaliação dos pedidos de submissão por parte das autoridades regulamentares. Estas reveem as propostas de ensaios adaptativos com um maior escrutínio comparativamente aos ensaios convencionais, tendo especial atenção às estratégias usadas para controlar o erro do tipo I e a integridade/validade dos resultados. Assim, entre outras coisas, deverá ser apresentado o racional do desenho, demonstrada a validade estatística dos resultados e as simulações executadas.³⁰ Dito isto, a comunicação entre o promotor e as autoridades regulamentares deverá começar numa fase precoce do planeamento do ensaio, de modo a garantir que todas as exigências são cumpridas para que ocorra a aprovação do ensaio.

Guidelines

As orientações publicadas pelas principais agências regulamentares – *European Medicines Agency* (EMA) e FDA – são bastante reduzidas e diferenciam-se ligeiramente nos aspetos abordados.

A primeira *guideline* de uma agência regulamentar surgiu em 2007 pela EMA, o intitulado “Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design”. Este documento é bastante sucinto, focando-se principalmente nos ensaios confirmatórios.

A principal preocupação levantada pela EMA sobre os ensaios adaptativos diz respeito ao controlo do erro do tipo I, afirmando que o controlo rigoroso do mesmo é um pré-requisito para a aprovação. Também deverão estar descritos no protocolo do ensaio quais os métodos estatísticos que serão utilizados, a frequência das análises interinas e o tipo de alterações ao desenho do ensaio que são antecipadas.²⁵

Analisando a *guideline*, é possível notar a importância dada às análises interinas. É referido que o seu uso pode conduzir a uma falha na integridade do ensaio, defendendo que cada análise interina executada deve ser devidamente justificada e, preferencialmente, realizada por uma comissão independente, de forma a minimizar o viés operacional.²⁵

Salienta-se o facto de cada decisão tomada dever ser pré-planeada e manifestamente fundamentada. Por exemplo, é feita referência ao facto de os ensaios de fase III serem de carácter confirmatório, pelo que as modificações introduzidas nos mesmos deverão ser reduzidas ao mínimo indispensável. Caso contrário, a natureza confirmatória dos mesmos poderá ser colocada em causa.²⁵

É feito um alerta quanto à possibilidade de terminar precocemente os ensaios adaptativos, lembrando que tal pode não ser aceitável se acontecer enquanto ainda não existirem dados de segurança e eficácia suficientes para tomar objetivamente essa decisão.²⁵

Em síntese, este documento defende que qualquer etapa dos ensaios adaptativos deve ser planeada antecipadamente, sendo cada modificação justificada e restrita ao mínimo necessário para o sucesso do ensaio.^{12; 25}

Uma das diferenças entre as *guidelines* da EMA e da FDA diz respeito ao tom encorajador para o uso de ensaios com desenhos adaptativos usado pela FDA, fazendo referências às limitações deste tipo de ensaio, mas também sugerindo como ultrapassá-las. A FDA destaca, entre outras coisas, o ganho em termos de eficiência e uma maior compreensão da relação dose-resposta que os ensaios adaptativos podem oferecer.^{8; 12; 31}

A *guideline* da FDA apresenta o que considera serem os quatro princípios que os ensaios adaptativos deverão respeitar para garantir evidência da sua efetividade:

1. a probabilidade de conclusões erradas deve ser devidamente controlada;
2. a estimativa dos efeitos do tratamento deve ser suficientemente confiável;
3. os detalhes do desenho do ensaio devem ser pré-especificados, nomeadamente a calendarização das análises interinas, o tipo de adaptação, os métodos estatísticos empregues e as regras de decisão;
4. a integridade do ensaio deve ser mantida.^{8; 31}

No documento é aconselhada uma interação mais precoce e pormenorizada, face ao que sucede com os ensaios convencionais, entre o promotor e a FDA devido à complexidade e incertezas características dos ensaios adaptativos.^{8; 31}

De seguida, é apresentada uma tabela (tabela 5) que identifica as principais diferenças entre as *guidelines* da EMA e da FDA.

Tabela 5: Diferenças entre as *guidelines* da *European Medicines Agency* e da *Food and Drug Administration*.^{8; 12}

Guideline EMA	Guideline FDA
Documento pouco encorajador do uso de desenhos adaptativos	Documento evidentemente encorajador do uso de desenhos adaptativos, principalmente em ensaios exploratórios
Principais preocupações: controlo do erro do tipo I	Principais preocupações: controlo do erro do tipo I e do viés operacional
Documento mais breve, focando-se principalmente em ensaios confirmatórios	Documento mais detalhado, abordando simultaneamente ensaios confirmatórios e exploratórios
Não regulamenta o uso de ensaios adaptativos	Fornecer recomendações sobre como superar as limitações do uso de ensaios adaptativos

Legenda: EMA - *European Medicines Agency*; FDA - *Food and Drug Administration*

Cenário atual e futuro

Embora alguns dos conceitos subjacentes aos ensaios clínicos adaptativos sejam relativamente recentes, a sua aplicação em termos práticos ocorre já há algum tempo. Destaca-se o término precoce do ensaio no caso de o tratamento em avaliação se demonstrar ineficaz ou, pelo contrário, evidentemente superior ao comparador.¹⁵

Os ensaios clínicos convencionais, com fases sequenciais, continuam a ser o dogma regente, porém o recrutamento exigente de participantes, a sua retenção, a longa duração dos ensaios, entre outras dificuldades, têm contribuído para que os desenhos adaptativos demonstrem a sua pertinência.³² O caso recente mais evidente é o do uso de ensaios em plataforma para investigar várias soluções terapêuticas/profiláticas para a COVID-19.

O rebentar da pandemia veio despertar o interesse na aplicação de desenhos adaptativos. Segundo Vanderbeek *et. al* (2021), só entre janeiro de 2020 e maio de 2021 decorreram globalmente 58 ensaios em plataforma no âmbito desta doença. Por exemplo, o ensaio RECOVERY atingiu um feito histórico ao recrutar doentes nove dias após a submissão do protocolo às autoridades regulamentares, tendo também conseguido apresentar resultados conclusivos rapidamente.³³

O sucedido só foi possível devido ao envolvimento e colaboração das várias partes interessadas, nomeadamente a indústria farmacêutica, governos, autoridades

regulamentares e financiadores, que uniram forças para garantir o sucesso deste tipo de ensaios como resposta a uma emergência de saúde pública.³³

Pode, então, concluir-se que os ensaios adaptativos são particularmente úteis quando é necessário obter resultados com elevada rapidez. Fica também demonstrado que o alinhamento entre as diversas partes interessadas é crucial para o êxito dos ensaios clínicos.

Hoje em dia, o uso de ensaios adaptativos encontra-se estabelecido com maior destaque na indústria farmacêutica focada no desenvolvimento de novas terapias para a área oncológica ou para doenças raras. Isto pode ser justificado pela abertura das partes interessadas a novas metodologias devido às necessidades médicas não respondidas e à natureza fatal destas patologias.³⁴

Assim, é imperativo que a indústria farmacêutica utilize o conhecimento sobre ensaios adaptativos que tem vindo a adquirir ao longo dos anos quase exclusivamente em algumas áreas clínicas e o aplique de forma mais transversal.

Para tal, todas as partes interessadas, nomeadamente as autoridades regulamentares e as equipas de investigação, deverão estar familiarizadas com as implicações inerentes dos desenhos adaptativos. Por exemplo, é fortemente recomendado o contacto precoce entre o promotor do ensaio e as autoridades regulamentares, de forma que os objetivos e as expectativas estejam alinhados desde o início do desenvolvimento do ensaio.³⁴ A falta de uniformidade e conhecimento representa, assim, o grande desafio que os desenhos adaptativos enfrentam.

Conclusão

O objetivo deste tipo de desenhos de ensaios é tornar os ensaios clínicos mais flexíveis e eficientes, traduzindo-se no acesso antecipado a novos produtos investigacionais.

Os ensaios adaptativos têm vindo a ganhar o seu espaço na indústria farmacêutica. Da parte do promotor, este tipo de ensaios afigura-se extremamente atraente na medida em que permite poupar recursos e realizar alterações mais rapidamente durante o decorrer do estudo.

Pelo facto de esta metodologia ser principalmente usada em ensaios relativos a patologias oncológica e doenças raras, e estas áreas constituírem grande parte da investigação feita

atualmente e em crescimento, respetivamente, é muito provável que cada vez mais se faça notar o uso de desenhos adaptativos na indústria farmacêutica.

Presumivelmente os desenhos adaptativos acabarão por se tornar mais conhecidos, ajudando a que algumas das suas limitações sejam ultrapassadas e, portanto, possam vir a ser aplicados com maior regularidade.

Espera-se que a sua aplicação permita que o longo processo do desenvolvimento de novos medicamentos seja encurtado, melhorando, em última instância, os cuidados de saúde disponíveis.

Parte B: Atividades de Estágio

Parte B.1 – Coordenação de estudos clínicos

Exequibilidade

O primeiro contacto recebido de um promotor ou CRO representante pretende, na maioria das vezes, avaliar o interesse do potencial Investigador Principal (IP) em participar no estudo clínico em questão e averiguar quais as capacidades da instituição que irá acolher esse mesmo estudo (exequibilidade ao nível do centro). Para além disso, se numa fase mais precoce do desenvolvimento do protocolo do estudo, poderá apenas ser avaliada a exequibilidade do estudo no país em apreço (exequibilidade ao nível do país). Os parâmetros revistos em cada tipo de avaliação de exequibilidade encontram-se discriminados na secção B.3, pelo que não serão apresentados aqui em detalhe.

As propostas de novos estudos podem ser especificamente direccionadas a investigadores em particular (principalmente se existir já um historial de parceria com certo promotor). Podem também ser recebidas pelo gabinete de investigação em cada instituição ou a nível central pela BlueClinical CRP.

No caso de as propostas não serem endereçadas a um médico em particular, a diretora do Serviço de Investigação indica à equipa de coordenação qual a especialidade clínica mais adequada para receber o estudo e o respetivo diretor de serviço. A proposta é enviada ao diretor do serviço correspondente, que pode assumir o cargo de IP ou indicar outro elemento. É requerido ao potencial IP que faça uma breve avaliação do estudo e realizado o convite para participar no mesmo se for do seu interesse e considerar que reúne as condições para tal.

Nesta etapa, os investigadores necessitam de preencher um acordo de confidencialidade antes de receber informações mais detalhadas sobre o estudo clínico. Este acordo não é vinculativo, servindo apenas para garantir que não é divulgada informação confidencial relativa ao estudo. O CRC poderá ajudar no envio dessa e outra documentação solicitada. Assim, o CRC assume o papel de intermediário entre o potencial IP e o promotor, de forma a facilitar a comunicação, agilizando todo este processo.

Após envio do acordo de confidencialidade, é recebida a informação disponível sobre o estudo no momento, correspondendo muitas vezes apenas à sinopse do protocolo.

O papel de um CRC, nesta fase, passa também e principalmente por auxiliar os investigadores a preencher os questionários de exequibilidade, garantindo que os mesmos são respondidos de forma precisa. Em casos mais raros, um representante do promotor poderá estar presente aquando deste preenchimento.

Enquanto o médico estará capacitado para responder às questões focadas em dados clínicos, o CRC saberá com maior detalhe informações sobre, por exemplo, o armazenamento do material do estudo, os *workflows* geralmente utilizados, os requisitos regulamentares para a condução do estudo e os equipamentos detidos pelo hospital.

Estes questionários deverão ser respondidos assim que possível e nunca após o prazo estabelecido pelo promotor, demonstrando interesse em participar no estudo. Aqui, o CRC pode também ajudar a garantir que os prazos são cumpridos, preenchendo juntamente com os IPs os questionários de forma eficiente.

Enquanto coordenadora tive a oportunidade de auxiliar no preenchimento de seis questionários de exequibilidade na sua íntegra. Destes, apenas um decorreu na ULSG. Apesar de o preenchimento na íntegra ter decorrido para seis ensaios, muitas vezes os IPs solicitam ajuda com perguntas específicas que têm mais dificuldade em responder, como questões regulamentares ou equipamentos detidos pelo hospital. Além disso, para o ensaio OCEANIC-Stroke, o preenchimento do questionário ocorreu presencialmente com um representante do promotor (ver anexo A).

Visita de Qualificação/Seleção

Após avaliação das respostas ao questionário de exequibilidade pelo promotor, no caso de o centro ser pré-selecionado, ocorre a visita de qualificação, remota ou presencial. Esta visita tem como objetivo confirmar as informações recolhidas através do questionário e esclarecer e definir como ultrapassar possíveis dificuldades que o estudo possa levantar.

Nesta visita são avaliadas as capacidades do centro (ver detalhes na tabela 6), por exemplo, em termos da equipa de investigação (experiência e treino), equipamentos e espaço físico. São também discutidas soluções para possíveis entraves que possam estar presentes como a ausência de certo equipamento, que poderá vir a ser fornecimento pelo promotor, ou a necessidade de contratualizar com uma entidade externa. Este último caso pode dizer respeito a uma variedade de situações, desde a realização de exames

imagiológicos em tempo útil à aplicação de questionários por elementos com formação para tal (por exemplo, neuropsicólogos).

A ausência de algumas características exigidas pelo promotor ou a falta de equipamentos, que o promotor não esteja disposto a ceder, poderão constituir fatores que desclassifiquem o centro de participar no estudo.

Para além disso, são analisados os critérios de elegibilidade, averiguando em pormenor se o centro dispõe da população de doentes em causa, a forma como irá decorrer o recrutamento dos mesmos e quantos doentes se estima que sejam recrutados (compromisso de recrutamento).

Na tabela infra (tabela 6), é apresentado um resumo dos tópicos usualmente abordados durante a visita de qualificação.

Tabela 6: Resumo dos tópicos a discutir durante a visita de qualificação.³⁵

Tópicos a discutir durante a visita de qualificação
<ul style="list-style-type: none">• Responsabilidades do IP;• Qualificações (treino e experiência) da equipa de investigação;• Objetivos do estudo, critérios de elegibilidade, recrutamento dos participantes e procedimentos exigidos pelo protocolo;• Requisitos regulamentares;• Reporte de AEs;• Documentos fontes – formas disponíveis (em papel, digital, etc.);• Espaço físico, requisitos para o armazenamento do material do estudo;• Disponibilidade dos equipamentos requeridos por protocolo.

Legenda: AEs – *Adverse Events*/Eventos Adversos; IP – Investigador Principal

O preenchimento dos questionários de exequibilidade de forma íntegra e a realização de visitas de seleção representam um processo extremamente importante no decorrer dos estudos clínicos. Isto porque permitem identificar potenciais desafios e soluções para os mesmos, tais como obstáculos ao recrutamento, relevância do estudo, custos e cronogramas. O centro, em articulação com o promotor, pode apresentar medidas para ultrapassar as dificuldades, conduzindo ao sucesso na condução do estudo.

O CRC é responsável por agendar com o representante do promotor (geralmente o monitor) a data e programação desta visita, conciliando os horários dos diferentes intervenientes

que poderão estar presentes, nomeadamente o IP e os serviços farmacêuticos. Para além disso, assume também um papel importante no decorrer da visita, sendo muitas vezes quem acaba por responder a diversas questões do promotor e conduzir o monitor pelas instalações do centro.

Enquanto coordenadora participei em 13 visitas de qualificação, tendo decorrido sete delas de forma remota e seis presencialmente. De destacar também que cinco das 13 visitas tiveram lugar na ULSG, tendo o hospital sido selecionado para receber todos os ensaios em questão. Isto demonstra que apesar de ser um centro de investigação muito recente, tem conseguido angariar vários ensaios e em áreas distintas, já que desses cinco, dois são ensaios de Pneumologia, dois de Oncologia e um de Medicina Interna (ver anexo A).

Pela altura do término do meu estágio, a ULSM ainda não tinha recebido a confirmação da sua seleção para dois dos oito ensaios em apreço, sendo um deles um ensaio de fase II com uma população alvo extremamente restrita.

Após decorrer a Visita de Qualificação, podem seguir-se três cenários:

- o centro é selecionado;
- o centro fica como *backup*, podendo ser selecionado no caso de ser necessário incluir mais centros ou substituir outro centro;
- o centro é excluído.

Submissão

No caso de o centro de investigação ser selecionado, é iniciado o processo de submissão do estudo às autoridades regulamentares, por parte do promotor. Dependendo do tipo de estudo, as entidades envolvidas diferem.

A nível nacional existem três entidades de relevo pelas quais deverá passar a aprovação/notificação dos estudos clínicos: o INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e o Conselho de Administração (CA) da instituição que irá acolher o estudo.

O INFARMED representa a autoridade competente “em matéria de ensaios clínicos, de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou de produtos cosméticos e de

higiene corporal”. Desta forma, a realização de estudos clínicos com medicamentos de uso humano ou dispositivos médicos (DM), PASS e estudos de eficácia pós-autorização (*Post-Authorisation Efficacy Studies - PAES*) só podem suceder após aprovação por parte do INFARMED. Por outro lado, estudos clínicos de Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal carecem apenas de notificação ao INFARMED e não propriamente da sua aprovação. Isto é, o estudo pode ser iniciado 30 dias após a notificação se, dentro desse prazo, o INFARMED não emitir decisão desfavorável, devidamente fundamentada, à sua realização e notifique o promotor da mesma.⁷

Por seu turno, a Comissão de Ética Competente (CEC) encontra-se “encarregue de emissão do parecer previsto na presente lei”. Esta pode assumir-se como a própria CEIC, a Comissão de Ética para a Saúde (CES) que funciona no centro de estudo clínico envolvido, ou a CES designada pela CEIC para esse fim.⁷

A CEIC constitui “o organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos e de garantir os mesmos junto da sociedade”.⁷

Os estudos clínicos com medicamentos de uso humano requerem obrigatoriamente a obtenção de um parecer favorável por parte da CEIC. Ao contrário, os restantes estudos, apesar de poderem ser avaliados pela CEIC, obtêm normalmente o parecer favorável para realização por parte da CES local.⁷

Segue-se um esquema resumo (figura 13) dos processos de submissão supramencionados.

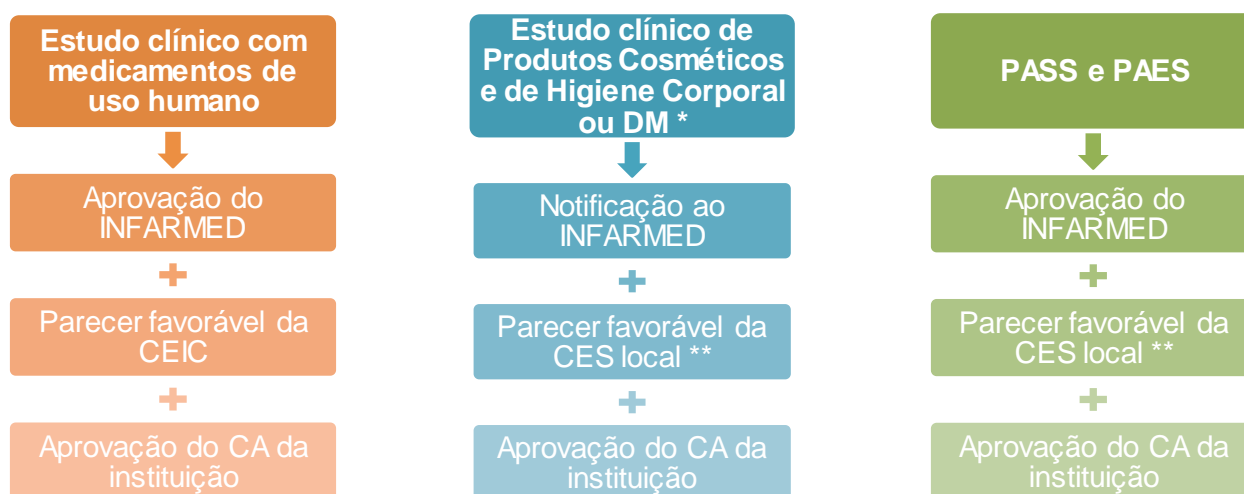


Figura 13: Submissão de diferentes tipos de estudos clínicos (*DM da classe III e dispositivos implantáveis e dispositivos invasivos das classes IIa ou IIb para utilização por longos prazos carece de autorização do INFARMED; Para as restantes classes de DM, a realização de estudos clínicos com intervenção de DM depende apenas de parecer favorável da CEC e de notificação do INFARMED; **Nas situações em que o centro não possui CES, os estudos deverão ser submetidos à CEIC.⁷; CA – Conselho de Administração; CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica; CES - Comissão de Ética para a Saúde; DM – dispositivo médico; INFARMED – INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.; PAES - Estudos de Eficácia Pós-Autorização; PASS - Estudos de Segurança Pós-Autorização)

Apesar de ser o promotor a Parte responsável pela submissão às autoridades regulamentares, a equipa de coordenação tem um papel fulcral nesta fase, uma vez que está encarregue de elaborar vários documentos solicitados pelo promotor. A recolha das respetivas assinaturas desses documentos é também efetuada pelo CRC no centro. Entre estes documentos destacam-se os descritos na tabela 7.

Tabela 7: Documentos requeridos para a submissão de estudos com e sem intervenção

Documento	Definição	Estudo com intervenção	Estudo sem intervenção
Declaração das condições do centro	Reconhece que o hospital reúne as competências necessárias para receber o estudo, nomeadamente no que diz respeito às infraestruturas, recursos humanos e equipamentos. Enumera os elementos da equipa de investigação. No caso de ser necessário recorrer a serviços externos, os mesmos são indicados neste documento	✓	✓
Circuito do medicamento	Descreve todo o percurso efetuado pelo IMP (desde o fornecimento até à destruição) e identifica o responsável afeto a cada etapa do mesmo	✓	x
Declaração dos serviços farmacêuticos	Documenta que os serviços farmacêuticos do hospital reúnem as capacidades necessárias para receber o estudo, nomeadamente no que diz respeito às infraestruturas, recursos humanos e equipamentos;	✓	x

Documento	Definição	Estudo com intervenção	Estudo sem intervenção
	pode ser incluída na declaração das condições do centro		
Modalidade de recrutamento	Define o contexto onde irá ocorrer o recrutamento dos potenciais participantes do estudo	✓	✓
Distribuição de verbas	Clarifica como será distribuída a compensação financeira pelos elementos da equipa de investigação	✓	✓
Declaração de autorização de intervenção de colaborador	Atesta que os colaboradores envolvidos no estudo clínico, usualmente os coordenadores de estudos clínicos, possuem as qualidades necessárias ao desempenho de funções no estudo	✓	✓

Legenda: IMP – *Investigational Medicinal Product*/Produto investigacional

Os CRCs são frequentemente encarregues de recolher os currículos e os certificados em Boas Práticas Clínicas (BPC) atualizados dos elementos da equipa de investigação, assim como certificados de calibração dos equipamentos a ser usados no estudo.

Os certificados de calibração dos equipamentos do hospital que serão usados ao longo do estudo podem ser logo entregues nesta fase ou posteriormente, por exemplo, durante a visita de início (*Site Initiation Visit – SIV*). Por norma, são requeridos os certificados dos equipamentos utilizados pela Patologia Clínica, como centrífugas e arcas congeladoras, e os equipamentos manipulados pela equipa de enfermagem, como balanças e esfigmomanómetros.

Quer a equipa de coordenação da ULSG quer da ULSM têm vindo a desenvolver e alimentar uma pasta centralizada, melhorando a eficiência no acesso e partilha desta documentação. No entanto, destaca-se o facto de esta tarefa ser um trabalho contínuo, já que estes documentos apresentam um prazo de validade, usualmente de dois anos.

Apesar de ser o hospital o responsável por essa calibração periódica, é o CRC quem deverá solicitar estes certificados atualizados à equipa da logística, garantindo que os mesmos se

encontram no prazo de validade e correspondem efetivamente ao equipamento utilizado durante o ensaio.

É ainda recolhida a página de assinaturas do protocolo assinada e datada pelo IP. Ao assinar este documento, o IP declara que se encontra de acordo com a versão atual do protocolo do estudo.

Nesta fase, procede-se à elaboração do contrato financeiro entre o promotor, a BlueClinical, o centro e o IP. A BlueClinical apresenta um departamento próprio dedicado à revisão dos acordos financeiros, o que facilita o processo – tema desenvolvido na secção B.2. No entanto, a existência deste departamento não dispensa a disponibilização de várias particularidades a incluir no contrato por parte dos CRCs, como informações sobre o IP e a distribuição de verbas.

Submissão ao Conselho de Administração

Em paralelo à submissão do estudo às autoridades regulamentares (CEC e/ou INFARMED, quando aplicável) ou após aprovação/parecer favorável das mesmas, é submetido o dossier do estudo ao CA do hospital para autorização da condução do estudo. Só após esta aprovação é possível receber o estudo no centro.

O facto desta submissão poder suceder de forma paralela à submissão às outras autoridades regulamentares e à discussão do contrato financeiro, permite ganhar algum tempo até ao início efetivo do decorrer do estudo.

Segue-se a composição habitual do dossier de submissão ao CA:

- documentos do estudo, como protocolo e respetiva sinopse;
- documentos de submissão enumerados na tabela 7;
- certificado de seguro (responsabilidade civil ensaios clínicos);
- resumo do estudo, o qual identifica, por exemplo, o estado do pedido de autorização ao INFARMED e à CEIC, o promotor e respetivo representante, o tipo, os centros participantes em Portugal e a duração prevista do estudo;
- acordo financeiro, se disponível.

Ofícios para submissões internas

Apenas durante o período de estágio que decorreu na ULSM, houve oportunidade de submeter diretamente estudos ao CA, pelo que esta subsecção diz respeito ao procedimento utilizado nessa instituição.

A nível interno, estão disponíveis vários formulários que deverão ser preenchidos com informação sobre o estudo em questão, nomeadamente: o código do protocolo, o título do protocolo, o número EudraCT, o IP e respetivo serviço clínico.

Destes formulários destacam-se os seguintes:

- “Pedido de aprovação para realização de ensaio clínico na ULSM”;
- “Pedido de aprovação condicionada para realização de ensaio clínico na ULSM”;
- “Pedido de aprovação de realização de estudo observacional na ULSM”;
- “Tomada de conhecimento do convite de investigador da ULSM para coordenador nacional de ensaio clínico e assinatura do respetivo contrato”.

Após estes formulários serem preenchidos pela equipa de coordenação, a secretária do gabinete de investigação submete formalmente os mesmos, através de diferentes ofícios, ao CA. Juntamente com este documento, é também enviado, por norma, o protocolo, a sinopse do protocolo e o contrato financeiro.

Para além da submissão ao CA, no caso dos estudos observacionais, é também necessário realizar a submissão à Comissão de Ética da ULSM. Nessa situação, deverá ser submetido à Comissão de Ética o “Pedido de autorização para a realização de estudo observacional”. Neste documento encontram-se identificados o nome do estudo, o código do protocolo, o título do protocolo, o IP e respetivo serviço clínico.

Durante o estágio, foi possível participar na elaboração dos documentos de submissão de 12 estudos clínicos, três deles na ULSG e nove na ULSM. Destes 12, apenas um diz respeito a um estudo observacional, que irá ser conduzido na ULSM, pelo que foi efetuada a submissão à Comissão de Ética local.

Para além da elaboração dos documentos em si, para cada um, foi também necessário recolher a assinatura dos mesmos. Dependendo do documento, as assinaturas requeridas variam, mas no geral envolvem o CA, o IP, o diretor de serviço onde o estudo irá decorrer, o diretor dos serviços farmacêuticos e o diretor da patologia clínica.

Foi ainda possível colaborar em outras atividades da etapa de submissão, como recolha e envio de certificados de calibração, treinos e currículos da equipa de investigação, para um total de aproximadamente 21 estudos.

Visita de Início

Geralmente a visita de início decorre após aprovação/parecer favorável do estudo clínico pelas autoridades competentes e assinatura do acordo financeiro. Antes da mesma é importante assegurar que o centro recebeu, pelo menos, grande parte do material do estudo, como os dossiers do estudo, os kits de colheita de amostras para análise em laboratório central e qualquer outro equipamento exigido pelo protocolo. O CRC é responsável por esta receção, devendo documentar a mesma ao assinar, enviar à pessoa de contacto e arquivar os formulários de receção.

Por norma, a SIV é feita presencialmente no hospital, estando presente o maior número possível de elementos da equipa de investigação em reunião com o monitor do estudo.³⁶

Os principais objetivos desta visita são garantir que todos os elementos compreendem e são capazes de cumprir com as suas responsabilidades; e treinar a equipa de investigação nos procedimentos do estudo³⁷, sendo dada formação no protocolo por parte do monitor. É dado especial enfoque a procedimentos que sejam menos comuns e/ou a atividades críticas exigidas por protocolo. Segue-se um resumo dos principais tópicos abordados durante a SIV (tabela 8).

Tabela 8: Resumo dos principais tópicos a abordar durante a visita de início

Principais tópicos a abordar durante a visita de início
<ul style="list-style-type: none">• Critérios de elegibilidade;• Processo de obtenção do consentimento informado;• Procedimentos requeridos por protocolo;• Responsabilidades dos diferentes elementos da equipa de investigação;• Gestão das plataformas do estudo.

Quando ainda não disponibilizados previamente, são fornecidos os acessos às diferentes plataformas do estudo consoante o papel desempenhado por cada elemento, acabando por ser o IP e o CRC os elementos aos quais é atribuído o maior número de acessos. Estes

contemplam o acesso ao CRF, sistema interativo de resposta web/voz (*interactive web/voice response system - IXRS*), plataforma do laboratório central e outros prestadores de serviços como, por exemplo, aqueles permitem o envio de exames imagiológicos, etc.

Nesta visita é também confirmado se as condições declaradas aquando da visita de qualificação se mantêm e são revistos alguns pontos mais práticos. Por exemplo, é revisto o procedimento para o envio de amostras biológicas e exploradas brevemente as plataformas do estudo.

Caso ainda não tenham sido entregues, pode ocorrer a recolha de documentos essenciais da equipa de investigação que evidenciem as suas qualificações para executar as tarefas para as quais estão delegados (currículo e certificado de BPC). Podem também ser assinados e arquivados os *financial disclosure forms* dos investigadores, se ainda não partilhados com um representante do promotor/CRO.

São preenchidos o formulário de delegação de responsabilidades (*delegation log*) e o formulário de registo de treino (*training log*) com as informações dos elementos que estiveram presentes na SIV, sendo que poderão ser acrescentados mais elementos ao longo do decorrer do estudo. Os elementos a serem adicionados à equipa deverão receber treino por parte de outro elemento de igual ou superior hierarquia e delegados pelo IP para a respetiva função.

Em geral, não é possível ficar com toda esta documentação completa no dia da SIV, pelo que o CRC desempenha um papel fundamental ao ser responsável pela recolha dos documentos que ficarem pendentes.

A duração destas visitas é variável, sendo que tendencialmente, quanto maior a complexidade do estudo, maior a duração da visita. Isto porque o treino da equipa é mais demorado quando os procedimentos são mais incomuns ou a equipa não estiver familiarizada com os mesmos.

Pretende-se que a conclusão desta visita simbolize a ativação do centro de investigação, o que significa que o mesmo se encontra preparado para começar o recrutamento de participantes. No entanto, nem sempre isso acontece, uma vez que poderá ficar em falta algum parâmetro que não permita tal ativação, como a ausência de documentação ou material a ser usado no estudo.

Por esta altura ou até mesmo antes, é importante pré-identificar potenciais participantes, uma vez que assim que o centro fique ativo os mesmos possam ser incluídos. Isto traduz-se num curto período entre a ativação e o primeiro doente incluído, representando um ótimo indicador da *performance* do centro.

Ainda nesta fase, os CRCs preparam diversas folhas de trabalho, nomeadamente guiões, folhas de enfermagem e *checklists*. Os guiões consistem em textos de apoio que contemplam as informações que deverão constar no processo clínico do participante no âmbito do estudo e que servirão como documentos fonte. A sua elaboração tem por base as *guidelines* do CRF, já que nestas se encontram as informações que serão solicitadas durante o preenchimento de cada página do CRF.

Por seu turno, as folhas de enfermagem registam os sinais vitais, horas de colheita de amostras biológicas, entre outros e servem também como documentos fonte.

As *checklists* são muitas vezes utilizadas para confirmar os critérios de elegibilidade dos participantes, mas também, e principalmente em ensaios com muitos procedimentos e que exigem *timings* específicos, permitem detalhar o *workflow* que deverá ser seguido em cada visita. Desta forma, é garantido que não ficam tarefas por executar e dados por recolher.

Uma vez que a BlueClinical trabalha em rede e vários centros parceiros conduzem os mesmos estudos, é possível a partilha destas folhas de trabalho entre os centros. Assim, é rentabilizado algum tempo, necessitando-se apenas de adaptar estes documentos a certas especificações de cada centro.

Durante o estágio foram assistidas seis visitas de início, sendo que foi assumido o papel de coordenadora principal para um desses ensaios. Das seis visitas, duas ocorreram na ULSG e quatro na ULSM (anexo A). Apenas num caso, o centro ficou imediatamente ativo após a conclusão da SIV.

Os casos de não ativação imediata deveram-se a:

- Falta de disponibilização de certificados de calibração;
- Falta de disponibilização de certificados de treino em materiais/equipamentos específicos do estudo;
- Impossibilidade de garantia, por parte do promotor, do fornecimento do IMP.

Recrutamento e Seguimento

Apesar de também nas outras etapas do decorrer de um estudo clínico existirem algumas nuances entre estudos observacionais e estudos intervencionais, é principalmente na etapa de recrutamento e seguimento que as diferenças se fazem notar. Assim sendo, esta secção encontra-se dividida entre as tarefas executadas no âmbito de:

- estudos intervencionais;
- estudos observacionais;
- estudos intervencionais e observacionais.

Estudos Intervencionais

Começando pelo que é habitual constituir a dinâmica dos estudos intervencionais, nomeadamente dos ensaios clínicos, após a ativação do centro, o mesmo pode iniciar o recrutamento de participantes. Nesta fase, a equipa de coordenação desempenha um elevado número de tarefas, nomeadamente:

- auxiliar os investigadores a verificar se os possíveis participantes cumprem os critérios de elegibilidade;
- agendar visitas, conciliando os horários dos diferentes intervenientes;
- convocar os participantes para as consultas;
- agendar a realização de exames previstos no protocolo dentro da instituição ou com entidades externas;
- marcar o serviço de táxi para transporte dos participantes;
- acompanhar os participantes durante todo o percurso no hospital;
- preencher CRFs;
- preparar os kits de colheita de amostras;
- solicitar o envio das amostras (ambiente e/ou congeladas);
- auxiliar no processo de reembolso das despesas dos participantes;
- preservar os dossiers do estudo organizados e atualizados.

Seguidamente, destacam-se alguns dos momentos chave que ocorrem ao longo dos períodos de recrutamento e seguimento do estudo.

Visita/Período de *Screening*

É considerada uma boa prática rever o processo clínico do potencial participante do estudo, de forma a verificar se o mesmo cumpre os critérios de seleção mais gerais. Assim, evita-se que seja feita uma visita de *screening* desnecessária se à partida o indivíduo será excluído por não cumprir os requisitos passíveis de pré-avaliação.

O CRC pode auxiliar na revisão dos processos clínicos, verificando, por exemplo, se o eventual participante não está a tomar nenhuma medicação proibida por protocolo. Critérios mais específicos que exijam a realização de procedimentos médicos para sua avaliação só poderão ser executados após a assinatura do consentimento informado (CI) na visita de *screening*.

Esta visita marca o início do percurso do participante no estudo. Antes de qualquer outro procedimento, deverá ser discutido e assinado o CI. Segundo a Lei da Investigação Clínica, este consiste na “decisão expressa de participar num estudo clínico, tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade de o prestar ou, na falta desta, pelo seu representante legal, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do estudo, bem como o direito de se retirar do mesmo a qualquer momento, sem quaisquer consequências, de acordo com as orientações emitidas pela CEC, que devem incluir a definição do meio adequado de o prestar, o qual deve ser escrito, sempre que aplicável”.⁷

Desta forma, é extremamente importante que o participante seja bem esclarecido sobre o que é expectável ocorrer ao longo do estudo, como por exemplo, a periodicidade das visitas e os procedimentos a realizar, para que as suas expectativas estejam alinhadas com a realidade.

Apesar de ser o investigador o elemento responsável por explicar tudo isso ao doente, o CRC auxilia também o mesmo a compreender os aspetos mais práticos do estudo e relembra-o, por exemplo, das datas das visitas e de como se deve preparar para as mesmas. Exemplificando, o CRC pode lembrar o participante de devolver as caixas de medicação do estudo e, no caso de ser necessário, solicitar ao mesmo para se deslocar ao hospital em jejum para a colheita de amostras. A partir daqui o CRC assume-se como o ponto de contacto primário do doente.

Após a assinatura do CI, deverá ser realizada a chamada de *screening*. Esta é executada pelo CRC acedendo à plataforma IXRS específica de cada estudo. É originado um número único identificativo do participante que constará em todos os seus registos relacionados com o estudo ao invés da sua identificação pessoal.

Para praticamente todos os estudos são recolhidos os dados demográficos, história médica e medicação concomitante usada pelo participante. São também realizados os procedimentos de enfermagem, incluindo a medição de sinais vitais e colheita de amostras biológicas para análise por laboratório local e/ou central. Poderá ser necessária a realização de procedimentos mais específicos, como exames imagiológicos, aplicação de questionários, entre outros.

O *screening* pode ocorrer num só dia, isto é, todos os procedimentos necessários de executar são realizados no mesmo dia ou, pelo contrário, poderá existir um período de *screening* que permite efetuar os diversos procedimentos em dias separados. Este último caso (o mais comum) decorre quando, por exemplo, é necessário submeter amostras biológicas para laboratório central, realizar exames médicos mais complexos ou verificar a *compliance* do participante com certo procedimento.

É também de destacar que existe sempre a possibilidade de os participantes serem considerados *screening failure*, se os mesmos não cumprirem com os critérios de elegibilidade. Constituem exemplos desse incumprimento as seguintes situações:

- obtenção de certo parâmetro clínico fora do pretendido;
- impossibilidade de executar todos os procedimentos requeridos durante o período de *screening* estabelecido;
- retirada do consentimento por parte do participante.

É extremamente importante que o doente compreenda o porquê de ser considerado *screening failure*, já que poderá ficar com dúvidas sobre o que sucederá a partir daí. Alguns ficam confusos sobre se tal situação terá consequências na forma como serão seguidos na prática clínica, pelo que essas incertezas deverão ser esclarecidas.

Determinados protocolos permitem que seja feito um *re-screening* do doente. O CRC deve garantir que é respeitada a janela temporal exigida para tal. Os procedimentos obrigatórios nestas visitas variam imenso, podendo apenas ser necessário repetir a análise de amostras

biológicas ou, no outro extremo, repetir a totalidade dos procedimentos requeridos durante o *screening* inicial.

Durante o estágio, houve oportunidade de participar em cerca de 51 visitas de *screening*, sendo que a maioria destas visitas decorreram no âmbito dos ensaios de Neurologia EVOKE e EVOKE+ na ULSM. Estas visitas eram bastante exigentes a nível organizacional, uma vez que era necessário conciliar as agendas de vários intervenientes, nomeadamente do investigador, enfermeiro, psicólogos, entidade externa para a realização de exames imagiológicos e até do médico de oftalmologia, quando aplicável. O período de *screening* de três meses associado reflete precisamente essa exigência. Apesar de desafiante, o papel do CRC é essencial para que todo este processo decorra de forma fluida.

Visita de *Baseline*

Assim que sejam recebidos os resultados dos exames imagiológicos e/ou laboratoriais, entre outros, que tenham ficado pendentes do *screening*, o participante pode ser chamado para a visita de *baseline*. Isto se os resultados estiverem de acordo com os critérios de elegibilidade e o mesmo não for considerado *screening failure*.

Nesta visita são revistos todos os critérios de elegibilidade e a partir daqui é usualmente iniciada a toma do IMP. Além disso, por norma, são recolhidas amostras biológicas para análise de forma a adquirir parâmetros clínicos “base” (antes de iniciar o IMP), a serem comparados com os que serão obtidos ao longo do estudo.

Quando os ensaios clínicos são randomizados, a randomização do participante é efetuada normalmente nesta visita através do IXRS. A partir desse momento, a medicação do estudo pode ser iniciada de acordo com o braço ao qual o doente foi aleatoriamente alocado.

Enquanto coordenadora, participei em cerca de 15 visitas *baseline*, o que é um número consideravelmente inferior ao das visitas de *screening*. Isto demonstra que a taxa de *screening failures* é ainda um inconveniente a avaliar nos ensaios clínicos.

Uma vez que os procedimentos dos ensaios só podem ser realizados após a assinatura do CI e, portanto, após a chamada de *screening*, e alguns desses procedimentos é o que permite verificar se o doente cumpre os critérios, o número de *screenings* será sempre superior ao número de doentes que efetivamente inicia o IMP.

Assim, os investigadores com ajuda dos CRCs, quando aplicável, deverão sempre verificar o cumprimento do maior número de critérios possível, de forma a evitar que sejam realizados procedimentos desnecessários.

Visitas de Seguimento

Também para as visitas de *screening* e *baseline* se aplicam as atividades que serão nomeadas a seguir, mas as mesmas serão destacadas aqui, uma vez que as outras duas visitas apresentam características mais diferenciadoras.

Agendamento das visitas

Durante todo o decorrer do estudo, o CRC é responsável pelo agendamento das consultas, garantindo que a calendarização exposta no protocolo é cumprida. Assim, deve assegurar que todos os elementos, nomeadamente, o investigador e o enfermeiro, entre outros, apresentam disponibilidade para a execução das suas funções no horário agendado.

O doente é acompanhado de forma praticamente contínua pelo CRC durante o seu percurso no hospital, ou seja, desde a sua chegada, encaminhamento para a consulta de enfermagem, realização de exames, consulta médica e entrega de medicação, quando aplicável.

Para além disso, poderá ser necessário que o doente realize exames fora do hospital antes do dia da visita em si. Nesse caso, é também o CRC quem deve garantir que os mesmos sejam efetuados em data compatível com a disponibilização dos seus resultados no dia da consulta, sem nunca desviar da janela temporal protocolada.

Gestão dos kits de colheita e outro material do estudo

Antes de qualquer visita, em que seja aplicável, o CRC deverá preparar os kits de colheita de amostras biológicas para análise central. Importante também destacar que deverá ser assegurado o envio de gelo seco, quando existe necessidade de transportar amostras congeladas, sendo o mesmo solicitado normalmente com dois dias de antecedência. Isto exige que haja um rigoroso planeamento de todas as visitas, de forma a garantir que as

amostras não ficam no centro mais tempo do que o necessário, evitando assim a sua deterioração ou perda. O transporte das amostras é também requerido pelo CRC, no próprio dia em que as mesmas deverão ser recolhidas ou em casos especiais com antecedência.

O processamento das amostras é executado pela equipa da Patologia Clínica, quer na ULSG quer na ULSM. No entanto, a disponibilização para recolha por parte da transportadora difere entre as instituições. Enquanto na ULSG é a equipa de coordenação a responsável por tal, na ULSM é a equipa do laboratório quem executa essa tarefa.

A gestão do inventário dos kits de colheita e de outro material, como cartas de porte ou sacos para acondicionamento do IMP, está a cargo do CRC. Este deve assegurar que os kits disponíveis no centro se encontram dentro do prazo de validade. Quando necessário e com alguma antecedência, o CRC deverá encomendar mais kits, garantindo que não existem falhas. É também importante não solicitar demasiados kits, quer pelo desperdício que isso pode significar, quer também pela (falta de) disponibilidade de espaço físico para os armazenar.

Gestão das despesas dos participantes

Alguns doentes, no seu direito, optam por utilizar o serviço de táxi para o transporte até ao hospital ou alguma clínica externa, etc. O CRC é o responsável por garantir o agendamento do mesmo para cada doente.

Além disso, a agilização do reembolso de despesas efetuadas no âmbito do estudo, como o pagamento do parque de estacionamento, é também responsabilidade do CRC. Não só, mas principalmente no caso de doentes deslocados, poderão também surgir despesas com a alimentação, estadia e transportes (quer ao nível do combustível, quer ao nível de portagens).

O CRC agiliza o pagamento dessas despesas ao receber a fatura do doente, anonimiza-la, quando necessário, e submetê-la para aprovação por parte do monitor do ensaio. Após validação do monitor, o CRC solicita o reembolso do participante, ao enviar um email aos serviços financeiros do hospital.

Dispensa do produto investigacional

Nas visitas em que for aplicável, é necessário proceder à dispensa do IMP. O CRC efetua a chamada no sistema IXRS, após o investigador confirmar que o doente deve continuar a toma da medicação segundo o protocolo do estudo.

Em alguns ensaios, pode ocorrer subida/descida de dose, pelo que é extremamente importante que exista uma boa comunicação entre o CRC e o investigador para garantir que o IMP é dispensado corretamente. Após realizar a chamada no IXRS, o CRC deverá disponibilizar a folha da dispensa para assinatura pelo investigador, dirigindo-se de seguida à farmácia hospitalar.

Assim que os farmacêuticos efetuarem a dupla verificação da medicação dispensada, esta é, por norma, entregue ao CRC. Por sua vez, este transfere a mesma ao doente ou ao enfermeiro, quando aplicável. Medicamentos intravenosos ou de outras formulações não são tão fáceis de manusear como a formulação oral ou subcutânea poderão seguir um percurso mais complexo até chegar ao doente, não sendo este efetuado pelo CRC. Por exemplo, as quimioterapias são sempre entregues diretamente pelos serviços farmacêuticos ao hospital de dia.

Apesar de ser também uma função do investigador, o CRC poderá sempre lembrar o doente como este deverá administrar a medicação, nos casos em que a mesma é tomada em casa.

Durante o estágio foi possível acompanhar sensivelmente 74 visitas de seguimento de estudos clínicos, cada uma com a sua própria dinâmica. Estas consultas variam desde as mais acessíveis de executar, com reduzido número de procedimentos, até às mais complexas, com uma preparação mais trabalhosa e concretização exigente.

Visita de Fim de Tratamento

A visita de fim de tratamento compreende alguns procedimentos comuns às restantes visitas, como a recolha de amostras biológicas, a medição de sinais vitais e a consulta médica. A sua particularidade passa por garantir que o doente devolve todo o material que recebeu durante o estudo. Isto pode incluir a devolução da medicação que sobrou ou apenas das respetivas caixas, de dispositivos eletrónicos, por exemplo, para responder a questionários ou medir sinais vitais em casa, etc.

Durante o período de estágio, foram conduzidas três visitas de fim de tratamento, todas elas na ULSM.

Estudos Observacionais

Abordando agora os estudos observacionais, estes apresentam uma dinâmica menos exigente para toda a equipa, já que se integram por (quase) completo no que é a prática clínica.

Os investigadores vão estando atentos a potenciais participantes que lhes cheguem através da consulta, convidando-os a participar no estudo. Assim, as visitas de *screening* acabam, muitas vezes, por não serem planeadas. O CRC necessita de estar pronto para auxiliar o investigador, sendo responsável pela entrega dos CIs e alguns questionários/formulários, quando aplicável. Poderá também ser o próprio CRC a aplicar esses questionários, caso tenha recebido treino para tal.

O CRC poderá ainda lembrar o investigador de necessidade de recolher dados, de acordo com a calendarização do estudo, podendo estes ser retrospectivos ou prospetivos. Para além disso, o CRC terá de introduzir esses mesmos dados no CRF.

De forma a sintetizar os números que têm vindo a ser apresentados durante a descrição de cada tipo de visita acompanhada durante o estágio, é apresentada seguidamente uma tabela resumo dos mesmos (tabela 9). Através da análise da mesma, verifica-se que as visitas de seguimento constituem as mais numerosas. Nota-se também que a participação em visitas *baseline* e de fim de tratamento ocorreu na apenas ULSM. No total, colaborou-se em 154 visitas de participantes, o que é um excelente indicador da qualidade do estágio proporcionado.

Tabela 9: Resumo das visitas de participantes assistidas durante o estágio curricular (estudos intervencionais e observacionais)

	ULSG	ULSM	Total
Visitas de <i>screening</i>	3	55	58
Visitas <i>baseline</i>	0	15	15
Visitas de seguimento	2	76	78
Visitas de fim de tratamento	0	3	3
Total	5	147	154

Legenda: ULSG – Unidade Local de Saúde da Guarda; ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Estudos Intervencionais e Observacionais

Preenchimento de case report forms

Em cada visita, o CRC deverá preencher o correspondente CRF com os dados recolhidos, respondendo também às *queries* que possam ser abertas.

As *queries* poderão surgir, entre outras coisas, por falta de informação requerida e inconsistências nos dados introduzidos. No caso de ser necessária a recolha de mais informação ou o esclarecimento da atual, o CRC deverá entrar em contacto com o respetivo investigador. Este poderá efetuar um aditamento ao diário clínico do doente, adicionando nova informação ou clarificando a previamente registada.

Por norma, as equipas de coordenação quer da ULSG quer da ULSM optam por preencher o CRF no mesmo dia em que ocorre a visita, de forma a garantir que não fica em falta. Para cada estudo em particular, são definidas janelas temporais para a inserção dos dados e resposta às *queries*. Os tempos apresentados pelo centro para tal são usados como indicadores do seu desempenho, pelo que a execução desta tarefa de forma eficiente é de enorme importância.

Reporte de eventos adversos e eventos adversos graves

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um AE define-se como “qualquer ocorrência médica desfavorável que possa ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não tenha necessariamente uma relação causal com esse tratamento”.³⁸

Uma vez que os medicamentos muitas vezes usados em ensaios clínicos têm ainda poucos dados sobre a sua segurança associados, reportar AEs afigura-se como essencial. Este processo garante que o perfil de segurança do IMP seja melhor definido, servindo de base para analisar a razão risco/benefício da sua utilização.

Desta forma, é extremamente importante que os investigadores estejam atentos e questionem os doentes sobre potenciais AEs que poderão ter surgido desde o início da toma do IMP. Cada AE deve ser classificado quanto:

- à gravidade;
- à causalidade;
- à duração, incluindo data de início e fim;

- às ações tomadas, se aplicável.

O investigador deverá recolher estes dados e documentá-los através do registo no diário clínico do doente. Por seu turno, o CRC é responsável pela adição desses mesmos dados no CRF e, quando aplicável, noutra plataforma usada para tal.

No que diz respeito aos SAEs, estes apresentam um prazo de apenas 24 horas após conhecimento por parte do investigador para proceder ao seu reporte. Considera-se um SAE o AE que:

- resulta em morte;
- coloca o doente em risco de vida;
- requer ou prolonga a hospitalização;
- resulta em incapacidade temporária ou permanente;
- provoca anomalias congénitas ou defeito à nascença;
- for considerado medicamento importante.

A notificação correta, completa e válida dos SAEs requer que as seguintes informações sejam fornecidas:

- medicamento em estudo;
- nome do investigador;
- identificação do doente;
- designação do evento;
- avaliação da causalidade;
- razão pela qual é considerado grave;
- relação com a medicação.

Os SAEs deverão ser reportados no CRF e/ou outra plataforma, quando necessário, mas também poderá ser exigido o preenchimento de um formulário em papel. Este deverá ser posteriormente arquivado no dossier do doente.

O curto intervalo de tempo para reportar os SAEs carece de trabalho de equipa entre o investigador e o CRC, para garantir que não existem falhas no reporte destes acontecimentos, quer em termos de informação quer em termos de prazo para notificação.

Organização dos dossiers do estudo

A preservação dos dossiers do estudo (dossier do investigador e dossier do doente) constitui outra das tarefas dos CRCs. É extremamente importante que estes dossiers se encontrem sempre organizados e atualizados.

Por exemplo, cada vez que haja a adição de um novo elemento da equipa de investigação deverá ficar documentado o seu treino e delegação no *training* e *delegation log*, respetivamente. Também as novas versões do protocolo ou outros documentos, como os currículos da equipa de investigação, deverão ser devidamente arquivadas no dossier do investigador.

Participação nas visitas de monitorização

Segundo a *ICH E6 (R2) Good clinical practice*, as visitas de monitorização decorrem de forma a:

- garantir a proteção dos direitos e bem-estar dos participantes;
- assegurar que os dados obtidos são rigorosos, completos e possível verificar através dos documentos fonte;
- garantir a condução do ensaio clínico de acordo com o protocolo/emendas aprovadas, BPC e normas regulamentares aplicáveis.³⁹

A grande diferença entre as visitas de monitorização de estudos intervencionais e observacionais prende-se com o facto de o monitor visitar a farmácia hospitalar no caso dos estudos intervencionais.

Uma vez que o CRC é o principal ponto de contacto entre o centro e o promotor, o mesmo está encarregue de agendar as visitas de monitorização para datas que sejam compatíveis com os horários dos vários intervenientes, nomeadamente o IP, a farmácia e obviamente a coordenação. Após chegar a acordo para a data, os intervenientes são avisados pelo CRC.

O monitor tem por prática enviar o plano da visita, o que ajuda o CRC a prepará-la. Esta preparação inclui muitas vezes rever pendentes, caso seja necessário, e assegurar o acesso aos documentos do estudo que o monitor irá analisar.

Durante a visita em si, é importante que o CRC reúna com o monitor, de modo que sejam respondidas algumas *queries* que tenham surgido, entretanto, e sejam discutidas possíveis contrariedades encontradas pelo monitor.

Após a visita, o monitor envia o relatório da visita de monitorização onde resume as atividades executadas e identifica os pendentos que não conseguiram ser resolvidos de imediato no dia da visita. Novamente, o CRC fica responsável por resolver os pendentos identificados ou contactar com quem de direito para tal.

Enquanto coordenadora da BlueClinical foi possível participar em cerca de 34 visitas de monitorização, sendo que destas, 24 ocorreram de forma presencial. Talvez devido à maior gravidade da situação pandémica durante os primeiros meses de estágio, os quais decorreram na ULSG, é possível verificar através da tabela infra (tabela 10) que, nesta instituição, a maioria das visitas decorreram de forma remota.

Para além disso, deve destacar-se que a maioria dos estudos define a periodicidade das visitas de monitorização tendo por base o risco associado. Assim sendo, é natural que estudos com mais doentes e/ou procedimentos mais delicados tenham associado um maior número de visitas. Desta forma, a maioria dos estudos intervencionais faz uso de visitas mais frequentemente, sobretudo presenciais, do que os estudos observacionais. Também a diferença no número de visitas entre os dois centros pode ser justificada pela diferença entre o número de estudos e o número de doentes acompanhados.

Tabela 10: Visitas de monitorização (presenciais e remotas) assistidas durante o estágio curricular

Visitas de Monitorização			
Tipo de visita	ULSG	ULSM	Total
Presencial	2	22	24
Remota	4	6	10
Total	6	28	34

Legenda: ULSG – Unidade Local de Saúde da Guarda; ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Preenchimento do mapa de produção

De forma a possibilitar que o departamento de Contratos Financeiros da BlueClinical possa solicitar a emissão de faturas ao promotor do estudo, a equipa de coordenação deve preencher o respetivo mapa de produção.

Os mapas de produção são elaborados pelo departamento de Contratos Financeiros, contemplando as visitas programadas e não programadas do estudo, assim como procedimentos condicionais que possam vir a ser efetuados e outras taxas associadas. A cada um destes elementos encontra-se associado o seu respetivo valor monetário. O preenchimento do mapa de produção permite obter a faturação que está a ser produzida ao longo do ano civil e, em última instância, conduzir ao pagamento da equipa de investigação e das instituições.

Assim sendo, a equipa de coordenação preenche, por norma semanalmente, o mapa de produção da instituição com as datas em que ocorreram as respetivas visitas e/ou procedimentos no âmbito do estudo. Para tal, torna-se extremamente importante que o calendário onde se encontram registados esses acontecimentos esteja completo e preciso.

Sistema de gestão de ensaios e lista de doentes

Na ULSM foi criado o “sistema de gestão de ensaios”. Este sistema eletrónico permite associar o processo clínico digital de cada doente ao respetivo estudo.

Ao fazer *login* com as credenciais de cada CRC, é disponibilizada uma lista com todos os estudos ativos no centro. Após selecionar o estudo pretendido, surge uma segunda lista, esta com o nome dos doentes de cada estudo. Ao selecionar um doente, o CRC é remetido para o respetivo processo clínico (no *software* SClínico), o que facilita a organização e disponibilização de várias informações essenciais para o estudo.

Este sistema é alimentado através de alguns dados (a negrito) disponibilizados num documento ficheiro Excel interno. Este contempla elementos como:

- **código e nome do estudo;**
- identificação do CRC principal, monitor e promotor;
- objetivo de recrutamento;
- data da randomização do primeiro doente;
- data do fim do recrutamento;
- nº de *screening* dos participantes;
- **nº do processo do participante na ULSM;**
- área terapêutica;
- equipa de investigação e respetivos contactos.

Este documento deve ser atualizado sempre que novas informações se tornem disponíveis, de forma que fiquem registadas internamente e não sejam perdidas.

O acesso proporcionado pelo sistema de gestão de ensaios aos processos dos participantes dos estudos permite também, durante as visitas de monitorização, a realização de dupla verificação de alguns documentos fonte por parte dos monitores.

No caso da ULSG, os CRCs têm a sua própria conta do SClínico, ainda que com acesso restrito (apenas de visualização), servindo o efeito supramencionado.

Ao finalizar esta subsecção, remete-se para a análise do anexo A, de modo a verificar os estudos para os quais foram executadas as tarefas de recrutamento e seguimento de doentes. É de salientar que na ULSG todos os estudos ativos apresentavam recrutamento aberto, já que o início de atividade do centro decorreu há relativamente pouco tempo.

Plataformas dos estudos clínicos

Durante o estágio em coordenação de estudos clínicos, ocorreu o contacto com diversas plataformas digitais. Destacam-se os CRFs, os IXRSs, as plataformas de laboratório central, as de *electronic clinical outcome assessment* (eCOA) e as de treino. De seguida, é abordada cada uma delas mais detalhadamente.

Case Report Forms

Um CRF é uma plataforma adaptada a cada estudo clínico, desenhada para recolher os dados dos participantes. Cada CRF deverá ser construído com base no protocolo do estudo em causa, apresentando robustez no seu conteúdo ao recolher apenas a informação necessária.⁴⁰

Nos últimos anos têm vindo a ser usados quase exclusivamente CRFs eletrónicos devido às suas vantagens. Destacam-se a melhoria na qualidade dos dados, a maior facilidade em detetar discrepâncias e sua conseqüente gestão e a maior rapidez no fecho da base de dados.⁴⁰

O desenho do CRF poderá ser um fator de sucesso na análise final dos dados. Assim sendo, o CRF utilizado em cada estudo deverá garantir a qualidade e integridade dos dados, assegurando que são recolhidos apenas os dados essenciais. Além do mais, a sua organização deverá simplificar a análise estatística.⁴⁰

Dentro dos dados que são usualmente introduzidos nos CRFs destacam-se os seguintes:

- dados demográficos;
- história médica;
- medicação concomitante;
- datas dos procedimentos (como data da assinatura do CI, *screening*, randomização e visitas de seguimento);
- resultados laboratoriais;
- AEs.

O seu preenchimento é efetuado a partir dos dados apresentados nos documentos fonte, como diários clínicos, folhas de enfermagem e diários de administração do IMP. Deste modo, é imperativo que seja assegurada a disponibilização dos documentos fonte por parte dos vários intervenientes, como investigadores, enfermeiros e doentes.

No que toca ao papel do CRC, este afigura-se como o elemento responsável pelo preenchimento do CRF, pelo que essa tarefa deverá ser executada com todo o rigor que lhe está subjacente. A incorreta introdução dos dados no CRF poderá conduzir à abertura de *queries* automáticas, no caso de ser uma discrepância facilmente detetável, como um valor totalmente absurdo para aquele parâmetro; ou a abertura de *queries* manuais, após revisão dos dados introduzidos pelo gestor de dados ou pelo monitor do estudo.

Interactive Web/Voice Response Systems

Os IXRSs são plataformas utilizadas para registar os participantes do estudo, proceder à sua randomização, quando aplicável, e gerir o inventário do IMP.⁴¹ Estes sistemas compreendem quer os *Interactive Web Response Systems*, quer os *Interactive Voice Response Systems*, sendo que atualmente predomina o uso dos primeiros.

No que concerne à gestão dos participantes, o IXRS permite fazer o registo inicial dos participantes, atribuindo-lhes um identificativo único no estudo. Nos estudos com

randomização, é também neste sistema que a mesma é feita, sendo cada participante alocado ao respetivo braço de tratamento.^{41; 42}

Este sistema é ainda usado para executar a dispensa do IMP, nos estudos com intervenção. Uma vez que todos os dados relativos ao IMP ficam registados eletronicamente, o sistema gere automaticamente o inventário do produto investigacional, alertando centralmente para a necessidade de enviar o IMP para o hospital. Esta gestão tem em consideração, entre outras coisas, o número de participantes em *screening*, o número de dispensas que têm vindo a ser efetuadas e o prazo de validade do IMP, prevendo quais serão as necessidades do centro. Alguns sistemas mais avançados possibilitam até o cálculo automático da dose adequada do IMP em estudos cuja dose do IMP depende das características individuais do participante.^{41; 42}

Para além disso, o IXRS admite aceder a relatórios automáticos sobre a situação do estudo, por exemplo, em termos de participantes e inventário do IMP.^{41; 42}

Muitos destes sistemas encontram-se interconectados com outras plataformas do estudo, como o CRF. Assim que o participante seja registado no IXRS, este transmite os dados para o CRF, permitindo que o mesmo seja posteriormente completado com a restante informação.⁴¹

Em casos extremamente específicos, como ocorrência de um SAE, poderá existir a necessidade de proceder à quebra da ocultação. Nessas situações, a quebra da ocultação é, por norma, efetuada no IXRS.⁴²

Torna-se, assim, evidente a importância deste sistema para o sucesso do decorrer do estudo, já que muitas das funcionalidades do IXRS se afiguram essenciais no desenrolar do mesmo.

Plataforma de laboratório central

Os estudos com intervenção envolvem a colheita de amostras biológicas ou o uso de amostras históricas. Dependendo do estudo em questão, o prestador de serviços contratualizado varia, mas apresenta a função comum de fornecer os kits de colheita de amostras necessários e os relatórios com os resultados das análises das mesmas.

A consulta desses relatórios é de extrema importância, visto que os resultados laboratoriais servem como fator de segurança e, na fase de *screening*, podem também representar um fator de exclusão dos participantes. Estes relatórios deverão ser impressos, assinados e datados pelo investigador, sendo posteriormente arquivados no dossier do doente.

O CRC é responsável por utilizar as plataformas de laboratório central, quer para descarregar estes relatórios, quer para encomendar novos kits quando o inventário no centro é já reduzido.

Plataformas de electronic clinical outcome assessment

Ultimamente são já raros os estudos que aplicam questionários em papel, pelo que os prestadores de serviços que fornecem eCOAs têm ganho elevada relevância. Os eCOAs permitem captar como os participantes se sentem ao longo do estudo, por exemplo, através do preenchimento de questionários.

Estas avaliações poderão ser efetuadas através de telemóveis ou tablets, entre outros. Por norma, se o preenchimento ocorrer em telemóveis, os mesmos são individuais e levados pelo doente para casa. Por outro lado, se utilizado o tablet, este costuma permanecer no centro e aplicação dos questionários poderá ser efetuada pelo próprio participante ou pelo profissional de saúde.

Os telemóveis utilizados pelos participantes, muitas vezes chamados *eDiaries*, permitem que o centro e o promotor recebam alertas se o participante não estiver a responder ao solicitado. Desta forma, a equipa de investigação pode entrar em contacto com o doente e alertá-lo para a importância de completar os questionários, aumentando a *compliance* aos procedimentos do estudo. Além disso, por serem dispositivos eletrónicos, é também possível configurar alarmes que ajudem o doente a lembrar-se da necessidade de preenchimento.

O facto destas avaliações serem eletrónicas evita problemas de qualidade e tempo. Por exemplo, são evitadas respostas ilegíveis, erros de transcrição ou recolha de dados inconsistentes.⁴³

Plataformas de treino

Por último, destacam-se as plataformas de treino que têm vindo a ser desenvolvidas. Para além do protocolo do estudo e dos outros documentos irmãos, é agora possível aceder a várias plataformas que oferecem formas interativas de treino nos procedimentos do estudo.

Cada estudo apresenta as suas particularidades e, portanto, cada um terá diferentes procedimentos a executar. O uso de plataformas digitais pode facilitar numa primeira fase a familiarização com o estudo e, posteriormente, a procura de informação específica.

Encerramento

Para efeitos deste relatório, foi considerado que um estudo se encontra na etapa de encerramento a partir do momento em que ocorre a última visita do último doente no centro.

O término do estudo clínico culmina na visita de encerramento (*Close-Out Visit* - COV). No entanto, até a mesma decorrer é ainda necessário realizar algumas tarefas por parte da equipa de investigação. O CRC deve ter um papel ativo durante a etapa de encerramento, nomeadamente no que concerne à disponibilização de documentos; à destruição do material indicado para tal pelo monitor; e ao envio de volta para o promotor/CRO de equipamento ou outro objeto que deva ser enviado antes da COV.

Até ao fecho final da base de dados, ocorre a revisão de todos os dados inseridos no CRF. Esta revisão pressupõe, na maioria das vezes, o surgimento de *queries*. Assim, mesmo já sem doentes a serem seguidos no estudo, poderá ser necessário comunicar com os investigadores, de forma a esclarecer várias questões para que o CRF possa ser atualizado em conformidade.

Além disso, é garantido que todos os equipamentos/materiais fornecidos pelo promotor/CRO são devolvidos. No caso dos estudos com intervenção, o IMP é destruído no centro ou devolvido ao promotor para o efeito. Os kits para colheita de amostras biológicas deverão ser também descartados apropriadamente, após aprovação por parte do monitor.

O CRC é responsável por agendar a COV, dentro do período proposto pelo monitor, garantindo que os vários intervenientes, nomeadamente PI e serviços farmacêuticos, conseguem estar presentes. A COV pressupõe que todos os pendentes se encontram

resolvidos. É revista e organizada toda a documentação do estudo, sendo a mesma arquivada nos respetivos dossiers. Após a COV, o monitor endereça à equipa de investigação a carta de encerramento, resumindo os principais pontos revistos durante a visita e/ou de retenção.

Quando autorizado pelo promotor/CRO, e após garantir que todos os possíveis pendentes foram resolvidos, são colocados identificativos do encerramento definitivo do estudo no exterior dos dossiers e os mesmos são arquivados em local próprio, com acesso restrito. Segundo o Regulamento da União Europeia relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, a documentação dos ensaios clínicos deverá ser arquivada por um período igual ou superior a 25 anos.⁴⁴

Enquanto coordenadora, o contacto com tarefas de encerramento ocorreu apenas na ULSM, visto que a ULSG se encontrava numa fase mais inicial no que concerne aos estudos clínicos e nenhum dos estudos encerrou durante o período de estágio. Foi possível presenciar quatro COVs.

Foi ainda devolvido material que já não era necessário no centro de dois ensaios que se encontravam na etapa de encerramento e, inevitavelmente, respondida uma elevada quantidade de *queries* em diversos estudos.

Finalizando a Parte B.1, é exibido um esquema resumo das principais atividades executadas por um CRC de estudos ao longo de cada etapa do ciclo de vida de um estudo clínico (figura 14).

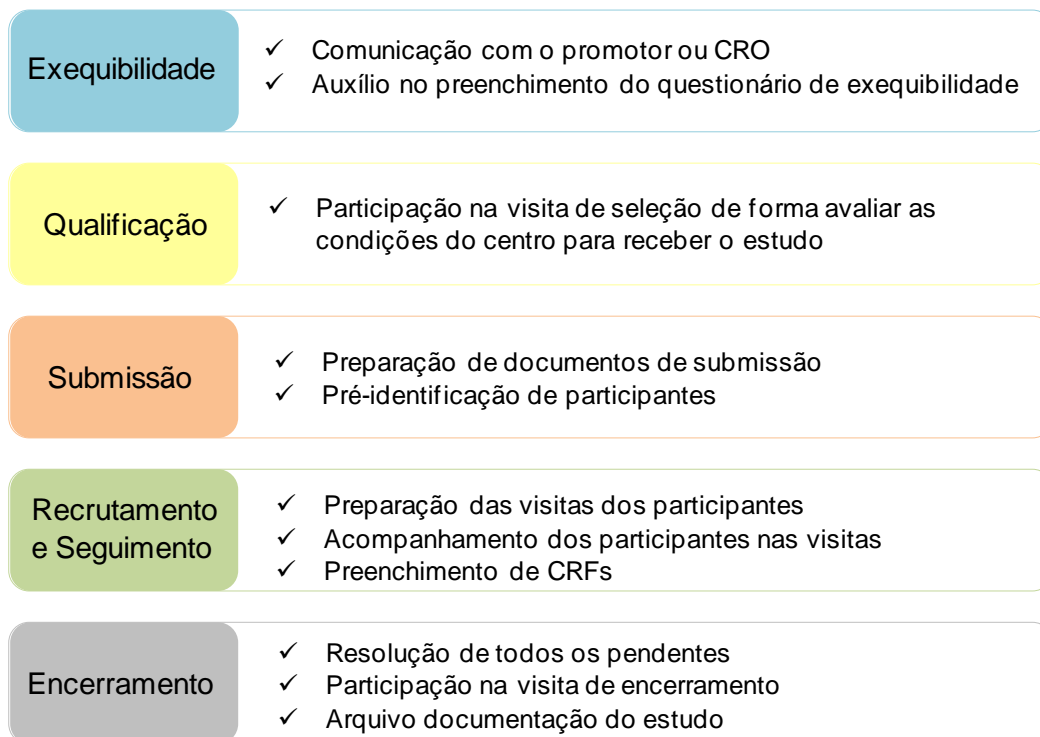


Figura 14: Esquema resumo das atividades executadas pelo coordenador de estudos clínicos em cada etapa dos estudos clínicos (CRFs – *Case Report Forms*/Cadernos de recolha de dados; CRO – *Clinical Research Organization*/Organização de Investigação por Contrato)

Parte B.2 – Contratos financeiros de estudos clínicos

Aquando do estágio, durante o período decorrido na ULSG, surgiu a oportunidade de, para além, de estagiar como CRC, participar na revisão de contratos financeiros de estudos clínicos. Na BlueClinical, esta tarefa é realizada pelo departamento de Gestão de Contratos. De seguida, será apresentada uma breve revisão sobre esta atividade.

Começando pela sua definição, o acordo financeiro de um estudo clínico (*clinical trial agreement* - CTA) – é um acordo legalmente vinculativo que regula a relação entre o promotor, parte responsável, entre outras coisas, pelo fornecimento do produto investigacional e suporte financeiro, e a instituição que recebe o estudo, um centro de investigação clínica/hospital.⁴⁵

Segundo a Lei da Investigação Clínica, o contrato financeiro deverá ser sempre estabelecido entre o promotor e o centro, com exceção para os estudos clínicos sem intervenção e quando o mesmo for dispensado pela CEC.⁷

Este acordo define as obrigações de cada uma das Partes, sendo estas geralmente o promotor e/ou a CRO (quando aplicável), o centro de investigação e o IP. Para além dessas, no caso dos contratos revistos pela BlueClinical, ela mesma constitui uma das Partes. Desta forma, os CTAs revistos aquando do estágio eram na sua maioria acordos quadripartidos.

Uma vez que o acordo financeiro será o documento orientador, em termos legais, durante o decorrer do estudo, é extremamente necessário que o mesmo aborde temas como o financiamento, responsabilidades e proteção da propriedade intelectual.

Para além disso, elementos como formas de indemnização, seguro, resolução de discordâncias, termos para término do contrato e possibilidade de emendas ao mesmo, deverão ficar inequivocamente estabelecidos.

Apesar da estrutura mais ou menos variável dos contratos elaborados por diferentes promotores/CROs, durante a revisão dos contratos é dada especial atenção aos seguintes pontos chave obrigatórios:

- reconhecimento das partes e respetivas responsabilidades;
- identificação inequívoca do protocolo de estudo;
- objetivo de recrutamento;
- fornecimento do IMP e outros materiais requeridos para a condução do estudo;
- procedimento e responsável pela destruição do IMP;
- condições aprovadas pelas autoridades competentes a integrar no modelo de contrato financeiro;
- definição da responsabilidade do promotor por ter um seguro ativo para a realização do estudo;
- detalhes dos pagamentos, nomeadamente inclusão de custos indiretos, pagamentos de visitas não planeadas e hospitalizações, despesas dos participantes, pagamentos dos *screening failures* e dos participantes que descontinuam precocemente e calendarização dos pagamentos;
- detalhes bancários dos beneficiários;
- distribuição de verbas dentro da equipa de investigação;
- pagamento das diferentes taxas, como a taxa de farmácia, de arquivo, de revisão do contrato e de encerramento do estudo;
- procedimento de indemnização, em caso de necessidade;
- orçamento previsto para cada visita do estudo;

- identificação dos meios complementares de diagnóstico e terapêutica previstos e respetivo valor financeiro;
- estabelecimento de procedimentos condicionais e respetivo valor financeiro;
- informação sobre faturas – morada e informação requerida;
- proteção de dados.

Na tabela infra (tabela 11) destacam-se as secções constituintes da generalidade dos contratos financeiros referentes a estudos clínicos.

Tabela 11: Secções constituintes do contrato financeiro de um estudo clínico

Secções do contrato financeiro de um estudo clínico	
Partes e protocolo	Identificação das Partes e do protocolo do estudo (código e título, geralmente)
Definições	Definição de termos pertinentes que se aplicam ao contrato em questão
Realização do estudo	Abordagem de temas como conformidade com leis, regulamentos e BPC; notificação de SAEs e gravidez; recrutamento de participantes; recursos/material/equipamento exigidos; recolha, armazenamento e destruição de dados
Confidencialidade	Definição das obrigações de cada Parte, termo de vigência, divulgação de informação, entre outros
Propriedade intelectual	Esclarecimento do detentor dos resultados obtidos (o promotor)
Direitos de publicação	Definição dos termos para publicação de resultados
Vigência e cessação	Estabelecimento do período de vigência do contrato e termos para a sua cessação
Indemnização e seguro	Responsabilização do promotor como garante da existência de seguro para a condução do estudo

Secções do contrato financeiro de um estudo clínico	
Compensação da instituição	Determinação das formas de pagamento à instituição pela condução do estudo
Prestadores de serviços	Identificação de entidades externas que serão envolvidas no decorrer do estudo
Disposições gerais	Caraterização de elementos como cedência, renúncia e notificações
Página de assinaturas	Confirmação do acordo financeiro entre as Partes
Anexos	Abordagem de assuntos como informação sobre os beneficiários, cronogramas, honorários/custos e proteção de dados

Legenda: BPC – Boas Práticas Clínicas; SAEs – *Serious Adverse Events*/Eventos Adversos Graves

Na BlueClinical, a revisão de contratos é executada a nível central. Isto é, se vários centros parceiros foram selecionados para participar num estudo clínico, o departamento de Gestão de Contratos revê, numa primeira fase, o CTA para uma dessas instituições e após chegar a acordo com o promotor, aplica esse *template* para os outros centros. Poderão ser modificados alguns pormenores, dependendo das especificações de cada hospital. Deste modo, é rentabilizado o tempo exigido na revisão e discussão dos acordos financeiros.

Na fase de negociação dos contratos, as equipas de coordenação dos centros de investigação são envolvidas de forma a fornecer ao departamento de Gestão de Contratos informações como:

- identificação do IP e correspondente serviço hospitalar;
- definição da equipa de investigação e respetiva distribuição de verbas;
- compromisso de recrutamento.

Posteriormente, a Gestão de Contratos receciona ou solicita a proposta de acordo financeiro ao promotor do estudo ou CRO responsável, se aplicável. É revista a primeira proposta e, caso necessário, são sugeridas alterações, enviando a nova proposta para o

promotor/CRO. Se porventura o promotor/CRO concordar com as alterações sugeridas, o contrato é devolvido ao departamento de Gestão de Contratos já com as alterações aceites. Neste momento, pode ser solicitado o envio imediato da versão final, caso o centro de investigação não exija rever também o CTA.

Por outro lado, se o promotor não concordar com as modificações, a Gestão de Contratos terá de negociar o contrato até que as Partes cheguem a acordo.

Em ambos os centros onde decorreu o estágio, era aceite que a negociação do contrato financeiro decorresse em paralelo à submissão do estudo às autoridades regulamentares. Isto constitui uma vantagem, uma vez que não é exigido o término de uma atividade para avançar para a outra, reduzindo, assim, o período até o início do estudo propriamente dito.

Segue-se um esquema resumo do processo de revisão de CTA aplicado pela Blu eClinical (figura 15).

Revisão de Contratos Financeiros

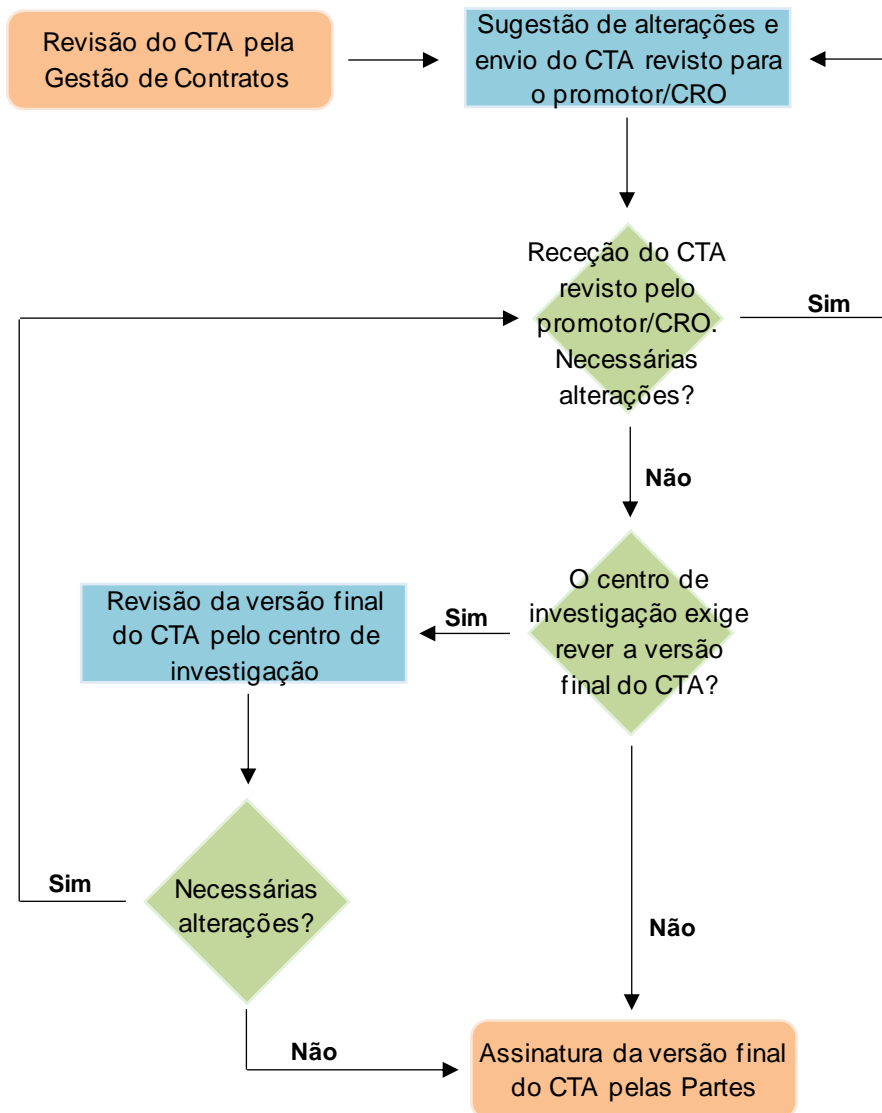


Figura 15: Fluxograma resumo do processo de revisão de contratos financeiros de estudos clínicos na BlueClinical (CTA – *Clinical Trial Agreement*/Acordo financeiro de um Estudo Clínico; CRO – *Clinical Research Organization*/Organização de Investigação por Contrato)

Para além da revisão de contratos em si, é também requerida a atualização das bases de dados internas com toda a informação relativa aos mesmos. Esta informação engloba dados do estudo em si, do promotor, da fase atual do contrato (se este se encontra na posse da BlueClinical ou do promotor), das adendas efetuadas, entre outros.

A receção dos acordos financeiros finais conduz à elaboração do respetivo mapa de produção (documento já explicado anteriormente).

Aquando do estágio na BlueClinical, foi possível participar na revisão de 13 acordos financeiros, estando associado a cada um deles a alimentação da base de dados

correspondente. Durante esse período foi possível ajudar a rever duas adendas a acordos financeiros. Para além disso, fui responsável por construir cerca de 20 mapas de produção. Tudo isto em estudos clínicos muito variados e promovidos por empresas distintas, pelo que foi possível contactar com diversos modelos e formas de trabalho.

Parte B.3 – Gestão de exequibilidades de estudos clínicos

Para além da execução de funções como CRC e gestora de contratos financeiros, foi também oferecida a oportunidade de colaborar na gestão de exequibilidades, durante o período de estágio passado na ULSG. Devido às suas particularidades, este tema será abordado de forma independente.

A avaliação da exequibilidade de um estudo clínico define-se como o processo de averiguação da possibilidade da condução desse estudo em específico num determinado centro ou país, cumprindo o objetivo em termos de cronogramas, custo, entre outros.⁴⁶

Como referido, a exequibilidade de um estudo é avaliada a vários níveis. Na tabela 12 são apresentados os diferentes parâmetros analisados aquando da avaliação de exequibilidade, quer ao nível do país, quer ao nível do centro de investigação.

Tabela 12: Resumo dos parâmetros abordados durante a avaliação de exequibilidade ao nível do país e ao nível do centro de investigação

Avaliação de exequibilidade ao nível do país	Avaliação de exequibilidade ao nível do centro de investigação
<ul style="list-style-type: none"> • Incidência e prevalência da condição/patologia em causa no país; • Necessidade de tratamento alternativo para a condição/patologia em questão; • Tratamento padrão para a condição/patologia em avaliação; • Características dos doentes alvo <i>versus</i> critérios de elegibilidade do protocolo; 	<ul style="list-style-type: none"> • População de doentes existente com base nos critérios de elegibilidade – compromisso de recrutamento; • Procedimentos do protocolo realizados no centro; • Equipamentos necessários à realização do estudo e correspondentes certificados de calibração;

Avaliação de exequibilidade ao nível do país	Avaliação de exequibilidade ao nível do centro de investigação
<ul style="list-style-type: none"> • Averiguação se os meios complementares de diagnóstico e terapêutica requeridos pelo protocolo são usados em Portugal • Tempo de aprovação/revisão das autoridades nacionais; • Existência de estudos competitivos a decorrer no país; • Existência de um registo de potenciais participantes; • Centros de investigação que acompanhem potenciais doentes; • Desenho de estudo mais adequado – uso de comparador ativo ou placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Serviços farmacêuticos com as condições necessárias à realização do estudo; • Necessidade de requisitar prestadores de serviços; • Possibilidade de utilizar laboratório local para realização das análises requeridas (certificação da qualidade); • Tempo de aprovação do estudo pelo CA do centro; • Estudos competitivos a decorrer no centro; • Recursos humanos adequados (em número e experiência prévia em estudos clínicos); • Desempenho do centro de investigação em estudos prévios; • Resultados de auditorias e inspeções anteriores.

Legenda: CA – Conselho de Administração

A dificuldade no recrutamento dos participantes e a demorada aprovação por parte das autoridades regulamentares são pontos críticos analisados aquando da tomada de decisão em seleccionar certo país e/ou centro de investigação.

Por seu turno, a avaliação de exequibilidade permite obter uma ideia realista da capacidade de recrutamento, da relevância do estudo, dos custos e dos cronogramas associados. Assim, estas avaliações são extremamente relevantes na identificação dos desafios relacionados ao estudo, permitindo planear a forma como superar as dificuldades ou, em último caso, decidir não avançar com a implementação do estudo, na eventualidade desta não ser viável.

Resumindo, a fase de exequibilidade permite averiguar se o país ou centro de investigação possuem as capacidades necessárias para o sucesso do estudo clínico.

Abordando agora a realidade da BlueClinical, a sua rede recebe diariamente novas propostas de estudos clínicos, quer diretamente através da CRP a nível central, quer através dos seus centros parceiros.

No caso em que as propostas chegam a partir de um dos centros, é solicitada permissão ao promotor/CRO para partilhar estas propostas com os outros hospitais parceiros. Caso seja autorizada a partilha, as propostas são enviadas aos centros, incluindo a informação disponível sobre o estudo até ao momento e o acordo de confidencialidade.

O potencial IP deverá assinar o acordo de confidencialidade antes de receber informações mais detalhadas relativas ao estudo. Este acordo não é vinculativo; assegura apenas que as informações recebidas sobre o estudo não serão tornadas públicas.

Depois de completado o questionário de exequibilidade, o promotor analisa as respostas obtidas e classifica os centros como tendo ou não os requisitos necessários para seguir para a próxima fase – a Visita de Qualificação.

Na altura da Visita de Qualificação, é já possível ter acesso a mais informações do estudo, nomeadamente no que diz respeito aos critérios de elegibilidade dos participantes e aos procedimentos exigidos pelo protocolo.

A Visita de Qualificação pode acontecer de forma remota ou presencial e ocorre algum tempo após a resposta ao questionário de exequibilidade e decisão do promotor em pré-selecionar o centro. Esta visita permite verificar que as declarações efetuadas no questionário de exequibilidade se mantêm válidas e avaliar novamente se o centro cumpre com os requisitos exigidos para participar no estudo.

Após a Visita de Qualificação, o centro pode ser selecionado, ficar como centro *backup* ou ser excluído de participar no estudo.

O gestor de exequibilidades da BlueClinical, para além da partilha das várias propostas de estudos clínicos com os centros parceiros, é também responsável por manter atualizadas as bases de dados internas alimentadas com todas as informações relativas às avaliações de exequibilidades. Detalhadamente, é necessário preencher campos como o nome do estudo, a área terapêutica, a existência/ausência de interesse em participar, a seleção ou não do centro, entre outros.

Apresenta-se de seguida um esquema do processo usualmente seguido durante a gestão de exequibilidades na BlueClinical (figura 16), resumindo o descrito anteriormente.

Processo de gestão de exequibilidades na BlueClinical

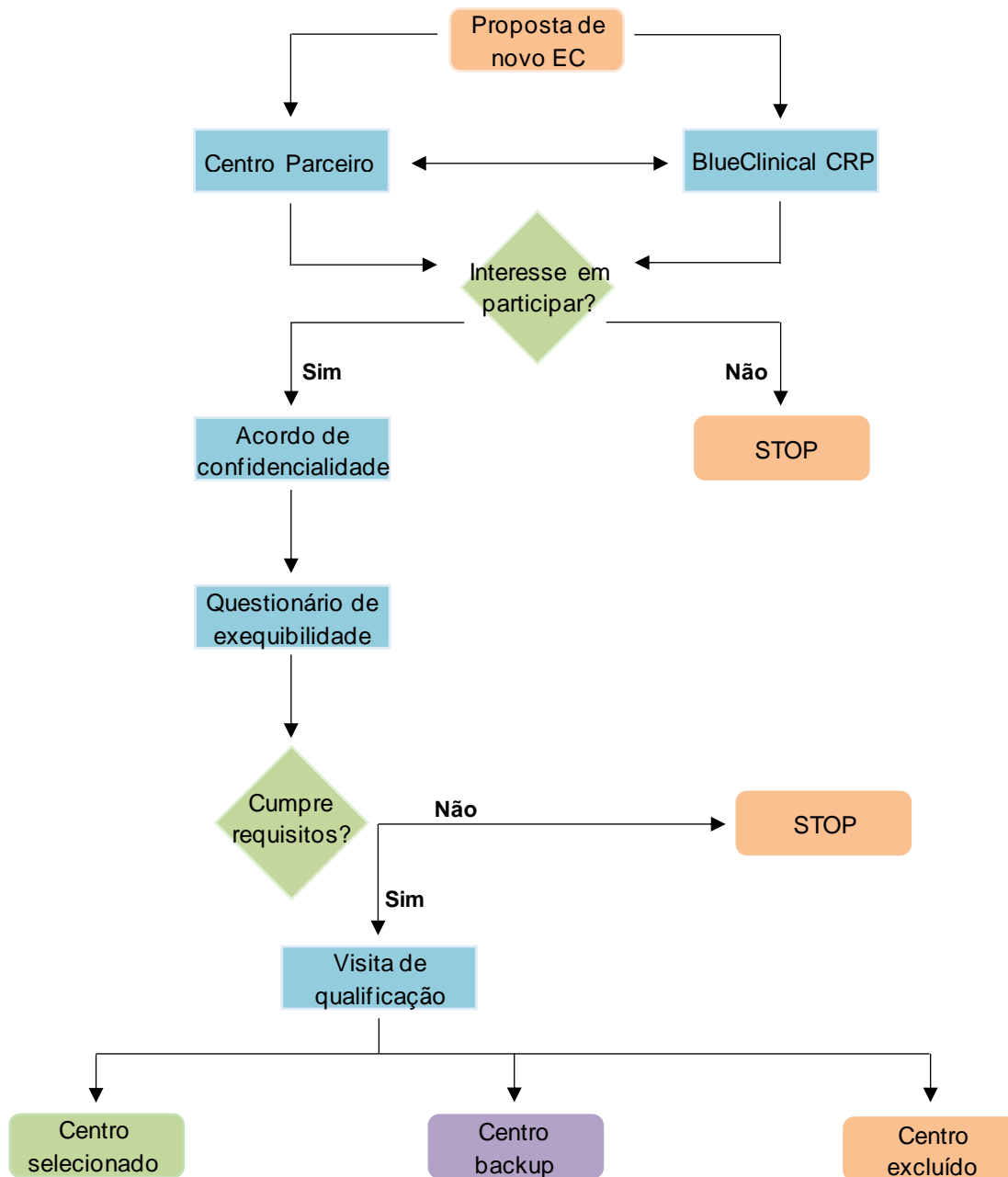


Figura 16: Fluxograma resumo do processo de gestão de exequibilidades na BlueClinical (CRP – *Clinical Research Partnership*/Parceria de Investigação Clínica; EC – Ensaio Clínico)

Durante o período de estágio foi possível participar na agilização de aproximadamente 20 novas propostas de estudos clínicos, sendo a grande maioria propostas de ensaios clínicos. Foi também possível notar que, apesar de muitos centros de investigação recebem propostas diretamente, a BlueClinical constitui um forte aliado das instituições,

principalmente das que apresentam menor experiência em investigação clínica. Isto porque muitas propostas são recebidas de forma central pela CRP e a sua partilha em rede permite que estes centros tenham acesso a estudos que, de outra forma, não passariam por eles.

Discussão/Reflexão acerca do estágio

São inúmeros os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio curricular proporcionado pela BlueClinical no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica. Gostaria de destacar a importância do CRC na concretização dos estudos clínicos. Este profissional, ainda que muitas vezes passe despercebido, é responsável por colocar em prática o estudo no centro de investigação. Esta execução não é feita exclusivamente pelo CRC (não seria possível sem a correspondente equipa de investigação), mas sendo o mesmo o ponto de ligação entre o centro e o promotor do estudo, é quem acaba por efetuar o maior número de tarefas para que o estudo em si se torne realidade.

Uma vez que os estudos clínicos são extremamente rigorosos e os protocolos deverão ser estritamente seguidos, o CRC terá de ter a mestria de transformar a teoria na prática. Assim, é exigida uma enorme capacidade de organização e resposta eficiente perante todos os desafios, muitos deles imprevistos, que surgem ao longo da execução do estudo.

Durante as atividades de exequibilidade, submissão, condução e encerramento do estudo, o CRC representa a ponte entre os diversos elementos intervenientes, sendo responsável por agilizar a comunicação entre os mesmos, resultando na correta concretização dos procedimentos protocolados.

Recordando o esquema apresentado na introdução deste relatório (figura 9) e considerando o que foi experienciado no estágio, salienta-se principalmente a experiência, mas também a motivação dos profissionais de saúde, como fatores decisivos para o sucesso da investigação clínica. Desta forma, é natural que exista um longo caminho a percorrer antes de a condução de estudos clínicos se tornar intrínseca ao dia-a-dia dos hospitais.

Principalmente durante o período de estágio decorrido na ULSG, foi notório a dificuldade exigida para construir um centro de investigação. Apesar de o hospital apresentar as condições físicas (materiais e equipamentos) requeridas para a condução da maioria dos estudos clínicos, as equipas de investigação não se encontram ainda organizadas e focadas para tal. Com certeza, que esta dinâmica irá alterar-se à medida que participam em mais e diversos estudos. É efetivamente necessário tempo para que tal aconteça e seja notória uma evolução no êxito da condução dos estudos. Como bom presságio deste caminho, identifica-se o facto de a maioria dos estudos se encontrar nas etapas iniciais do

percurso de um estudo clínico (exequibilidade, qualificação ou submissão). Espera-se que tal signifique que o centro apresenta um enorme potencial de crescimento.

Também nesta fase mais inicial do desenvolvimento de um centro de investigação, o CRC poderá ser quem incentiva a restante equipa a progredir. Este elemento tem, por norma, um *background* científico/académico na área da investigação clínica. A partilha deste conhecimento com os outros profissionais menos familiarizados com o tema, pode ser um fator chave para os fazer crescer neste contexto, já que, por norma, quanto maior a compreensão das tarefas a executar, maior o envolvimento e motivação dos profissionais. Assim, maior será a probabilidade de sucesso na condução dos estudos clínicos.

No que toca à ULSM, apesar de deter um elevado número de estudos em fase de recrutamento ou seguimento, continua a receber novas propostas todas as semanas. Assim, a rotina de trabalho, em qualidade e quantidade, mantém-se sempre em elevados níveis de competência e produtividade.

Durante os nove meses de estágio foi ainda possível identificar alguns pontos a melhorar ao longo das diversas etapas de um estudo clínico. Como é óbvio cada estudo apresenta as suas particularidades e, por isso, é extremamente importante que a exequibilidade de cada um seja devidamente averiguada. No entanto, e principalmente para os promotores que colaboram constantemente com determinado centro de investigação, este processo poderia ser simplificado. Alguns promotores começam a tentar explorar a possibilidade de utilizar um acordo de confidencialidade institucional, de forma a acelerar a disponibilização das primeiras informações do estudo. Evitar-se-ia, assim, a assinatura de um acordo de confidencialidade cada vez que é recebida uma nova proposta de estudo.

Além disso, seria também útil fazer uso das respostas previamente fornecidas para outros estudos sobre as capacidades físicas do hospital, nomeadamente em termos de equipamentos e materiais. Assim, os questionários de exequibilidade/visitas de qualificação poderiam focar-se mais nos critérios de elegibilidade e nos procedimentos mais específicos do estudo ou que se desviem da prática clínica. Evidentemente que qualquer atualização da lista de equipamentos/materiais teria de ser comunicada ao promotor em tempo útil.

A nível nacional, Portugal necessita ainda que as autoridades competentes sejam tão ambiciosas como as equipas de investigação. Foi notório durante o estágio, que o demorado período até aprovação dos estudos pelas autoridades tem um enorme impacto

no recrutamento dos doentes. Isto porque, atualmente a maioria dos estudos apresenta recrutamento competitivo, ou seja, quando atingido o número desejável de participantes a nível global, o recrutamento encerra para todos os centros.

Já que Portugal, por norma, não é visto como um dos países mais apetecíveis para receber estudos clínicos, a submissão no país inicia quase sempre após o estudo já se encontrar a decorrer em vários outros. Por si só, este facto resulta num menor período para o recrutamento de doentes. No entanto, os investigadores e restante equipa devem demonstrar-se resilientes e empenhar os seus esforços para que nesse período encurtado consigam ainda bons resultados. Destaco que a ULSM tem conseguido ser *top recruiter* nacional em vários ensaios, nomeadamente nas áreas da Neurologia e Endocrinologia. Mais ainda, conseguiu atingir o top cinco, em termos de recrutamento, a nível mundial com o ensaio PACIFIC-Stroke.

Por estes e outros motivos, é possível afirmar que foi e continua a ser um orgulho fazer parte desta equipa que, apesar das dificuldades no mundo da investigação, luta diariamente para se superar e brilhar na execução do seu trabalho.

É ainda de salientar que a oportunidade de assumir as posições de gestora de contratos e gestora de exequibilidades se afigura como uma característica diferenciadora do estágio experienciado. Isto porque a maioria dos estágios em coordenação de estudos não permitem a familiarização com estas temáticas ou, pelo menos, não diretamente. O facto de o estágio ter decorrido em dois locais distintos constitui também uma vantagem enorme, já que permitiu contactar com duas realidades distintas, tendo uma perspetiva mais realista e abrangente sobre o trabalho de investigação nos hospitais nacionais. Assim, pode afirmar-se que os objetivos propostos, mais do que alcançados, foram superados.

Refletindo sobre tudo o experienciado e também exposto neste relatório, pode concluir-se que foram adquiridas três grandes competências:

- reconhecimento da relevância do trabalho em equipa;
- capacidade para executar as tarefas das várias etapas de um estudo clínico de forma autónoma;
- competência para lidar com as adversidades encontradas durante a jornada laboral.

Este estágio representa o início da minha carreira profissional no mundo da investigação clínica e, por isso, não poderia estar mais grata por todas as aprendizagens e oportunidades por ele proporcionadas.

Bibliografia

1. BlueClinical – Ensaios Clínicos / Clinical Trials. <https://www.blueclinical.com/about-us>. Accessed August 1, 2022.
2. Ensaios de Fase III - EUPATI Toolbox. <https://toolbox.eupati.eu/glossary/ensaios-de-fase-iii/?lang=pt-pt>. Accessed August 1, 2022.
3. Ensaios de Fase IV - EUPATI Toolbox. <https://toolbox.eupati.eu/glossary/ensaios-de-fase-iv/?lang=pt-pt>. Accessed August 1, 2022.
4. Ensaios de Fase II - EUPATI Toolbox. <https://toolbox.eupati.eu/resources/ensaios-de-fase-ii/?lang=pt-pt>. Accessed August 1, 2022.
5. Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed - INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>. Accessed August 1, 2022.
6. Butryn T, Comejo K, Wojda TR, et al. Keys to success in clinical trials: A practical review. *Int J Acad Med*. 2016;2(2):203. <http://www.ijam-web.org/article.asp?issn=2455-5568;year=2016;volume=2;issue=2;spage=203;epage=216;aualast=Butryn>.
7. Assembleia da República. Lei nº 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica. *Diário da República, 1A série - Nº 75*. 2014:2450-2465. <https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>.
8. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). *Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics - Guidance for Industry.*; 2019.
9. Chow S-C, Tu Y-H. On Two-stage Seamless Adaptive Design in Clinical Trials. *Elsevier Formos Med Assoc*. 2008;107(12 Suppl):52-60. doi:10.1016/s0929-6646(09)60009-7
10. Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, Gaydos B, Krams M, Pinheiro J. Adaptive designs in clinical drug development - An Executive Summary of the PhRMA Working Group. *J Biopharm Stat*. 2006;16(3):275-283. doi:10.1080/10543400600614742
11. Thorlund K, Haggstrom J, Park JJ, Mills EJ. Key design considerations for adaptive clinical trials: A primer for clinicians. *BMJ*. 2018;360(fig 1). doi:10.1136/bmj.k698
12. Cerqueira FP, Jesus AMC, Cotrim MD. Adaptive Design: A Review of the Technical, Statistical, and Regulatory Aspects of Implementation in a Clinical Trial. *Ther Innov Regul Sci*. 2019. doi:10.1177/2168479019831240
13. Madani Kia T, Marshall JC, Murthy S. Stakeholder perspectives on adaptive clinical trials: A scoping

review. *Trials*. 2020;21(1):1-10. doi:10.1186/s13063-020-04466-0

14. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, et al. Adaptive designs in clinical trials: Why use them, and how to run and report them. *BMC Med*. 2018;16(1):1-15. doi:10.1186/s12916-018-1017-7
15. Giovagnoli A. The bayesian design of adaptive clinical trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):1-15. doi:10.3390/ijerph18020530
16. Mahajan R, Gupta K. Adaptive design clinical trials: Methodology, challenges and prospect. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(4):201-207. doi:10.4103/0253-7613.68417
17. Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, Kesselheim AS. Adaptive design clinical trials: A review of the literature and ClinicalTrials.gov. *BMJ Open*. 2018;8(2):1-12. doi:10.1136/bmjopen-2017-018320
18. Korn EL, Freidlin B. Adaptive Clinical Trials: Advantages and Disadvantages of Various Adaptive Design Elements. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6):1-6. doi:10.1093/jnci/djx013
19. Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments . <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Accessed August 2, 2022.
20. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi:10.1056/NEJM0A2023184
21. Chen JJ, Lu TP, Chen DT, Wang SJ. Biomarker adaptive designs in clinical trials. *Transl Cancer Res*. 2014;3(3):279-292. doi:10.3978/j.issn.2218-676X.2014.05.04
22. Lin R, Yang Z, Yuan Y, Yin G. Sample size re-estimation in adaptive enrichment design. *Contemp Clin Trials*. 2021;100(July 2020):106216. doi:10.1016/j.cct.2020.106216
23. Antoniou M, Jorgensen AL, Kolamunnage-Dona R. Biomarker-guided adaptive trial designs in phase II and phase III: A methodological review. *PLoS One*. 2016;11(2):1-30. doi:10.1371/journal.pone.0149803
24. Chow SC. Adaptive clinical trial design. *Annu Rev Med*. 2014;65:405-415. doi:10.1146/annurev-med-092012-112310
25. EMEA. *Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned With an Adaptive Design.*; 2007.
26. CPMP (EMA). *Points To Consider on Switching Between Superiority and Non-Inferiority.*; 2000.
27. Adaptive Design Clinical Trial | Adaptive Clinical Trial | Parexel.
[https://www.parexel.com/experience/adaptive-flexible-trials?KW=adaptive clinical trial&AG=%7Badgroup%7D&CS=MSS&utm_source=google&utm_medium=paid&utm_campaign=ms&utm_term=adaptive clinical](https://www.parexel.com/experience/adaptive-flexible-trials?KW=adaptive%20clinical%20trial&AG=%7Badgroup%7D&CS=MSS&utm_source=google&utm_medium=paid&utm_campaign=ms&utm_term=adaptive%20clinical)

trial&utm_content=106310559248&gclid=CjwKCAiAx8KQBhAGEiwAD3EiP5A05. Accessed August 2, 2022.

28. Lesser N, Naaz B, Deloitte Center for Health Solutions. *Master Protocols - Shifting the Drug Development Paradigm.*; 2018.
29. Legocki LJ, Meurer WJ, Frederiksen S, et al. Clinical trialist perspectives on the ethics of adaptive clinical trials: A mixed-methods analysis Ethics in Biomedical Research. *BMC Med Ethics.* 2015;16(1):1-12. doi:10.1186/s12910-015-0022-z
30. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med.* 2014;(May):1-5. doi:10.1056/NEJMr1510061
31. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). *Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics - Guidance for Industry.*; 2010.
32. Taylor K, Properzi F, Cruz MJ, Ronte H, Haughey J. *Intelligent Clinical Trials.*; 2020. https://www2.deloitte.com/content/dam/insights/us/articles/22934_intelligent-clinical-trials/DI_Intelligent-clinical-trials.pdf.
33. Vanderbeek AM, Bliss JM, Yin Z, Yap C. Implementation of platform trials in the COVID-19 pandemic: A rapid review. *Contemp Clin Trials.* 2022;112(May 2021):106625. doi:10.1016/j.cct.2021.106625
34. Bolt A, Cheung A, Shah S, Miranda W. *Bringing New Therapies to Patients - Transforming Clinical Development.*; 2020.
35. University of Mississippi Medical Center. Site Qualification - University of Mississippi Medical Center. <https://umc.edu/Research/Research-Offices/Clinical-Trials/Researchers/Road-Map/Study-Assessment/Site-Qualification.html>. Accessed August 2, 2022.
36. National Health System. Site Initiation Visit (SIV) | North Bristol NHS Trust. <https://www.nbt.nhs.uk/research-innovation/researcher-zone/researcher-journey/study-management/site-initiation-visit-siv>. Accessed August 2, 2022.
37. Gooden MJ, Norato G, Martin SB, Nath A, Reoma L. Reducing Events of Noncompliance in Neurology Human Subjects Research: the Effect of Human Subjects Research Protection Training and Site Initiation Visits. *Neurotherapeutics.* 2021;18(2):859-865. doi:10.1007/s13311-020-01003-4
38. Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring). Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre (Safety Monitoring Centre Safety). 2000.
39. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for good clinical practice - ICH Topic E6 (R2). *ICH Harmon Tripart Guidel.* 2016;5(June):52.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf
http://www.stmichaelshospital.com/pdf/research/reb/good_clinical_practice.pdf.

40. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2014;5(4):159. doi:10.4103/2229-3485.140555
41. What are IWRS and IRT in Clinical Research? <https://www.antidote.me/what-are-iwrs-and-irt-in-clinical-research>. Accessed August 2, 2022.
42. Ruikar V. Interactive Voice/Web Response System in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2016;7(1):15. doi:10.4103/2229-3485.173781
43. eCOA - Clario. <https://clario.com/solutions/ecoa/>. Accessed August 2, 2022.
44. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) nº 536/2014 de 16 de abril de 2014. *J Of das Comunidades Eur*. 2014;L158(4):1-79.
45. The Ohio State University. Clinical Trial Agreement | Managing the relationship between a study sponsor and an institution. <https://ccts.osu.edu/content/clinical-trial-agreement>. Accessed August 2, 2022.
46. Rajadhyaksha V. Conducting feasibility studies in clinical trials: an investment to ensure a good study. *Perspect Clin Res*. 2010;1(3):106-109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21814631>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3146075>.

Anexos

Anexo A: Tabela resumo das atividades executadas por estudo clínico durante o estágio curricular

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
ULSG			
SHIELDII D-PLEX 312	Safety and efficacy of D-PLEX in the prevention of post abdominal surgery incisional infection	Cirurgia	- Atividades de submissão - Atividades de recrutamento
ESSENCE 3 (NN9931-4553)	The effect of semaglutide in subjects with non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis	Medicina Interna	- Atividades de recrutamento
FINEARTS (20103)	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone on morbidity and mortality in participants with heart failure (NYHA II-IV) and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$	Medicina Interna	- Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento
NUT-3/NAS	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIb trial on the efficacy and safety of norursodeoxycholic acid tablets in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	Medicina Interna	- Visita de qualificação
OZAVIE (C3591032)	A prospective, multicentre, observational study in hospitalized patients suffering from infections and treated with ZAVICEFTA® (ceftazidime/avibactam) under actual conditions of use	Medicina Interna	- Atividades de submissão - Visita de início - Atividades de recrutamento
CAPA	Characterization of castrate-resistant prostate cancer patients followed in urology department of Portuguese hospitals	Oncologia	- Atividades de recrutamento
MOUNTAINEER-03 (SGNTUC-029)	An open-label randomized phase 3 study of tucatinib in combination with trastuzumab and mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 given with or without either cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for subjects with HER2+ metastatic colorectal cancer	Oncologia	- Visita de qualificação
TROPICS-04 (IMMU-132-13)	Study of sacituzumab govitecan-hziy (IMMU-132) versus treatment of physician's choice in participants with metastatic or locally advanced unresectable urothelial cancer	Oncologia	- Visita de qualificação - Documentos de submissão - Visita de início
AERIFY-2 (EFC16819)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group Phase 3 study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of SAR440340/REGN3500/itepekimab (anti-IL-33 mAb) in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease	Pneumologia	- Atividades de recrutamento
ASPEN (INS1007-301)	A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of brensocaticib administered	Pneumologia	- Atividades de recrutamento

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
	once daily for 52 weeks in subjects with non-cystic fibrosis bronchiectasis		
NIMBLE (206785)	A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab	Pneumologia	- Visita de qualificação - Documentos de submissão
SWIFT (213744)	A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	Pneumologia	- Visita de qualificação - Documentos de submissão
-	Título desconhecido. Informação disponível: "Phase 3 study in unresectable stage III NSCLC adult patients post-chemoradiotherapy. Patients will be randomized 1:1 to two treatment arms: Control arm: SOC durvalumab (anti-PDL1) or Active arm: pembrolizumab (anti-PD1) + anti-A2AR (novel immunotherapy oral drug [adenosine receptor antagonist])"	Pneumologia	- Questionário de exequibilidade
SELECT-GCA (M16-852)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of upadacitinib in subjects with giant cell arteritis	Reumatologia	- Atividades de recrutamento
ULSM			
VICTORION-2 PREVENT (CKJX839B12302)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, assessing the impact of inclisiran on major adverse cardiovascular events in participants with established cardiovascular disease	Cardiologia	- Documentos de submissão - Atividades de submissão - Visita de início - Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento
20210142	A phase 3, 52-week, treat-through, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of AMG 451 monotherapy in adult subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis	Dermatologia	- Visita de qualificação - Documentos de submissão - Atividades de submissão
CBP-201-WW004	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of CBP-201 monotherapy in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy	Dermatologia	- Questionário de exequibilidade

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
SUNSHINE (CAIN457M2301)	A randomized, double-blind, multicenter study assessing short (16 weeks) and long-term efficacy (up to 1 year), safety, and tolerability of 2 subcutaneous secukinumab dose regimens in adult patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa	Dermatologia	- Atividades de encerramento
COMBINE 1 (NN1535-4591)	A 52-week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and once weekly insulin Icodec, both treatment arms with or without oral anti-diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with daily basal insulin	Endocrinologia	- Documentos de submissão
MRXC-302	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of contezolid acefosamil and contezolid compared to linezolid administered intravenously and orally to adults with moderate or severe diabetic foot infections	Endocrinologia	- Questionário de exequibilidade
NN9536-4999	Effect and safety of semaglutide 7.2 mg once weekly in subjects with overweight and obesity	Endocrinologia	- Questionário de exequibilidade
ONWARDS 2 (NN1436-4478)	A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodecand once daily insulin degludec, both with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes treated with basal insulin	Endocrinologia	- Atividades de seguimento
SHIRE (SHP634-401)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive study to evaluate symptom improvement and metabolic control among adult subjects with symptomatic hypoparathyroidism treated with recombinant human parathyroid hormone	Endocrinologia	- Atividades de seguimento - Atividades de encerramento
SUSTAIN (NN9535-4801)	Efficacy and safety of once-weekly semaglutide s.c. 2.0 mg as add-on to dose-reduced insulin glargine vs titrated insulin glargine in participants with type 2 diabetes and overweight	Endocrinologia	- Documentos de submissão
OASIS 2	A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 26 weeks in postmenopausal women	Ginecologia	- Atividades de submissão - Visita de início - Atividades de recrutamento
ESCALADE / ACE-LY-312 (D8227C00001)	A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of acalabrutinib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in subjects ≤70 years with previously untreated non-germinal center diffuse large B-cell lymphoma	Hematologia	- Atividades de recrutamento
EXPLORE (54767414MMY4043)	Health-related quality of life changes in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients, ineligible for transplant aged 65 years and	Hematologia	- Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
	older, and first relapse multiple myeloma (RMM) in adult patients, in usual clinical practice in Portugal		
LOMBARDO (M20-002)	A phase 3 trial comparing venetoclax in combination with daratumumab and dexamethasone versus daratumumab plus bortezomib and dexamethasone in t(11;14)-positive R/R multiple myeloma	Hematologia	- Questionário de exequibilidade
PAIS (54179060CLL4020)	Analysis of Stereotyped B-cell receptors frequencies among Portuguese 'de novo' diagnosed chronic lymphocytic leukaemia patients	Hematologia	- Questionário de exequibilidade - Visita de qualificação - Documentos de submissão
PCYC-1141-CA / PERSPECTIVE	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib, in combination with rituximab versus placebo in combination with rituximab in treatment naïve subjects with follicular lymphoma	Hematologia	- Atividades de seguimento
MORPHEU (LPS16677)	A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of the effect of dupilumab on sleep disturbance in patients with uncontrolled persistent asthma	Imunoalergologia	- Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento
ORION (EFC16723)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-part study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled, chronic rhinosinusitis without nasal polyposis	Imunoalergologia	- Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento
DYNAMIC	A Phase IIb, randomized, double-blind, parallel-group study to assess the efficacy, safety, tolerability, and resistance profile of GSK3640254 in combination with dolutegravir compared to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected, treatment-naïve adults	Infeciologia	- Atividades de recrutamento
MK-1439A-021	A phase III multicenter, double-blind, randomized, active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of MK-1439A once-daily versus ATRIPLA™ once-daily in treatment-naïve HIV-1 infected subjects	Infeciologia	- Atividades de seguimento
OZAVIE (C3591032)	A prospective, multicentre, observational study in hospitalized patients suffering from infections and treated with ZAVICEFTA® (ceftazidime/avibactam) under actual conditions of use	Infeciologia	- Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento
MEADOWSPRING (CV43140)	A multicenter, observational, 6-month follow-up study of patients with COVID-19 previously enrolled in a RO7496998 (AT-527) study	Medicina Interna	- Atividades de encerramento - Visita de encerramento
MORNINGSKY (CV43043)	A multicenter, phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient study to evaluate the efficacy, safety, and antiviral activity of ro7496998 (AT-527) in patients with mild or moderate COVID-19	Medicina Interna	- Atividades de encerramento - Visita de encerramento

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
273901	Phase 3, randomized, observer-blind, active-comparator, controlled study to evaluate the safety and efficacy of mRNA-1010 candidate seasonal influenza vaccine in adults	Medicina Interna	- Questionário de exequibilidade
2786/0197	A study of vaccination with 9-valent extraintestinal pathogenic <i>Escherichia Coli</i> vaccine (ExPEC9V) in the prevention of invasive extraintestinal pathogenic <i>Escherichia Coli</i> disease in adults aged 60 years and older with a history of urinary tract infection in the past 2 years	Medicina Interna	- Questionário de exequibilidade
20-AVP-786-306	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of AVP-786 for the treatment of agitation in patients with dementia of the Alzheimer's type	Neurologia	- Atividades de recrutamento
AL001-3	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of AL001 in individuals at risk for or with frontotemporal dementia due to heterozygous mutations in the progranulin gene	Neurologia	- Questionário de exequibilidade
ALITHIOS (COMB157G2399)	An open-label, single arm, multi-center extension study evaluating long-term safety, tolerability and effectiveness of ofatumumab in subjects with relapsing multiple sclerosis	Neurologia	- Atividades de seguimento
ANNEXA-I	A phase 4 randomized clinical trial of andexanet alfa in acute intracranial hemorrhage in patients receiving an oral factor Xa inhibitor	Neurologia	- Atividades de recrutamento
APPRAISE (CAMG334A2401)	A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients	Neurologia	- Atividades de seguimento - Atividades de encerramento
CHARM (252LH301)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of intravenous BII093 (glibenclamide) for severe cerebral edema following large hemispheric infarction	Neurologia	- Atividades de recrutamento
DNLI-H-0001	A phase 1/2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double blind single dose and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of DNL593 in healthy participants and participants with frontotemporal dementia followed by an open-label extension	Neurologia	- Questionário de exequibilidade - Visita de qualificação
EFRONT	Epidemiological study in frontotemporal dementia	Neurologia	- Atividades de recrutamento

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
EVOKE (NN6535-4730)	A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the effect and safety of oral semaglutide in subjects with early Alzheimer's disease	Neurologia	- Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento
EVOKE+ (NN6535-4725)	A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the effect and safety of oral semaglutide in subjects with early Alzheimer's disease	Neurologia	- Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento
EVOLUTION RMS 2 (MS200527_0082)	A phase III, multicenter, randomized, parallel group, double blind, double dummy, active controlled study of evobrutinib compared with teriflunomide, in participants with relapsing multiple sclerosis to evaluate efficacy and safety	Neurologia	- Atividades de seguimento
GV1001-AD-CL2-007	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design, prospective, 52-week, phase 2 clinical study to evaluate the safety and efficacy of GV1001 administered subcutaneously for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease	Neurologia	- Questionário de exequibilidade
MASTERS-2 (B01-04)	Multi stem administration for stroke treatment and enhanced recovery study	Neurologia	- Atividades de submissão
OCEANIC-AF (19767)	A multicenter, international, randomized, active comparator-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group, 2-arm phase 3 study to compare the efficacy and safety of the oral FXIa inhibitor asundexian with apixaban for the prevention of stroke or systemic embolism in male and female participants aged 18 years and older with atrial fibrillation at risk for stroke	Neurologia	- Visita de qualificação - Documentos de submissão - Atividades de submissão
OCEANIC-Stroke (20604)	A multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group and event driven phase 3 study of the oral FXIa inhibitor asundexian for the secondary prevention of ischemic stroke in adult patients with an acute non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk TIA	Neurologia	- Questionário de exequibilidade
PACIFIC (19766)	Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-finding phase 2 study to evaluate efficacy and safety of BAY 2433334 in patients following an acute non-cardioembolic ischemic stroke	Neurologia	- Atividades de encerramento
PLENO	Open-label, randomized, 2-arm, active comparator study to evaluate safety and tolerability in Portuguese patients with relapsing remitting multiple sclerosis transitioning from current subcutaneous interferon therapy to peginterferon Beta1a	Neurologia	- Atividades de encerramento

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
SELECT (EX9536-4388)	Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity	Neurologia	- Atividades de seguimento
TeriLIVE-QoL (TERIFL08618)	An observational, non-interventional Portuguese study to assess quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with teriflunomide 14 mg in a real-world clinical setting	Neurologia	- Atividades de seguimento
B-MIND (MOR208C204)	A phase II/III, randomised, multicentre study of mor00208 with bendamustine versus rituximab with bendamustine in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation	Oncologia	- Atividades de encerramento
BRAINMETS (D133FR00150)	Cross-sectional study to identify the presence of initial brain metastasis at diagnosis of advanced NSCLS with EGFRm in Portuguese patients	Oncologia	- Atividades de seguimento
Breast Cancer Lighthouse (CLEE011APT02)	Ribociclib real-world treatment patterns and clinical outcomes among women with HR+/HER2-advanced or metastatic breast cancer in Portugal: a non-interventional hybrid study	Oncologia	- Atividades de seguimento
CAMBRIA-1 (D8531C00002)	A phase III, double-blind, placebo matched, randomised study to assess the efficacy and safety of switching to AZD9833 (a next generation, oral SERD) vs continuing standard endocrine therapy (aromatase inhibitor or tamoxifen) in HR+/HER2- early breast cancer patients with high risk of recurrence who have completed definitive locoregional therapy and at least 2 years of adjuvant endocrine therapy, and remain disease free	Oncologia	- Questionário de exequibilidade - Visita de qualificação
CODEBREAK 100 (20170543)	A phase 1/2, open-label study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of AMG510 monotherapy in subjects with advanced solid tumors with KRASp.G12C mutation and AMG510 combination therapy in subjects with advanced NSCLC with KRAS p.G12C mutation	Oncologia	- Atividades de seguimento
DEBIO 1143-SCCHN-301 (MS202359_0006)	A randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 study of Debio 1143 in combination with platinum-based chemotherapy and standard fractionation intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, suitable for definitive chemoradiotherapy	Oncologia	- Atividades de recrutamento
DESTINY-Breast04 (DS8201-A-U303)	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan, an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects	Oncologia	- Atividades de seguimento

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
FIGHT (FPA144-004)	A phase 2 randomized, double-blind, controlled study evaluating FPA144 and modified FOLFOX6 in patients with previously untreated advanced gastric and gastroesophageal cancer: phase 2 preceded by dose-finding in phase 1	Oncologia	- Atividades de encerramento - Visita de encerramento
GEOMETRY (CINC280A2301)	A phase III, randomized, controlled, open-label, multicenter, global study of capmatinib versus SoC docetaxel chemotherapy in previously treated patients with EGFR wt, ALK negative, locally advanced or metastatic (stage IIIB/IIIC or IV) NSCLC harboring MET exon 14 skipping mutation	Oncologia	- Atividades de recrutamento - Atividades de seguimento
GS-US-548-5916	A phase 2 study of magrolimab combination therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma	Oncologia	- Documentos de submissão
HERIZON-GEA-01 (ZWI-ZW25-301)	A randomized, multicenter, phase 3 study of zanidatamab in combination with chemotherapy with or without tislelizumab in subjects with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma	Oncologia	- Documentos de submissão
INDUCE-3 (209229)	A randomized, double-blind, adaptive, phase II/III study of GSK3359609 or placebo in combination with pembrolizumab for first-line treatment of PD-L1 positive recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma	Oncologia	- Atividades de seguimento - Atividades de encerramento
KontRASt-02 (CJDQ443B12301)	A randomized, controlled, open label, phase III study evaluating the efficacy and safety of JDQ443 versus docetaxel in previously treated subjects with locally advanced or metastatic KRAS G12C mutant non-small cell lung cancer	Oncologia	- Visita de qualificação - Atividades de submissão
PROCLAIM (20170770)	A phase 3 randomized placebo-controlled double-blind study of romiplostim for the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients receiving chemotherapy for treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), ovarian cancer, or breast cancer	Oncologia	- Atividades de recrutamento
RECITE (20140346)	A phase 3 randomized placebo-controlled double-blind study of romiplostim for the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy for treatment of gastrointestinal, pancreatic, or colorectal cancer	Oncologia	- Atividades de recrutamento
XENERA (1280-0022)	A multi-centre, double-blind, placebo-controlled, randomised phase II trial to compare efficacy of xentuzumab in combination with everolimus and exemestane versus everolimus and exemestane in women with HR+/HER2- metastatic breast cancer and non-visceral disease	Oncologia	- Atividades de encerramento - Visita de encerramento

Nome	Título	Especialidade médica	Atividades executadas
EVEREST (LPS16747)	A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients	Otorrino	- Atividades de submissão - Visita de início
AERIFY-2 (EFC16819)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group Phase 3 study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of SAR440340/REGN3500/itepekimab (anti-IL-33 mAb) in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease	Pneumologia	- Atividades de submissão - Visita de início
BI 1305-0014	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over 52 weeks in patients with IPF	Pneumologia	- Visita de qualificação - Atividades de submissão
BI 1305-0023	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD)	Pneumologia	- Visita de qualificação - Atividades de submissão
NIMBLE (206785)	A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab	Pneumologia	- Documentos de submissão
NOTUS (EFC15805)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation	Pneumologia	- Atividades de recrutamento