



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Cardoso Brandão

FATORES DIFERENCIADORES DE CENTROS DE  
ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada,  
orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro  
Silva Santos e pelo Professor Doutor José Luís de Almeida e  
apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho de 2021





UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Cardoso Brandão

# FATORES DIFERENCIADORES DE CENTROS DE ENSAIOS CLÍNICOS EM PORTUGAL

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada orientada pela  
Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e pelo  
Professor Doutor José Luís de Almeida, apresentada à Faculdade de  
Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2021



## **Agradecimentos**

No momento de concluir este trabalho, gostaria de expressar os meus agradecimentos a diversas pessoas que foram importantes para a sua concretização e mesmo durante o percurso e formação na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Agradeço particularmente à Professora Sónia Silva Santos pela orientação e total disponibilidade que sempre demonstrou, de forma generosa e amigável. O seu apoio foi decisivo para levar a bom porto este trabalho.

Ao Professor Doutor Luís Almeida pela valiosa oportunidade de estágio na Unidade de Farmacologia Clínica da BlueClinical, uma experiência enriquecedora e de grande crescimento profissional e pessoal. Cabe-me também agradecer a toda a equipa que me acompanhou durante o estágio, pelo seu apoio e motivação ao longo deste ano, onde grandes amizades se forjaram.

Ao Professor Doutor Francisco Pimentel pelos conhecimentos transmitidos e pela colaboração preciosa durante o desenvolvimento deste trabalho.

À Professora Doutora Bárbara Oliveiros da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela sua disponibilidade e colaboração na revisão estatística deste trabalho.

Aos meus amigos, por me aturarem, pelo seu apoio e incentivo durante todo este ano.

E, por fim, aos meus pais e irmã pelo amor incondicional, apoio, incentivo e preocupação com o meu percurso. Quem seria eu sem eles e sobretudo sem a sopinha da minha mãe?

A Deus...



## Resumo

A investigação clínica representa uma atividade de valor no desenvolvimento de novos medicamentos, encontrando-se em exponencial evolução em Portugal. Esta apresenta benefícios sociais e económicos importantes e possibilita o acesso precoce, por parte dos doentes, a moléculas inovadoras, contribuindo igualmente para uma melhoria da prestação de cuidados de saúde e favorecendo a esperança e qualidade de vida da população portuguesa.

Os ensaios clínicos possuem grande relevância, promovendo o desenvolvimento nacional. Constatou-se, no entanto, que a realização de ensaios clínicos em Portugal é significativamente inferior à de outros países de dimensão semelhante, pelo que se pode concluir que ainda não foi alcançado todo o potencial nacional em ensaios clínicos. Portugal tem perdido competitividade nesta área, sendo necessário investir na Investigação e Desenvolvimento (I&D).

Existem diversas barreiras à evolução e desenvolvimento de ensaios clínicos sob a perspetiva dos profissionais de equipas de investigação, promotores e CROs (Organizações de Investigação Contratadas), que através da resposta a questionários desenvolvidos para o efeito classificaram em termos de relevância, numa escala de Likert, diversos aspetos que podem contribuir para um centro de ensaios clínicos de excelência. Destes destacaram aqueles que constituem um impedimento à seleção de centros de ensaios clínicos em Portugal. Estes incluem a alocação insuficiente de recursos humanos, a inadequação de instalações e equipamentos disponíveis, constrangimentos no recrutamento e participação em ensaios clínicos e a fraca dedicação à qualidade de todos os procedimentos. No entanto, observa-se que Portugal possui uma grande capacidade de desenvolvimento e aperfeiçoamento, apresentando equipas com crescente grau de formação académica e tempo de dedicação, nomeadamente os seus investigadores e coordenadores de ensaios clínicos, e, portanto, com grande potencial para se tornar uma referência a nível internacional na área de I&D.

Neste sentido, de modo a tornar Portugal um país competitivo, é de grande importância a identificação e monitorização dos principais fatores que contribuem para o progresso dos ensaios clínicos, sendo determinantes para a seleção dos centros de ensaios clínicos portugueses, dinamizando esta atividade em Portugal.

**Palavras-chave:** Centros de Ensaios Clínicos em Portugal; Equipa de Investigação; Recrutamento de Participantes; Instalações e Equipamento; Qualidade.



## **Abstract**

Clinical research represents a valuable activity in the development of new therapies and is undergoing an exponential evolution in Portugal. It has significant social and economic benefits and allows patients to have early access to innovative molecules, contributing to an improvement in health care services, improving life expectancy and quality of life of the Portuguese population.

Clinical trials have great relevance, promoting national development. However, it is observed that the conduct of clinical trials in Portugal is significantly lower than in other countries of similar size, so it can be concluded that the full national potential in clinical trials has not yet been achieved. Portugal has lost competitiveness in this area, making it necessary to invest in Research and Development (R&D).

There are several barriers to the evolution and development of clinical trials, from the perspective of professionals from research teams, sponsors and CROs (Contract Research Organizations), who, by responding to questionnaires developed for this purpose, rated in terms of relevance, on a Likert scale, several aspects that may contribute to a clinical trial site of excellence. Of these, they highlighted those that constitute an impediment to the selection of clinical trial sites in Portugal. These include insufficient allocation of human resources, inadequacy of available facilities and equipment, constraints on recruitment and participation in clinical trials, and poor dedication to the quality of all procedures. However, it is observed that Portugal has a great capacity for development and improvement, presenting teams with increasing degrees of academic formation and time dedication, namely its researchers and clinical trial coordinators, and, therefore, with great potential to become an international reference in R&D.

In this sense, to make Portugal a competitive country, it is of great importance to identify and monitor the main factors that enable and contribute to the progress of clinical trials, being determinant for the selection of Portuguese clinical trial sites, dynamizing this activity in Portugal.

**Keywords:** Clinical Trial Sites in Portugal; Research Team; Patient Recruitment; Facilities and Equipment; Quality.



## Abreviaturas

APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
CRF	<i>Case Report Form</i> (Caderno de Registo de Dados)
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CISCRP	<i>Center for Information and Study on Clinical Research Participation</i>
CLIC	Certificação de Investigadores Clínicos
COV	<i>Close-Out Visit</i> (Visita de Fecho)
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i> (Doença por Coronavírus 2019)
CRF	<i>Case Report Form</i> (Caderno de Registo de Dados)
CRO	<i>Contract Research Organization</i> (Organização de Investigação Contratada)
CSR	<i>Clinical Study Report</i> (Relatório de Ensaio Clínico)
CTTI	<i>Clinical Trials Transformation Initiative</i>
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i> (Caderno de Registo de Dados Eletrónico)
ECRIN	<i>European Clinical Research Infrastructure Network</i> (Rede de Infraestruturas Europeias de Investigação Clínica)
ECRIN-IA	<i>ECRIN Integrating Activity</i>
EDC	<i>Electronic Data Capture</i> (Recolha de Dados Eletrónica)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCLP	( <i>Good Clinical Laboratory Practice</i> ) Boas Práticas Clínicas em Laboratório
GCP	( <i>Good Clinical Practice</i> ) Boas Práticas Clínicas
GDocP	( <i>Good Documentation Practices</i> ) Boas Práticas de Documentação
GLP	<i>Good Laboratory Practice</i> (Boas Práticas de Laboratório)
HIV	( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ) Vírus da Imunodeficiência Humana
ICH	( <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> ) Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano
IICTs	<i>Investigator-Initiated Clinical Trials</i> (Ensaio Clínico de Iniciativa do Investigador)
I&D	Investigação e Desenvolvimento
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

LOA	<i>Likelihood Of Approval</i> (Probabilidade de Aprovação)
SNS	Serviço Nacional de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PI	<i>Principal Investigator</i> (Investigador Principal)
PIB	Produto Interno Bruto
POS	<i>Probability of Success</i> (Probabilidade de Sucesso)
PtCRIN	<i>Portuguese Clinical Research Infrastructure</i> (Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (Ensaio Clínico Controlado e Randomizado)
RNEC	Registo Nacional de Estudos Clínicos
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> (Evento Adverso Grave)
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SIV	<i>Site Initiation Visit</i> (Visita de início)
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i> (Procedimento Operativo Normalizado)
SQV	<i>Site Qualification Visit</i> (Visita de Qualificação)
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

# Índice

Lista de Figuras e Tabelas.....	xiii
I. INTRODUÇÃO.....	I
I.1 Introdução aos ensaios clínicos.....	I
I.1.1 Fases de desenvolvimento de um ensaio clínico .....	2
I.1.2 Taxas e sucesso das diversas fases de desenvolvimento clínico.....	5
I.1.3 Principais intervenientes na condução de ensaios clínicos .....	6
I.1.4 Benefícios associados à condução de ensaios clínicos em Portugal.....	8
I.1.5 Barreiras à condução de ensaios clínicos em Portugal .....	9
I.1.6 Etapas de preparação de um ensaio clínico.....	11
I.2 Fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal .....	13
I.2.1 Equipas de investigação.....	15
I.2.1.1 Panorama europeu .....	16
I.2.1.2 Importância do treino em Boas Práticas Clínicas (GCP).....	17
I.2.1.3 Sugestões de otimização .....	18
I.2.2 Recrutamento de participantes.....	20
I.2.2.1 Realidade nacional .....	20
I.2.2.2 Barreiras ao recrutamento de participantes.....	21
I.2.2.3 Envolvimento dos participantes em ensaios clínicos .....	22
I.2.2.4 Estratégias para a melhoria do recrutamento.....	23
I.2.3 Instalações e equipamentos .....	26
I.2.3.1 Legislação aplicável .....	26
I.2.3.2 Instalações de farmácia.....	27
I.2.3.3 Instalações de laboratório .....	28
I.2.4 Qualidade em ensaios clínicos.....	30
I.2.4.1 Qualidade e integridade dos dados .....	31
I.2.4.2 Registo de dados no CRF .....	32
I.2.4.3 Cumprimento do Protocolo .....	33
I.2.4.4 Sistemas de qualidade .....	34
2. OBJETIVOS.....	35
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
4. RESULTADOS.....	41
4.1 Enquadramento nacional em Investigação e Desenvolvimento (I&D) .....	41
4.2 Enquadramento nacional de ensaios clínicos .....	42
4.2.1 Análise das suas fases .....	43
4.2.2 Análise das áreas terapêuticas.....	44
4.2.3 Análise do tipo de promotor .....	45
4.2.4 Centros de ensaios clínicos em Portugal.....	46

4.3	Resultados do questionário.....	48
4.3.1	Caracterização demográfica da amostra .....	48
4.3.1.1	Equipas de investigação nacionais.....	48
4.3.1.2	Promotores e CROs .....	51
4.3.2	Resultados do Questionário.....	52
5.	DISCUSSÃO .....	65
6.	CONCLUSÃO .....	71
7.	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS .....	73
8.	ANEXOS .....	81

## Lista de Figuras e Tabelas

### FIGURAS

Figura 1 – Fases de desenvolvimento de um ensaio clínico.

Figura 2 – Estimativa da probabilidade de sucesso (POS) de transição entre as diversas fases dos ensaios clínicos.

Figura 3 – Categorias de qualidades associadas a centros de ensaios clínicos, abordadas na sua seleção por empresas farmacêuticas.

Figura 4 – Comparação das despesas europeias e portuguesas, em atividades de I&D em % do PIB, entre os anos de 2010 e 2019.

Figura 5 – Alocação percentual do investimento realizado pela indústria farmacêutica em I&D por fase de desenvolvimento, referente ao ano de 2018.

Figura 6 – Número de Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico (PAEC) entre os anos de 2006 e 2020.

Figura 7 – Evolução do número de ensaios clínicos submetidos entre 2006 e 2020, por fase de desenvolvimento clínico.

Figura 8 – Número de ensaios clínicos submetidos por área terapêutica a nível nacional.

Figura 9 – Distribuição dos membros inquiridos das equipas de investigação pelas funções desempenhadas na condução de ensaios clínicos (n=117).

Figura 10 – Número de anos de experiência em ensaios clínicos dos diversos inquiridos (n=116).

Figura 11 – Percentagem de tempo de trabalho que os inquiridos dedicam aos ensaios clínicos (n=116).

Figura 12 – Formação académica dos inquiridos (n=117).

Figura 13 – Caracterização da instituição onde os inquiridos exercem a sua função no contexto dos ensaios clínicos (n=116).

Figura 14 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à “falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica” (A) e à “ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador” (B), pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p < 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Figura 15 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à “falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo”, pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p < 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Figura 16 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à “existência de ensaios clínicos competitivos”, pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p < 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Figura 17 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à existência de “instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas”, pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p < 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Figura 18 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à existência de “adequada gestão e registo de eventos adversos”, pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p < 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

## TABELAS

Tabela 1 – Visão geral das atividades de formação em investigação clínica existentes em alguns membros da Rede Europeia de Infraestruturas em Investigação Clínica (ECRIN).

Tabela 2 – Barreiras ao recrutamento de participantes em ensaios clínicos, associadas ao investigador principal e sua equipa de investigação.

Tabela 3 – Fatores identificados pelos participantes como decisivos para o seu recrutamento - comparação dos inquéritos realizados nos anos de 2015, 2017 e 2019.

Tabela 4 – Intervenções no recrutamento de participantes e seu efeito na participação.

Tabela 5 – Categorização das deficiências identificadas em inspeções realizadas em 2016, pelo Grupo de Trabalho de Inspectores de Boas Práticas Clínicas.

Tabela 6 – Áreas de investigação mais relevantes e fases de desenvolvimento clínico a que se dedicam os Promotores e CROs inquiridos.

Tabela 7 – Fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência, por ordem decrescente de relevância, de acordo com as equipas de investigação, promotores e CROs.

Tabela 8 – Desafios e constrangimentos identificados na atividade de ensaios clínicos em Portugal, por ordem decrescente de relevância, de acordo com as equipas de investigação, promotores e CROs.

Tabela 9 – Barreiras existentes na formação de equipas de investigação de excelência, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das próprias equipas de investigação e da indústria farmacêutica.

Tabela 10 – Aspectos que promovem a escolha de um profissional como investigador principal de novos ensaios clínicos, de acordo com a indústria farmacêutica.

Tabela 11 – Adequação e relevância dos meios de formação das equipas de investigação.

Tabela 12 – Constrangimentos associados ao recrutamento de participantes, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

Tabela 13 – Aspectos indicativos de possíveis incumprimentos das metas de recrutamento de participantes identificados pela indústria farmacêutica.

Tabela 14 – Motivações dos participantes de ensaios clínicos que aceitam participar, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

Tabela 15 – Aspetos que dificultam a participação em ensaios clínicos, do ponto de vista dos participantes, por ordem decrescente de relevância e de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

Tabela 16 – Cuidados para a satisfação dos participantes em ensaios clínicos, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

Tabela 17 – Dificuldades na condução de ensaios clínicos associadas às instalações e equipamentos, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

Tabela 18 – Qualidade nos procedimentos relevantes na condução de ensaios clínicos, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

# I. INTRODUÇÃO

## I.1 Introdução aos ensaios clínicos

A investigação clínica é uma atividade que desempenha um papel incontornável na melhoria dos *outcomes* em saúde, contribuindo para o acesso precoce a medicamentos inovadores e promissores. A perceção da importância que o investimento em investigação clínica apresenta no nosso país, com especial destaque para o potencial dos ensaios clínicos, possibilitará o reforço da competitividade de Portugal num quadro internacional. A promoção desta atividade possibilita o progresso do conhecimento científico, com evolução das tecnologias em saúde, a especialização nas práticas de acompanhamento de doentes, gerando conhecimentos mais robustos para a tomada de decisões na área da saúde e, adicionalmente, promove a formação de profissionais qualificados e o incentivo para a criação de postos de trabalho. Face aos seus benefícios inquestionáveis para os doentes, instituições, profissionais de saúde e para a comunidade científica, é observada uma tendência decrescente na competitividade do nosso país, precisando esta de ser revertida.<sup>1</sup>

Os ensaios clínicos ocupam um lugar de destaque no processo de desenvolvimento de moléculas inovadoras, sendo estes definidos, de acordo com a Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril), 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”.<sup>2</sup>

Citando o “Relatório Anual de Acesso a Cuidados de Saúde nos Estabelecimentos do Serviço Nacional de Saúde e Entidades Convencionadas” de 2018, “os ensaios clínicos são um instrumento indispensável para a investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, tendo assim um papel fundamental na melhoria das condições de saúde”, reforçando este a importância dos ensaios clínicos na promoção da saúde e do acesso a medicamentos inovadores.<sup>3</sup>

Através do desenvolvimento e implementação de questionários dirigidos às equipas de investigação e, de forma semelhante, dirigidos aos promotores de ensaios clínicos e Organizações de Investigação Contratadas (CROs) será possível a criação de uma perspetiva sobre a atividade de ensaios clínicos a nível nacional, seu potencial, e a identificação dos fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal, sendo importante

perceber junto dos profissionais envolvidos, quais os aspetos que consideram mais relevantes para tornar o nosso país mais competitivo nesta área. Desta forma procurar-se-á contribuir para a coesão e crescimento desta atividade no nosso país, possibilitando que Portugal se torne uma referência europeia.

### I.1.1 Fases de desenvolvimento de um ensaio clínico

No desenvolvimento de novas terapias os ensaios clínicos englobam tradicionalmente quatro fases de acordo com a classificação proposta pela Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), na *guideline* ICH E8.<sup>4</sup>

As fases iniciais dos ensaios clínicos fornecem uma avaliação precoce da segurança e tolerabilidade a curto prazo da molécula em estudo, podendo providenciar dados sobre a sua farmacodinâmica e farmacocinética. Mais tarde, seguem-se as fases com maior duração, incluindo populações mais alargadas e heterogéneas de participantes.<sup>4</sup>



Figura I – Fases de desenvolvimento de um ensaio clínico. Adaptado de Lupus Research Alliance, 2020<sup>5</sup>.

#### Fase 0 – Estudos Exploratórios Investigacionais de novos fármacos

Um novo conceito tem emergido, os ensaios de fase 0 ou ensaios de microdosagem, representando estes uma “ponte” entre a investigação pré-clínica e os ensaios de fase I dedicados à avaliação da segurança e tolerabilidade de novos compostos. Nesta fase participa um número reduzido de voluntários, sendo administradas doses subterapêuticas do medicamento experimental (dosagens inferiores a 100 µg), garantindo assim a exposição a um risco de toxicidade reduzido.<sup>6</sup>

Esta fase fornece dados *in vivo* sobre a farmacocinética, farmacodinâmica da molécula e sobre o envolvimento do alvo, de uma forma antecipada relativamente às abordagens de

desenvolvimento tradicionais, existindo orientações sobre a aplicação da fase 0 na “*ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*”. A sua grande vantagem está associada com a redução de custos no desenvolvimento de novas moléculas, permitindo a eliminação de possíveis compostos antes da fase I, contribuindo assim para a eficiência deste processo.<sup>7</sup>

Relativamente à sua metodologia, esta fase destaca-se pelo facto de os estudos poderem ser realizados em indivíduos com a patologia em estudo, reduzindo em cerca de dois a dois anos e meio os prazos, em comparação com o desenvolvimento tradicional. No entanto, esta fase carece de mais avaliações, visto que não substitui as análises de segurança, tolerabilidade e eficácia que se lhe seguem.<sup>7</sup>

### **Fase I – Ensaios de Farmacologia Humana**

Os primeiros estudos a serem conduzidos em seres humanos, tendo objetivos não-terapêuticos, apresentam como finalidade principal a avaliação inicial da segurança e tolerabilidade do novo fármaco. Nesta fase poderá também ser estudado o perfil farmacocinético da molécula em estudo, compreendendo a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção, como parte dos estudos de eficácia e segurança.<sup>4</sup> Adicionalmente, são também estudados parâmetros farmacodinâmicos, fornecendo uma estimativa inicial sobre a possível atividade e eficácia do composto, e consequente dosagem a utilizar nas fases posteriores.<sup>1</sup> Nesta fase inicial dos ensaios clínicos é monitorizado um número reduzido de voluntários, entre 20 a 100, durante um curto período de tempo.<sup>8</sup>

É de salientar, que nesta fase a maioria dos estudos são realizados em voluntários saudáveis, com exceção de alguns estudos realizados, por exemplo, nas áreas da Oncologia e do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), nos quais são avaliados compostos com um potencial de toxicidade significativo, sendo os indivíduos portadores da patologia em estudo.<sup>4</sup>

Relativamente a esta fase, ainda se incluem os estudos de bioequivalência, realizados com base em estudos de biodisponibilidade entre um novo medicamento genérico e um de referência, possuindo ambos a mesma composição quantitativa e qualitativa de substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica. Este tipo de estudos permite ao medicamento genérico ultrapassar os ensaios clínicos destinados a definir a eficácia terapêutica que já foi aprovada para o medicamento referência.<sup>9</sup>

Em particular, a nível nacional, destaca-se a Unidade de Farmacologia Clínica da BlueClinical, onde são conduzidos ensaios de bioequivalência e ensaios de Fase I, em

conformidade com as orientações das entidades reguladoras europeias e internacionais.<sup>10</sup> Em colaboração com a Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE, a BlueClinical, esta promove também a realização de *early-phase trials*, ou seja, ensaios de fase I e IIa em voluntários doentes.<sup>11</sup>

## **Fase II – Ensaios Exploratórios**

Após o sucesso na fase anterior segue-se a fase II, cujos objetivos envolvem a avaliação da eficácia terapêutica e a toxicidade da nova molécula em indivíduos portadores da patologia em estudo. Outros objetivos incluem a determinação da dose apropriada, do seu regime posológico e a relação dose-resposta correspondente, fornecendo dados cruciais para a fase seguinte.<sup>4</sup>

Designados por estudos exploratórios, estes são caracterizados pelas particularidades existentes no seu desenho que, numa fase inicial, incluem a utilização de um grupo controlo, escolhido a partir da mesma população que o grupo de tratamento, predominando numa fase posterior a aleatorização dos tratamentos em estudo, possibilitando, deste modo, a avaliação da eficácia e segurança da nova molécula numa indicação específica.<sup>4</sup> Esta fase envolve 200 a 600 participantes selecionados de acordo com critérios rigorosos, originando deste modo um grupo homogéneo sujeito a monitorização cautelosa.<sup>6</sup>

Esta fase pode ainda ser dividida em duas etapas, as designadas fase IIa (*Proof of concept*) e IIb (*Dose finding*). A fase IIa, correspondendo a um estudo de curta duração e reduzido número de participantes, permite demonstrar a eficácia da molécula em estudo. A fase IIb, dependente do sucesso da fase IIa, envolve um maior número de participantes, visando a avaliação da eficácia e da segurança da molécula, possibilitando assim, a determinação da dose terapêutica adequada para a fase seguinte do ensaio.<sup>12</sup>

## **Fase III – Ensaios Confirmatórios**

A fase III dos ensaios clínicos permite demonstrar e confirmar o benefício terapêutico e a segurança do novo fármaco. Visando a obtenção de fundamentação para a aprovação no mercado, esta fase poderá ainda explorar a relação dose-resposta e avaliar a sua aplicação em populações heterogéneas, incluindo participantes com diferentes estadios da doença ou com uso de medicação concomitante.<sup>4</sup>

Aplicado a uma amostra alargada de participantes com a patologia em estudo, monitorizada durante períodos mais longos, possibilita a identificação de eventos adversos

raros e apenas identificáveis a longo prazo. Sendo grande parte estudos multicêntricos, a amostra de participantes será predominantemente sujeita a randomização, dupla ocultação e comparação com um grupo controlo ou comparador ativo, representando uma fase de grande complexidade.<sup>6</sup>

#### **Fase IV – Ensaios de Uso Terapêutico**

Por último, os estudos de Fase IV são efetuados após a aprovação da autorização de introdução no mercado do medicamento, sendo necessários para a otimização do seu uso na prática clínica.<sup>4</sup>

Esta fase permite o aprofundamento do conhecimento do medicamento, possibilitando o estudo de interações com outros medicamentos, o estudo da relação dose-resposta e a avaliação adicional da sua segurança. Contribuindo para o desenvolvimento do medicamento, é ainda possível a exploração de novas indicações terapêuticas, novas vias de administração e a identificação de populações de risco.<sup>6</sup>

#### **1.1.2 Taxas e sucesso das diversas fases de desenvolvimento clínico**

Com o aumento crescente da complexidade e duração dos ensaios clínicos e consequente aumento dos custos associados, as elevadas taxas de insucesso ao longo do processo de I&D demonstram-se críticas.<sup>13</sup>

Uma das investigações mais significativas concretizadas, dedicada à avaliação das taxas de sucesso de ensaios clínicos, possibilitou a estimativa da probabilidade de sucesso (POS) das suas diversas fases. Estes valores representam a proporção de compostos que avançam para a fase seguinte, sendo determinante para a tomada de decisões científicas e económicas. Neste estudo foram considerados ensaios clínicos ocorridos entre janeiro de 2000 e outubro de 2015, registados em fontes oficiais como o ClinicalTrials.gov.<sup>13</sup>

Foi possível verificar que a fase III possui a taxa de sucesso mais elevada, exibindo uma elevada probabilidade de a molécula em estudo ser aprovada. Em contraste, a fase II apresenta uma taxa de sucesso substancialmente inferior à fase III, sendo a fase com menor taxa de sucesso de transição. Neste estudo, a POS de uma nova molécula, desde a fase inicial até à sua aprovação, corresponde a 13,8%, sendo este valor também designado por *likelihood of approval* (LOA). A área oncológica foi identificada como área com menor POS (3,4%), em oposição às áreas terapêuticas cardiovascular (25,5%), oftalmologia (32,6%) e ao desenvolvimento de vacinas com o valor mais elevado, de 33,4%.<sup>13</sup>

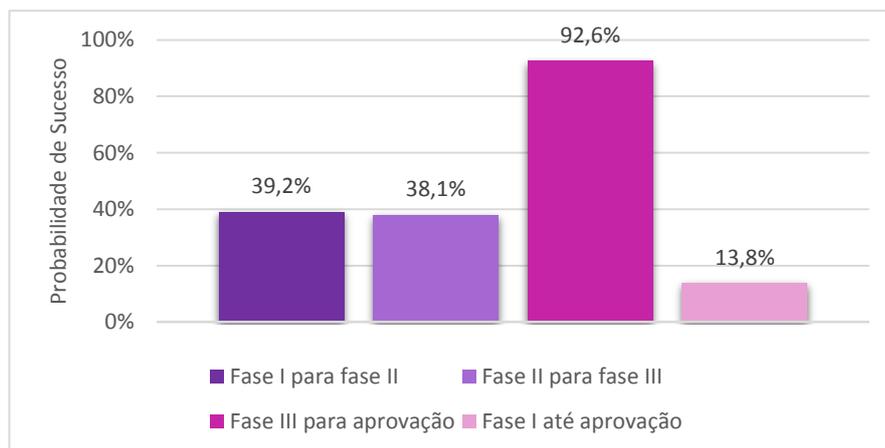


Figura 2 – Estimativa da probabilidade de sucesso (POS) de transição entre as diversas fases dos ensaios clínicos. Adaptado de Wong, Siah e Lo, 2019.<sup>13</sup>

### I.1.3 Principais intervenientes na condução de ensaios clínicos

Um requisito essencial para a condução de um ensaio clínico é a sua conformidade com as Boas Práticas Clínicas (GCP), conjunto de “preceitos internacionalmente reconhecidos de qualidade ética e científica que devem ser respeitados na conceção, na realização, no registo, na notificação, na publicação e na revisão dos estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos”, de acordo com a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril.<sup>2</sup>

De forma a corresponder à complexidade e grande exigência dos ensaios clínicos, é requerido o envolvimento de diversos intervenientes devidamente qualificados e treinados.<sup>14</sup>

#### **Autoridades Competentes**

As autoridades competentes apresentam, na submissão e na condução de ensaios clínicos, um papel fundamental através da aprovação da sua realização, assegurando a conformidade com as orientações internacionais e a legislação nacional.<sup>15</sup>

Em Portugal, entre estas entidades, destaca-se a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., (INFARMED, I.P.), responsável pela supervisão e regulação do setor dos medicamentos de uso humano e pela avaliação da conformidade dos ensaios clínicos com as normas aplicáveis.<sup>16</sup> A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), organismo ao qual compete garantir a proteção da segurança direitos, bem-estar e dos direitos de todos os participantes envolvidos em ensaios clínicos, é também responsável pela emissão do parecer previsto na lei portuguesa.<sup>17</sup>

## **Promotor**

Responsável pela “conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico”, de acordo com a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, compete a esta entidade a obtenção de uma autorização do INFARMED, I.P. e de um parecer favorável da CEIC.<sup>2</sup> Esta entidade poderá corresponder a empresas farmacêuticas ou instituições académicas, destacando-se de entre as suas obrigações, a salvaguarda da qualidade e integridade de todos os dados obtidos.<sup>14</sup>

## **Organização de Investigação Contratada (CRO)**

É também de destacar a importância das CROs, intervenientes a quem poderá ser delegado o desempenho de algumas funções pelo promotor, mantendo este a responsabilidade da qualidade e integridade dos dados.<sup>15</sup> Estas asseguram a condução dos ensaios clínicos, podendo apoiar diversas atividades, executando nomeadamente funções regulamentares, monitorização dos respetivos ensaios clínicos, atividades de farmacovigilância ou gestão de dados.<sup>14</sup>

## **Equipa de Investigação**

A equipa de investigação, grupo multidisciplinar que acompanha os participantes durante todo o ensaio clínico, é habitualmente constituída por médicos, com especial destaque para o investigador principal (PI), enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de laboratório e auxiliares de ação médica.<sup>14</sup>

Os investigadores de ensaios clínicos, médicos ou outros profissionais com formação, treino e experiência adequados, são responsáveis pela condução de ensaios clínicos de acordo com as GCP e com a legislação nacional aplicável.<sup>14</sup> O PI é um elemento fundamental de um centro de ensaios clínicos, pela responsabilidade em assegurar a existência de instalações e equipamentos adequados e de uma equipa de investigação qualificada, podendo delegar as suas responsabilidades noutros investigadores, designados de co-investigadores.<sup>18</sup>

O coordenador de ensaios clínicos corresponde a um profissional que apoia e coordena todos os procedimentos relativos aos ensaios clínicos, sendo uma função crucial no desenrolar da investigação clínica. O coordenador é o elo de ligação entre várias entidades, incluindo elementos internos do centro, como a equipa de investigação, e elementos externos ao centro, tais como os laboratórios centrais, monitores e o promotor.<sup>18</sup>

A restante equipa de investigação é designada pelo PI, englobando a equipa de enfermagem, farmacêuticos e técnicos de laboratório. Estes primeiros são responsáveis pela realização de exames físicos, pela administração do medicamento experimental, pela realização de colheitas de sangue e pela comunicação de eventos adversos. A responsabilidade pela gestão do medicamento de estudo, desde a sua receção até à sua devolução, e pela execução de tarefas laboratoriais exigidas por protocolo, envolvendo o processamento de amostras biológicas, é atribuída aos farmacêuticos e técnicos de laboratório, respetivamente.<sup>18</sup>

O monitor, elemento de ligação entre o promotor e o PI, é responsável pela verificação das condições indispensáveis à condução do ensaio clínico, garantindo o registo correto e completo de todos os dados obtidos e sua transmissão ao promotor e equipa de investigação. Este elemento, delegado pelo promotor, deverá dispor de treino, conhecimento científico e clínico, assegurando a proteção dos direitos e bem-estar dos participantes, garantindo simultaneamente a conformidade com as GCP e requisitos aplicáveis.<sup>15</sup>

## **Centros de Ensaio Clínicos**

Os centros de ensaios clínicos integram-se habitualmente em organizações ou instituições de saúde, públicas ou privadas, ou entidades que congreguem e conciliem todos os requisitos necessários para a realização de ensaios clínicos, incluindo recursos humanos e instalações adequadas.<sup>18</sup>

## **Participantes**

Os participantes são o foco principal dos ensaios clínicos e, por isso, o foco das GCP, de forma a garantir a proteção dos seus direitos, segurança e bem-estar.<sup>13</sup> A sua participação nos ensaios clínicos é voluntária.<sup>14</sup>

### **I.1.4 Benefícios associados à condução de ensaios clínicos em Portugal**

O Serviço Nacional de Saúde (SNS) reconhece a necessidade de priorizar a investigação a nível nacional, enfatizando as diversas vantagens da realização de ensaios clínicos em Portugal, enquanto ferramenta crucial para a melhoria da prestação de cuidados de saúde, definindo medidas de implementação, no Plano Nacional de Saúde 2011-2016 e sua extensão para o ano de 2020, incluindo a articulação e divulgação da investigação nacional.<sup>19</sup>

Nesta sequência, é de realçar que o estabelecimento de “Portugal como local de referência para ensaios clínicos traz oportunidade económica e define um ponto de partida para futuras parcerias”, citando o estudo “O Valor do Medicamento em Portugal”, elaborado pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), destacando este estudo os benefícios promovidos pelo investimento nacional realizado em ensaios clínicos.<sup>20</sup>

Relativamente à sua valorização a nível social, com particular contributo para a qualidade de vida dos doentes, destaca-se o impacto nos indicadores de saúde, com ganhos consideráveis na esperança de vida dos portugueses. Os ensaios clínicos proporcionam a disponibilização de medicamentos inovadores, de forma antecipada e gratuita, promovendo deste modo a qualidade de vida dos participantes.<sup>1</sup>

Adicionalmente, o seu contributo para o crescimento económico nacional é significativo, sublinhando-se também a diminuição da despesa pública e a promoção do desenvolvimento e financiamento do SNS. Portugal beneficia com a criação de postos de emprego qualificado nesta área e com a alocação de um grande número de recursos humanos nesta área.<sup>1</sup>

A comunidade científica é também beneficiada com esta atividade, graças à sua contribuição para a inovação, promovendo a formação de equipas de investigação qualificadas e competentes.<sup>19</sup> Os profissionais de saúde envolvidos nesta atividade, possuem valiosas oportunidades de formação e treino especializado, fomentando práticas de trabalho rigorosas e organizadas, contribuindo conseqüentemente para a formação de centros de ensaios clínicos de excelência.<sup>14</sup>

### 1.1.5 Barreiras à condução de ensaios clínicos em Portugal

Face aos inúmeros benefícios associados à condução de ensaios clínicos, é também possível identificar diversas barreiras que esta atividade encara, resultantes da sua crescente complexidade, condicionando a sua condução por financiamento insuficiente, complexidade das regulamentações existentes e presença de infraestruturas inadequadas.<sup>21</sup>

É um facto que os ensaios clínicos exigem uma grande dedicação de tempo e de investimento, sendo esta última uma das barreiras mais críticas à sua condução, verificando-se, entre outros, um grande desnível no investimento dirigido à investigação académica, o que limita o desenvolvimento de novas moléculas preferencialmente de acordo com o interesse da indústria farmacêutica.<sup>21</sup>

Da mesma forma, um investimento na criação ou otimização de infraestruturas dedicadas à investigação, facilitaria o desenvolvimento e gestão da condução de ensaios clínicos, com especial impacto nos ensaios clínicos multicêntricos.<sup>1</sup> A título de exemplo, o projeto europeu ECRIN-IA - *European Clinical Research Infrastructures Network - Integrating Activity*, decorrido entre 2012 e 2015, teve como finalidade a capacitação da investigação na Europa, contribuindo para a atratividade e competitividade europeia através do fornecimento de ferramentas e serviços para estudos multinacionais.<sup>22</sup> A nível nacional, este projeto colaborou na criação da Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN), atual representante do nosso país na rede europeia, cuja missão visa a promoção da “cooperação nacional e internacional em investigação clínica, através do desenvolvimento de estudos de qualidade, apostando na inovação terapêutica para benefício dos doentes, dos cidadãos e do sistema nacional de saúde”.<sup>23</sup>

Em particular, no caso de Portugal, apesar das condições notáveis que o país apresenta, é possível identificar impedimentos à condução de ensaios clínicos. A sua evolução é limitada por constrangimentos políticos e estratégicos nacionais, com destaque para a falta de reconhecimento da importância que a investigação clínica tem no nosso país. Da mesma forma, destaca-se o impacto da literacia dos portugueses nesta atividade e em particular no recrutamento de participantes, apresentando por vezes os ensaios clínicos um sentido negativo.<sup>1</sup>

Relativamente à organização e infraestruturas requeridas para a condução de ensaios clínicos, verifica-se a desvalorização da investigação clínica pelas administrações hospitalares, com consequentes atrasos na aprovação de projetos e na falta de profissionais nas equipas de investigação, por exemplo. De forma semelhante, observa-se a ineficiência nas estruturas de apoio à investigação em muitos centros, e ainda a reduzida cooperação entre instituições, designadamente na inexistência de práticas de referenciação de possíveis participantes.<sup>1</sup>

O reduzido impacto da atividade de investigação na carreira dos profissionais, desvalorizando a sua dedicação a esta área e a formação especializada que é fornecida, assim como a fraca aposta na criação de equipas qualificadas e a sobrecarga horária das mesmas na atividade assistencial, representam obstáculos associados aos incentivos formação e carreira destes profissionais.<sup>1</sup>

Do mesmo modo, observam-se barreiras referentes à dimensão tecnológica e da informação, com falhas identificadas no Registo Nacional de Ensaio Clínicos (RNEC), destacando-se também a necessidade de desenvolvimento de um sistema de informação que integre as diversas instituições dedicadas à realização de ensaios clínicos, facilitando a

identificação de participantes e a integração de dados clínicos dos mesmos, maximizando desta forma o potencial de recrutamento dos centros.<sup>1</sup>

Com a identificação das principais barreiras ao desenvolvimento dos ensaios clínicos em Portugal, é possível definir estratégias para as superar, contribuindo para a recuperação da competitividade nacional.<sup>1</sup>

### I.1.6 Etapas de preparação de um ensaio clínico

A condução de um ensaio clínico é um processo complexo e criterioso que, como referido anteriormente, requiere um conjunto diversificado de intervenientes fundamentais.<sup>1</sup> De igual forma, este processo envolve diversas etapas, entre as quais a identificação do centro de ensaios clínicos, onde o estudo poderá ser conduzido, a avaliação das suas condições, condução do ensaio, concluindo-se o ensaio clínico com a visita de encerramento.<sup>18</sup>

#### 1) Identificação do centro de ensaios clínicos

A primeira etapa na preparação para a condução de um ensaio clínico consiste na identificação, por parte do promotor do ensaio ou da CRO delegada, do centro de ensaios clínicos ou de um investigador de relevo para a área terapêutica em estudo.<sup>1</sup> Esta representa um dos mais críticos passos de todo o processo, sendo a seleção do centro ou do PI, crucial para assegurar uma elevada capacidade de recrutamento de participantes e para garantir a qualidade e integridade de dados gerados.<sup>24</sup>

Esta identificação é sustentada em diversos fatores, incluindo o profissionalismo e qualificação da equipa de investigação, a compliance com as GCP e com a legislação nacional e, no caso de centros de ensaios incorporados em hospitais, também fatores relativos à aprovação do projeto por parte da administração hospitalar.<sup>18</sup>

#### 2) Exequibilidade ou avaliação do centro de ensaios clínicos

Nesta etapa é avaliada a capacidade que o centro apresenta para a realização do ensaio clínico em questão, sendo realizado um primeiro contacto com os investigadores do centro, apresentando-se, após a assinatura de um acordo de confidencialidade, alguns pormenores sobre o ensaio, entre os quais a fase e área terapêutica sobre o qual se debruça, os seus critérios de elegibilidade e as propriedades do medicamento experimental.

Nesta visita, o investigador principal terá ainda que responder a um questionário de exequibilidade, também designado por *feasibility questionnaire*.<sup>18, 25</sup>

Este questionário permite ao promotor a obtenção de uma aproximação da viabilidade da implementação do seu ensaio no centro em ponderação, através da avaliação de parâmetros referentes ao protocolo do próprio ensaio, seu desenho, objetivos e critérios de elegibilidade dos participantes, incluindo uma estimativa da amostra de potenciais participantes. Além disso, o questionário de exequibilidade aborda também a experiência, disponibilidade, compromisso e formação do PI e sua equipa de investigação e a disponibilidade de instalações e equipamentos.<sup>25</sup>

Esta abordagem permite ainda a identificação de possíveis complicações e desafios na implementação e condução de um ensaio clínico, pelo que representa uma oportunidade para a equipa de investigação avaliar a sua aptidão e identificar possíveis aperfeiçoamentos a ser realizados no centro. Deste modo, o questionário de exequibilidade representa um passo indispensável para o promotor, para o próprio centro e para o sucesso na implementação e condução de um ensaio clínico.<sup>25</sup>

### 3) Visita de Qualificação

Também designada por visita de pré-estudo, a *site qualification visit (SQV)* visa a avaliação da capacidade do centro e da sua equipa de investigação em conduzir o novo ensaio, analisando-se em particular a disponibilidade de recursos profissionais, instalações e equipamentos adequados. Esta inclui uma apresentação do protocolo do estudo ao investigador, discutindo-se de forma mais pormenorizada alguns tópicos, entre os quais, as responsabilidades do investigador e as funções de cada membro da equipa, os objetivos do estudo e os procedimentos exigidos pelo protocolo, o recrutamento de possíveis participantes e critérios para sua elegibilidade e detalhes relativos ao registo e documentação de dados e ao reporte de eventos adversos.<sup>26</sup>

Nesta visita são requeridos alguns documentos necessários para o processo de submissão do ensaio clínico, incluindo os currículos dos elementos da equipa de investigação e o protocolo do estudo assinado pelo PE, iniciando-se o desenvolvimento do contrato financeiro, onde são identificados os membros da equipa de investigação, a delegação das suas responsabilidades e, por exemplo, os aspetos económicos.<sup>18</sup>

#### 4) Submissão do estudo às autoridades competentes

Após a recolha dos documentos requeridos para a condução do ensaio clínico no centro, procede-se ao pedido formal para realização do estudo, compreendendo a solicitação de aprovação à autoridade regulamentar e o pedido de apreciação pela CEIC.<sup>18</sup>

#### 5) Visita de início

Após a aprovação por parte das autoridades competentes, é realizada uma visita a cargo do promotor ou da CRO delegada, designada de *Site Initiation Visit (SIV)*.<sup>26</sup>

Nesta visita, a equipa de investigação recebe formação específica para os procedimentos requeridos pelo protocolo do estudo, incluindo a revisão dos critérios de elegibilidade, a obtenção do Consentimento Informado e o reporte de eventos adversos. Da mesma forma, são abordadas orientações de preenchimento do Caderno de Registo de Dados (CRF), predominantemente em formato eletrónico, sendo a disposição de condições para o fazer em formato digital um critério de seleção de centros a considerar.<sup>26</sup>

#### 6) Condução do ensaio

Esta etapa engloba, de forma geral, a fase de recrutamento de possíveis participantes, tendo em vista atingir-se a meta de recrutamento estabelecida, a fase de acompanhamento dos participantes elegíveis e, por fim, a recolha final de dados do ensaio clínico de acordo com os prazos requeridos.<sup>18</sup>

#### 7) Visita de encerramento

Por último, após o término da condução do ensaio, é realizada uma visita de encerramento ao centro de ensaios clínicos, também designada por *Close-Out Visit (COV)*. Esta visita pretende garantir uma adequada conclusão do ensaio clínico, envolvendo a devolução de todos os materiais dispensados para a condução do ensaio e abordando-se também as responsabilidades do PI para além do prazo de realização do ensaio.<sup>26, 27</sup>

## 1.2 Fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal

Com vista a potenciar o investimento da indústria farmacêutica na Europa, é de grande interesse uma eficiente seleção dos centros de investigação europeus, reconhecendo-se a importância da identificação dos fatores determinantes para a sua seleção. O conhecimento aprofundado destes fatores, decisivos na avaliação realizada pela indústria farmacêutica, promove a colaboração e o desempenho nos ensaios clínicos.<sup>28</sup>

Um estudo internacional realizado com o objetivo de avaliar que qualidades associadas a centros de investigação são de maior importância para a indústria farmacêutica, baseou-se na realização de entrevistas com membros de empresas farmacêuticas multinacionais. Estas entrevistas, abordando numa fase inicial a organização interna da empresa e, posteriormente, o seu processo de seleção de centros, possibilitaram a criação de um modelo que engloba as diversas categorias de fatores determinantes para a seleção de centros de investigação.<sup>29</sup>

Foram identificadas seis categorias principais de fatores-chave neste processo, entre os quais o recrutamento de participantes, a qualidade na condução de ensaios clínicos, os custos associados à sua condução, a fase de preparação do centro e seus recursos, a atitude e experiência da equipa de investigação, quer na condução de ensaios semelhantes, quer na área terapêutica em estudo. Em concreto, constatou-se que alguns aspetos foram alvo de maior destaque, entre os quais a amostra de população disponível, o recrutamento atempado de participantes, os recursos disponíveis no centro e o interesse e compromisso da equipa de investigação. De forma contrária, a experiência da equipa, a qualidade dos dados e os custos associados foram menos valorizados.<sup>29</sup>

<p><b>Recrutamento de participantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- População de participantes disponíveis;</li> <li>- Recrutamento atempado de participantes;</li> <li>- <i>Startup time</i>.</li> </ul>	<p><b>Qualidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualidade dos dados;</li> <li>- Deficiências encontradas em inspeções e auditorias anteriores.</li> </ul>	<p><b>Set-up no centro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recursos do centro;</li> <li>- Cooperação interna.</li> </ul>
<p><b>Atitude da equipa de investigação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interesse e compromisso;</li> <li>- <i>Mindset</i>;</li> <li>- Acessibilidade dos membros relevantes,</li> </ul>	<p><b>Experiência</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Experiência na condução de ensaios clínicos;</li> <li>- Conhecimento na área terapêutica;</li> <li>- Líder de opinião principal associado ao centro.</li> </ul>	<p><b>Custos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Custos associados à condução no centro.</li> </ul>

Figura 3 – Categorias de qualidades associadas a centros de ensaios clínicos, abordadas na sua seleção por empresas farmacêuticas. Adaptado de Dombernowsky et al., 2017.<sup>29</sup>

A nível europeu, foi realizado o estudo SAT-EU – *Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe*, entre 2011 e 2012, que permitiu a identificação de fatores de impacto na seleção de centros de ensaios clínicos europeus. Estes foram agrupados em quatro categorias principais, com a colaboração de um conjunto diversificado de *stakeholders* envolvidos nos ensaios clínicos, entre os quais empresas farmacêuticas, CROs, unidades de ensaios clínicos

e fabricantes de dispositivos médicos. Foram obtidas respostas de 37 países, com participação da Itália, Alemanha, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos da América, incluindo 9 contributos de Portugal.<sup>30</sup>

Uma primeira categoria associada ao PI do ensaio, incluindo o seu interesse e experiência prévia na condução de ensaios semelhantes, tendo sido definida uma segunda categoria dedicada às condições do próprio país, por exemplo, a dimensão da amostra de possíveis participantes e os requisitos éticos aplicáveis. Foram ainda incluídas categorias dedicadas a aspetos relativos à instituição onde o ensaio decorrerá, tais como a presença de uma equipa de investigação e a disponibilidade de instalações e equipamentos adequados e, por último, uma última categoria relacionada com os custos associados à condução de ensaios clínicos no respetivo centro.<sup>30</sup>

A identificação destes fatores é fundamental para a visibilidade dos centros de excelência, contribuindo conseqüentemente para a promoção da investigação clínica e seu crescimento, desempenhado assim um papel de relevo na estimulação da atividade económica e impulsionando a inovação europeia.<sup>30</sup> Daí a necessidade aprofundar este tema, sendo sugerido o desenvolvimento de futuros estudos dedicados à avaliação da importância de cada fator de acordo com o protocolo de um ensaio clínico específico, da fase do ensaio ou área terapêutica em estudo. Adicionalmente, estudos complementares poderão ainda debruçar-se sobre as diferenças na seleção de centros de ensaios clínicos entre distintos países ou, ainda, nos fatores diferenciadores para a seleção de centros de ensaios clínicos num país em particular, tal como na análise do papel das CROs durante a alocação de um ensaio clínico.<sup>29</sup>

### 1.2.1 Equipas de investigação

A condução de ensaios clínicos de qualidade depende, de forma particular, da integridade dos dados obtidos e da proteção dos seus participantes. De forma a corresponder a este objetivo e, considerando a complexidade crescente dos ensaios clínicos, torna-se imperativo a qualificação das equipas de investigação.<sup>31</sup> Tendo sido esta uma área negligenciada durante alguns anos, tem-se verificado atualmente um investimento na formação e treino destas equipas, confirmando-se assim a importância das suas responsabilidades na condução de ensaios clínicos seguros e de qualidade. No entanto, diversos são os impedimentos à otimização das equipas de investigação, destacando-se a rotatividade do pessoal, a elevada carga de trabalho da equipa e a ineficácia da formação inicial aquando do envolvimento de novos elementos.<sup>32</sup>

Os diversos membros integrantes das equipas de investigação possuem os mais variados *backgrounds*, com distintas funções a desempenhar. Esta diversidade de conhecimento e experiência revela-se valiosa, beneficiando a equipa com as diferentes perspetivas na área da investigação clínica e com o conhecimento e experiência que os membros partilham entre si. No entanto, esta poderá também apresentar um grande desafio em termos de formação e treino adequado para os diferentes membros.<sup>32</sup>

#### 1.2.1.1 Panorama europeu

Uma análise a nível europeu envolveu membros da Rede Europeia de Infraestruturas em Investigação Clínica (ECRIN), cuja visão é gerar evidência científica para otimizar a prática clínica, possível através do apoio à investigação clínica multinacional na Europa. Esta análise teve como objetivo a descrição do panorama europeu referente a oportunidades de formação em investigação clínica.<sup>33</sup>

De acordo com este estudo, o investimento realizado em treino e educação das equipas de investigação é significativo e impressionante, apresentando os países europeus inquiridos, valiosas oportunidades de formação académica dedicadas a esta área. Em particular, observa-se a criação de cargos altamente qualificados e, complementarmente, a oferta de carreiras académicas especializadas nesta área, promovendo desta forma o profissionalismo em investigação clínica e a atração de talentos jovens.<sup>33</sup>

Nos países europeus identifica-se a existência de atividades de formação específicas para as diversas funções constituintes da equipa de investigação. Em particular, em Portugal são implementados treinos em GCP e treinos específicos para investigadores, enfermeiros e coordenadores de ensaios clínicos, existindo identicamente, treinos destinados a monitores, equipas de farmacovigilância e elementos de CROs.<sup>33</sup>

Tabela I – Visão geral das atividades de formação em investigação clínica existentes em alguns membros da Rede Europeia de Infraestruturas em Investigação Clínica (ECRIN). Adaptado de Magnin *et al.*, 2019.<sup>33</sup>

Atividade de formação	País										
	CZE	FRA	DEU	HUN	IRL	ITA	NOR	PRT	SVK	ESP	CHE
GCP	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Enfermeiro/ coordenador	X		X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	X
Investigador	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Monitorização	X	X	X	X			X	X		X	X
Farmacovigilância/ Farmacologia Clínica	X		X	X				X	(X)	X	X
Investigador principal	X	X	X	X				X	X		X
Membros de CROs				X		X		X			
Metodologia		X				X		X		X	X
Sistemas de Gestão de Qualidade		X	X	X		X			X		
Pós-graduação	X		X	X	X		X	X	X		X
Outros		X	X	X	X						X

X = disponível, (X) = planeado

CZE República Checa, FRA França, DEU Germany, HUN Hungria, IRL Irlanda, ITA Itália, NOR Noruega, PRT Portugal, SVK Eslováquia, ESP Espanha, CHE Suíça; GCP Boas Práticas Clínicas, CRO Organização de Investigação Contratada

Com uma maior ênfase nas responsabilidades dos investigadores em ensaios clínicos, verifica-se a necessidade de desenvolver uma estratégia de harmonização dos requisitos da sua formação. Nesta sequência, é importante referir o trabalho realizado pela ECRIN em parceria com o PharmaTrain, projeto que pretende também promover e estabelecer uma infraestrutura de formação de investigadores europeus, culminando numa Certificação de Investigadores Clínicos (CLIC). Existem atualmente três níveis de competência, fornecendo o primeiro, conhecimentos essenciais para as diversas funções presentes nas equipas de investigação. O nível seguinte, compreende aspetos regulamentares e a gestão de ensaios clínicos, requeridos a investigadores, sendo o terceiro nível dirigido a investigadores para os quais a investigação clínica representa grande parte da atividade profissional, podendo este assumir responsabilidades em ensaios clínicos da iniciativa do investigador.<sup>34</sup>

### 1.2.1.2 Importância do treino em Boas Práticas Clínicas (GCP)

O treino em GCP, tal como determinado pela ICH E6 (R2), é essencial para a qualificação das equipas de investigação e, adicionalmente, um fator determinante na seleção de centros de ensaios clínicos.<sup>31</sup> Diversos programas de treino em GCP têm sido desenvolvidos ao longo dos últimos 10 anos, originando heterogeneidade no seu conteúdo e nas expectativas que a sua realização oferece. Consequentemente, surgiram ineficiências na

introdução à investigação clínica, indicando a necessidade de esclarecer os objetivos desta formação. Em particular, na secção dirigida a investigadores, verifica-se que os elementos abordados são apenas os requisitos mínimos para o treino em GCP, informação elementar necessária para o desempenho de funções na condução de ensaios.<sup>35</sup>

Na Europa, observa-se que dez países possuem treino em GCP como requisito mínimo para a realização de uma função específica em ensaios clínicos, incluindo Portugal, sendo esta aplicada a toda a equipa de investigação no nosso país. Em países como França e Hungria estão definidos requisitos adicionais para o desempenho de funções em unidades de fase I.<sup>33</sup>

Relativamente à frequência da sua realização, em oito países europeus existem requisitos de formação contínua que, no caso de Portugal, envolve a realização do treino a cada 3 anos.<sup>33</sup> Portugal segue a frequência recomendada e adequada para conciliar os diferentes níveis de experiência dos membros e as falhas no seu treino, através da realização de *refresher trainings*, treinos que abordam a novas atualizações que possam surgir, visando também a revisão de temas e o esclarecimento de áreas com lacunas.<sup>35</sup>

Novos métodos podem ser utilizados para aperfeiçoar o treino em GCP. Algumas sugestões incluem uma maior dedicação ao Consentimento Informado, com a abordagem do papel do investigador na obtenção do mesmo e a promoção da conformidade com o protocolo do ensaio. Da mesma forma, é proposta a identificação de eventos adversos e a definição práticas de monitorização regular. De forma a promover a qualificação das equipas de investigação, torna-se essencial a conjugação do treino em GCP, adequado à função a desempenhar na condução do ensaio, com o treino específico do protocolo do ensaio clínico.<sup>31</sup>

### 1.2.1.3 Sugestões de otimização

Bechtel *et al.* (2020), discutindo as práticas atuais relativas à qualificação e preparação das equipas de investigação, aborda a necessidade de “meios mais eficientes e eficazes de identificar investigadores e delegados qualificados”. Este baseia-se num estudo conduzido pela Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI), uma parceria entre diversas entidades, incluindo representantes da indústria e grupos de investigadores, que se dedica ao desenvolvimento de práticas que potenciam a qualidade e eficiência dos ensaios clínicos.<sup>31</sup>

No âmbito deste estudo, são apresentados temas de grande relevo que surgiram durante um encontro com vários grupos de intervenientes nos ensaios clínicos, incluindo centros académicos, CROs e representantes dos participantes em ensaios, focando as

abordagens existentes para a qualificação das equipas de investigação. Na sequência deste encontro é referida a necessidade de avaliar a equipa de investigação e o PI simultaneamente, devendo este último ser apoiado por uma equipa qualificada e por instalações que correspondem aos requisitos específicos do ensaio. A existência de processos de acreditação foi um dos temas debatidos, referido como motivação e incentivo para a melhoria contínua na qualidade dos ensaios clínicos conduzidos, facilitando a identificação, por promotores, de centros de investigação qualificados. A comunicação entre os centros, promotores e respetivas CROs, é apresentada como aspeto fulcral, em particular na fase de seleção do centro de investigação e, também durante a sua condução, possibilitando a partilha de conhecimentos, a resolução de questões pertinentes e a promoção da educação de todos os envolvidos.<sup>31</sup>

Com base nos aspetos mencionados, foi possível a apresentação de recomendações concisas e exequíveis dirigidas aos investigadores e suas equipas de investigação, destacando-se:

- A necessidade de alargar a sua qualificação para além das GCP. Embora estes princípios sejam cruciais para a proteção dos participantes e precisão dos dados, verifica-se que esta formação é insuficiente para membros inexperientes, não adicionando valor significativo a membros experientes. Adicionalmente, surge a proposta de utilização de uma abordagem *fit-for-propose* na formação das equipas, substituindo as *abordagens one-size-fits-all*;
- A utilização de abordagens *risk-based* dirigidas especificamente para a qualificação das equipas, identificando potenciais riscos na execução de um protocolo. Através da análise do desempenho das equipas em ensaios anteriores revendo, por exemplo, desvios ocorridos em protocolos semelhantes, é possibilitada a criação de estratégias que evitam estas deficiências, melhorando conseqüentemente a condução de ensaios futuros;
- A identificação dos requisitos educativos específicos de cada centro para um ensaio particular. Esta apresenta especial importância face à diversidade de capacidades e conhecimento requeridos para a equipa de acordo, por exemplo, com a fase do ensaio, seu desenho ou com a população em estudo;
- A reformulação e otimização das ofertas educacionais. A resposta às necessidades e objetivos de aprendizagem exclusivos de cada ensaio é essencial, otimizando a formação das equipas e possibilitando a delegação de funções de acordo com a sua experiência prévia. Adicionalmente, a documentação de atividades de formação é

também crucial para a demonstração da qualificação das mesmas perante a oportunidade de seleção do seu centro para um novo ensaio clínico.<sup>31</sup>

Nesta perspetiva, é de grande relevância a análise e estudo das diversas oportunidades de treino existentes, identificando-se os métodos educativos mais adequados e definindo-se estratégias mais adequadas para os membros das equipas de investigação.<sup>32</sup>

## 1.2.2 Recrutamento de participantes

Um dos grandes desafios identificados na condução de ensaios clínicos, apresentando grandes repercussões na viabilidade de um ensaio, é o recrutamento lento ou difícil de participantes, que pode impedir que seja alcançado o número planeado de participantes a recrutar no período estipulado e com os recursos financeiros definidos. O recrutamento desadequado, tendo com menos poder estatístico para identificar resultados clínicos, pode influenciar a avaliação de uma nova terapêutica, afetando a sua disponibilização para uso na prática clínica. Por outro lado, pode ainda alongar a duração do ensaio, aumentando consequentemente os seus custos.<sup>36</sup>

### 1.2.2.1 Realidade nacional

A nível nacional, o início tardio da fase de recrutamento de participantes nos ensaios clínicos e o reduzido número de participantes recrutados nos centros portugueses, representam aspetos limitativos ao crescimento da investigação clínica, tendo um impacto negativo na competitividade nacional.<sup>14</sup>

De acordo com os resultados de um estudo conduzido pela APIFARMA em parceria com a PwC Portugal, a capacidade de recrutamento de participantes para novos ensaios clínicos nos centros de ensaios clínicos portugueses tem vindo a diminuir, verificando-se que entre os anos de 2007 e 2011 os centros nacionais apenas incluíram 70% da estimativa inicial de participantes a recrutar. Comparativamente com outros países europeus, Portugal apresenta um baixo desempenho no recrutamento de participantes, refletindo-se num reduzido número de participantes por ensaio clínico. Também devido ao número reduzido de centros que integram os ensaios, significativamente inferior a outros países europeus, é dificultada a sua seleção face a outros centros mais competitivos, com um recrutamento eficaz. Entre as razões apontadas para tal, encontra-se a inexistência de sistemas integrados de informação, originando um recrutamento de participantes lento e simultaneamente reduzido.<sup>14</sup>

Com a Diretiva Europeia de Ensaio Clínicos, 2001/20/CE, está a ser priorizada a educação da população sobre ensaios clínicos e, em simultâneo, o planeamento de medidas que promovam o recrutamento de participantes, importantes para a estimulação da competitividade europeia e para o crescimento desta atividade.<sup>37</sup>

### 1.2.2.2 Barreiras ao recrutamento de participantes

Sendo o recrutamento de participantes um fator decisivo para o sucesso na condução de ensaios clínicos e, face ao impacto negativo que falhas neste apresentam, é de grande importância a identificação dos obstáculos ao recrutamento, estando alguns identificados na literatura. Estas barreiras podem ser agrupadas em três categorias principais: as relacionadas com os participantes em ensaios clínicos, as associadas ao protocolo do ensaio e, por fim, as relacionadas com o PI e sua equipa de investigação, identificadas na Tabela 2. Relativamente à primeira categoria é destacada a obtenção do Consentimento Informado, a atitude da população e seus familiares sobre a participação em ensaios clínicos e a influência do PI do ensaio. O desenho do ensaio, seus critérios de elegibilidade e incompatibilidade dos procedimentos com a prática clínica são identificados como obstáculos associados ao protocolo do estudo.<sup>37</sup>

Tabela 2 – Barreiras ao recrutamento de participantes em ensaios clínicos, associadas ao investigador principal e sua equipa de investigação. Adaptado de Jean Sullivan, 2004.<sup>37</sup>

<b>Barreiras associadas ao PI e equipa de investigação</b>	
- Preocupação com a relação investigador-participante	- Falta de tempo
- Equipa de investigação instável	- Fatores logísticos
- Obtenção do Consentimento Informado	- Falta de recursos humanos e sua formação
- Preocupação com a perda de autonomia clínica	- Incapacidade de lidar com papéis conflituosos
- Sobrestimação da população de participantes disponível	

Na terceira categoria são destacadas as responsabilidades do PI enquanto elemento de ligação com o promotor, havendo uma crescente necessidade do seu envolvimento nos ensaios clínicos. Adicionalmente, a existência de constrangimentos no tempo que é dedicado à investigação clínica, a escassez de recursos humanos e a sua limitada formação, e a falta de reconhecimento e consequente desmotivação dos profissionais são importantes barreiras ao recrutamento.<sup>37</sup>

Em particular a nível nacional, é possível identificar barreiras ao recrutamento de participantes nos centros portugueses, entre as quais:

- Os prazos de aprovação de ensaios clínicos extensos, incluindo a aprovação dos pedidos pelas autoridades competentes e pelas administrações hospitalares;<sup>14</sup>
- A fraca aposta em campanhas de divulgação de ensaios clínicos que, em simultâneo com a falta de informação da sociedade portuguesa sobre os ensaios clínicos, originam a atribuição de uma conotação negativa aos ensaios;<sup>1</sup>
- A falta de acesso a informação completa sobre ensaios clínicos a decorrer ou terminados, dificultando a partilha de informação e a interação entre os diversos intervenientes;<sup>14</sup>
- O baixo investimento na formação e qualificação das equipas de investigação, traduzindo-se no recrutamento de participantes inferior ao delineado.<sup>1</sup>

Possibilitando a valorização e maximização das capacidades de recrutamento dos centros nacionais, torna-se indispensável a criação de condições que permitam e facilitem a identificação eficiente de novos participantes.<sup>14</sup>

### 1.2.2.3 Envolvimento dos participantes em ensaios clínicos

Para uma melhoria no desempenho do recrutamento de participantes é importante a análise das perceções e experiências destes, visto que são os implicados de maior importância no desenrolar dos ensaios clínicos.<sup>38</sup>

Um estudo realizado em 2019, pelo *Center for Information and Study on Clinical Research Participation* (CISCRP) envolveu a realização de inquéritos internacionais sobre as perceções da população global sobre investigação clínica e a experiência de participantes em ensaios clínicos, contando com a colaboração de 12.451 inquiridos, tendo sido 27% das respostas europeias.<sup>39</sup>

Um dos inquéritos debruçou-se sobre a compreensão da decisão de um participante ao envolver-se em ensaios clínicos, uma decisão multifatorial, alvo de ponderação. Verificou-se que 85% dos inquiridos tem interesse em participar em ensaios clínicos, sendo que indivíduos que tenham participado previamente estão mais dispostos a fazer novamente parte de ensaios, tal como grupos etários mais velhos comparativamente com grupos mais jovens. Através deste inquérito foi ainda possível confirmar que motivações altruístas se mantêm como principais razões para a sua participação, incluindo a colaboração para o progresso científico (62%) e a contribuição para a melhoria na saúde de doentes (57%). Estas motivações contrastam com o receio de prejudicar a sua saúde (49%), os riscos associados à

sua participação (46%) e o conhecimento insuficiente sobre investigação clínica (25%), referidos pelos inquiridos.<sup>39</sup>

Esta mesma entidade realizou inquéritos similares nos anos de 2013 e 2015, encontrando-se na tabela seguinte a comparação dos resultados obtidos nestes anos com o inquérito mais recente, de 2019.<sup>38</sup>

Tabela 3 – Fatores identificados pelos participantes como decisivos para o seu recrutamento - comparação dos inquéritos realizados nos anos de 2015, 2017 e 2019. Adaptado de Anderson, Borfitz e Getz, 2018.<sup>38,39</sup>

Fator de Participação	N.º (%) de Inquiridos		
	2015	2017	2019
Potenciais riscos e benefícios	57	83	83
Objetivo do ensaio clínico	69	75	74
Tipos de procedimentos médicos necessários	53	73	72
Proteção da confidencialidade	56	63	65
Localização do centro de ensaios clínicos	55	60	58
Potenciais custos e compensações	49	57	60
Duração do ensaio clínico	49	57	56
Disponibilização dos resultados do ensaio após a participação	52	56	57

Estes estudos são uma importante contribuição para o recrutamento efetivo de participantes. Devido à crescente complexidade dos procedimentos requeridos, é necessária a análise da perceção dos participantes e, também das próprias equipas de investigação, procurando novas estratégias de melhoria.<sup>38</sup>

#### 1.2.2.4 Estratégias para a melhoria do recrutamento

Através de uma metanálise realizada pela Cochrane, foi possível analisar 45 estudos, 18 desses conduzidos na Europa, com a finalidade de identificar “intervenções destinadas a melhorar o recrutamento em ensaios clínicos controlados e randomizados e a quantificar o seu efeito na participação em ensaios”. Nesta metanálise foram incluídos ensaios clínicos controlados e randomizados (RCT) e estudos quasi-randomizados, nos quais poderão ocorrer falhas na aleatorização devido aos métodos de randomização utilizados, incluindo também estudos com recrutamento aberto e estudos hipotéticos, onde foi questionado aos potenciais participantes se aceitariam participar.<sup>36</sup>

Foram identificadas seis áreas determinantes para a melhoria do recrutamento: o desenho do estudo, a obtenção do Consentimento Informado, os incentivos financeiros existentes, a abordagem dos participantes, a formação de recrutadores e a coordenação dos ensaios clínicos. O impacto destas áreas está referido na Tabela 4, com especial destaque

para o impacto de estudos sem ocultação, que apresentam uma maior facilidade de recrutamento, e para a existência de incentivos financeiros para os participantes de acordo com os riscos associados à sua participação. Este último método é considerado uma forma de coerção por alguns, mas foi aceite em alguns casos, nos quais se demonstrou determinante para a integração num ensaio. Na abordagem aos participantes, aspeto importante a considerar pela equipa de investigação, foi avaliada a forma como o ensaio era apresentado aos seus potenciais participantes. Assim, verificou-se que a apresentação de vídeos introdutórios, associada à informação escrita e o contacto telefónico regular com os participantes, relembrando por exemplo as suas consultas, têm um resultado positivo no seu recrutamento. Por outro lado, complementar informação do ensaio com a apresentação de testemunhos de outros participantes ou a oferta de folhetos, demonstraram ser métodos com pouco impacto. Em oposição, quando são destacados os riscos associados à sua participação e os possíveis eventos adversos do medicamento experimental, observou-se um efeito negativo no recrutamento.<sup>36</sup>

Em relação à qualificação dos profissionais, verificou-se que a dedicação na formação adicional das equipas para esta etapa, recorrendo por exemplo a simpósios, teve um impacto positivo, mas pouco significativo. Foi também observado um reduzido efeito de um acompanhamento mais rigoroso nos centros, através de visitas aos centros ou da partilha de *feedback* sobre o recrutamento junto da equipa.<sup>36</sup>

Tabela 4 – Intervenções no recrutamento de participantes e seu efeito na participação. Adaptado de Treweek *et al.*, 2013.<sup>36</sup>

Intervenção	Impacto no recrutamento		
	Aumenta	Diminui	Pouco impacto
Desenho do estudo - Sem ocultação	X		
Obtenção do Consentimento Informado - Alterações no formato e modo de obtenção			X
Incentivos financeiros - Compensação pela participação - De acordo com nível de risco associado	X		X
Abordagem aos participantes - Apresentação de vídeos e informação escrita - Lembretes telefónicos - Folhetos - Ênfase nos riscos associados à utilização do medicamento experimental	X X	X	X
Formação de recrutadores - Formação adicional das equipas			X
Coordenação do ensaio - <i>On-site visits</i> - Comunicação adicional			X X

De forma complementar, foi elaborado um “*Clinical Trial Site Recruitment Guide*” pela CT:IQ, uma parceria entre *stakeholders* que promove a qualidade e eficiência dos ensaios clínicos na Austrália. Destinado às equipas de investigação, este identifica métodos para melhorar o recrutamento, melhorando as suas taxas de sucesso.<sup>41</sup>

Nesta sequência, a divulgação de ensaios clínicos representa uma grande oportunidade, informando doentes e profissionais de saúde sobre instituições dedicadas a esta atividade e quais os ensaios que se encontram com recrutamento aberto.<sup>41</sup> A divulgação de ensaios clínicos promove o acesso universal e equitativo ao progresso científico, incluindo a comunicação de resultados de ensaios terminados e razões da suspensão precoce de alguns. A nível nacional é importante considerar os princípios orientadores estabelecidos pela CEIC, em especial a submissão e autorização prévia da proposta de divulgação e a sua realização em locais específicos, tais como clínicas privadas, hospitais ou associações de doentes.<sup>42</sup> Sendo grande parte dos centros de ensaios clínicos nacionais localizados em hospitais é pertinente, por exemplo, a inclusão no *website* da instituição de um espaço dedicado à investigação clínica.<sup>41</sup>

Bases de dados e redes de referência são também estratégias de divulgação relevantes, úteis para a otimização do recrutamento de participantes. As bases de dados poderão ser dirigidas a potenciais participantes, divulgando novos ensaios, ou a profissionais de saúde que poderão encaminhar doentes que acompanham para ensaios que consideram adequados. No estabelecimento de redes de referência é essencial a identificação de centros localizados na região e a comunicação com a equipa de investigação, promovendo a divulgação do trabalho desenvolvido por cada centro e a partilha de técnicas importantes para a condução de sucesso de ensaios clínicos.<sup>41</sup>

Por fim, a opção por registos médicos eletrónicos representa também um método de relevo, convergindo toda a informação clínica de participantes num sistema, incluindo sua história clínica, diagnósticos e medicação. Estes promovem a troca de informações sobre cuidados de saúde e facilitam a condução de ensaios clínicos, facilitando, em particular, a identificação de possíveis participantes.<sup>41</sup>

Assim, de forma a garantir o cumprimento das metas de recrutamento dentro do período determinado, é imprescindível a escolha dos métodos mais adequados para atrair e identificar potenciais participantes.<sup>41</sup>

### I.2.3 Instalações e equipamentos

A progressiva necessidade de rigor e conseqüente complexidade crescente associada aos ensaios clínicos visa, de forma particular, a garantia da segurança dos seus participantes e a credibilidade dos dados obtidos. Com grande impacto na seleção de centros de ensaios clínicos, diversos são os fatores que permitem acompanhar estas necessidades, entre os quais a existência de instalações e equipamentos adequados.<sup>14</sup> Este é um fator essencial, visto que a maioria dos ensaios tem exigências relacionadas com o armazenamento do medicamento experimental, o processamento de amostras biológicas, entre outros, sendo importante a disponibilidade de recursos que as cumpram.<sup>43</sup>

Desta forma, são sublinhados três aspetos a considerar durante o aprovisionamento dos equipamentos necessários para a execução de um ensaio. Em primeiro lugar, a avaliação da exequibilidade de um protocolo específico, avaliando-se se o equipamento existente é adequado e está disponível podendo, se necessário, considerar-se o seu empréstimo pelo promotor, a execução dos procedimentos por terceiros ou a aquisição de novos equipamentos. É também necessária a consulta das orientações referentes aos equipamentos a utilizar e o planeamento a longo prazo dos recursos necessários, seu suporte técnico, manutenção e calibração.<sup>44</sup>

#### I.2.3.1 Legislação aplicável

Em contraste com a importância que representa a presença de equipamentos e instalação adequadas, verifica-se a carência de orientações que forneçam indicações sobre a sua adequação.<sup>44</sup>

Na ICH E6 (R2), são apresentados diversos documentos essenciais para a condução de ensaios clínicos, aplicáveis na sua fase de planeamento, durante a sua implementação e execução e após o seu término. Estes possibilitam a avaliação da condução do ensaio e comprovam a *compliance* com todas as orientações aplicáveis. Na sua fase de preparação é incluída documentação comprovativa da adequação das instalações e equipamentos médicos e laboratoriais utilizados para realizar os procedimentos necessários, incluindo sua certificação, validação e controlo de qualidade. Este fator é alvo de inspeções por parte das Autoridades Competentes, que poderão supervisionar as próprias instalações, registos e quaisquer recursos utilizados na condução do ensaio no centro, nas instalações do promotor ou da CRO. Nesta *guideline* é também referida a responsabilidade do PI do ensaio em assegurar a existência de recursos humanos, materiais e instalações para a condução

adequada do ensaio, confirmando o monitor, de acordo com os requisitos do promotor, a sua adequação durante toda a execução do ensaio.<sup>15</sup>

De forma semelhante, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou diretrizes relativas aos equipamentos utilizados para a realização de procedimentos no âmbito de ensaios clínicos, sendo dirigidas em particular a laboratórios responsáveis pela realização das análises de amostras biológicas. Designada por “*Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial*”, esta é primariamente dirigida para CROs, laboratórios não comerciais e laboratórios do promotor de ensaios, destacando que “há uma exigência para que todos os laboratórios que realizam procedimentos de apoio aos ensaios clínicos implementem medidas adequadas para garantir a qualidade e integridade dos dados que produzem e exerçam a devida diligência para garantir que os direitos dos participantes do ensaio não sejam comprometidos”. Neste guia, é mencionada a dimensão dos espaços disponíveis, a separação física das diversas tarefas e as condições de armazenamento apropriadas, como aspetos cruciais. É também referida a necessidade de as equipas serem devidamente qualificadas para a utilização dos equipamentos e, igualmente, a importância da sua manutenção regular por profissionais habilitados, assegurado que qualquer calibração, inspeção ou manutenção realizada estará em conformidade com os requisitos aplicáveis.<sup>45</sup>

Da autoria da Organização Mundial de Saúde e, após o reconhecimento de que o processamento de amostras laboratoriais no âmbito de ensaios clínicos, requer a existência de padrões orientadores, surgem as Boas Práticas Clínicas em Laboratório (BPCL). Visando a conformidade da análise de amostras de ensaios clínicos com as GCP, estas são aplicáveis a laboratórios de empresas farmacêuticas, CROs, laboratórios centrais, laboratórios de farmacogenética, laboratórios hospitalares, clínicas, centros de investigação e serviços analíticos especializados.<sup>46</sup>

### 1.2.3.2 Instalações de farmácia

A maioria dos centros de ensaios clínicos localizam-se em hospitais, nos quais se verifica que a existência de uma farmácia com recursos adequados, incluindo técnicos qualificados é de grande relevância. As instalações e equipamentos da farmácia variam em função dos serviços prestados pelo hospital, da população de doentes que integra e das organização do centro de ensaios clínicos.<sup>47</sup> No entanto, é um requisito universal que todas as instalações de farmácia sejam higienizadas, seguras e de dimensão apropriada para a

realização de todos os procedimentos, desde o armazenamento, preparação, rotulagem, dispensa e *accountability* do medicamento experimental.<sup>48</sup>

De forma a cumprir todos estes requisitos relativos ao medicamento experimental, com especial impacto na sua eficácia, integridade e estabilidade, destaca-se a necessidade da:

- Existência de equipamentos próprios da farmácia e unicamente designados para este fim, entre os quais refrigeradores, congeladores e termómetros;
- Definição de estratégias de inspeção, avaliação e manutenção dos equipamentos e, simultaneamente, documentação da sua certificação e calibração;
- Limitação do acesso à farmácia apenas a profissionais autorizados, garantindo a segurança do medicamento experimental e de todos os registos;
- Adequada separação entre os medicamentos experimentais e os restantes produtos;
- Monitorização de diversos fatores, entre os quais a temperatura, humidade e luz, recorrendo a instrumentos apropriados para este fim, registando as variações ocorridas e alertando para possíveis desvios;
- Documentação de todos os procedimentos realizados e seu arquivo, recorrendo a uma organização simples, que facilite a sua rastreabilidade e recuperação.<sup>48</sup>

Nesta sequência, na fase de avaliação da exequibilidade de um ensaio por um centro de ensaios clínicos deverão ser tidos em conta todos os fatores referidos, sendo também relevante a revisão de cada protocolo de ensaio para avaliar e confirmar a capacidade e custo das tarefas a serem realizadas pela farmácia.<sup>48</sup> Claro que, adicionalmente às instalações e equipamento adequado, é também importante a disponibilidade do pessoal necessário, que varia de acordo com o número de ensaios a decorrer, sua complexidade e número de participantes recrutados. A formação e educação de farmacêuticos e técnicos surge novamente como pilar para o cumprimento das GCP, sendo o seu treino contínuo importante para a melhoria no desempenho das suas tarefas.<sup>47</sup>

Em suma, as instalações da farmácia deverão garantir o cumprimento simultâneo das instruções do fabricante do medicamento experimental, dos requisitos definidos por protocolo e da legislação nacional em vigor.<sup>48</sup>

### 1.2.3.3 Instalações de laboratório

Para a realização de análises no âmbito de ensaios clínicos, existem dois tipos principais de entidades responsáveis: o laboratório central e o laboratório local. O primeiro, designado pelo promotor, recebe amostras provenientes de diferentes centros e são responsáveis pela realização dos procedimentos que têm impacto nos *endpoints* do ensaio,

tais como a determinação da concentração de fármaco na corrente sanguínea em diferentes *timepoints*, havendo desta forma uma consistência nos resultados obtidos. O laboratório local corresponde a instalações presentes nos centros de ensaios clínicos, sendo importantes, por exemplo, para a realização de análises em caso de ocorrência de eventos adversos ou na necessidade de conhecimento urgente de resultados.<sup>49</sup>

A *guideline* das GCLP (Boas Práticas Clínicas em Laboratório) reforça a necessidade de existência de instalações e equipamentos necessários para a execução dos procedimentos requeridos pelo protocolo do ensaio. Da mesma forma, o laboratório deve dispor de profissionais habilitados e todas as atividades devem ser executadas de acordo com o protocolo do ensaio e em conformidade com as GCP, com destaque para a necessidade do registo de todos os dados obtidos e cumprimento dos requisitos definidos pelo promotor para a seleção de instrumentos e metodologia analítica a utilizar.<sup>46</sup>

De forma semelhante aos requisitos da farmácia, no laboratório é realçada a importância da:

- Existência de espaços adequados para o armazenamento de documentação e registos relevantes, mas também das amostras recolhidas;<sup>50</sup>
- Rotulagem clara de todos os reagentes utilizados e especificação das suas condições de armazenamento e estabilidade;<sup>46</sup>
- Realização frequente de inspeções, calibrações, manutenções e limpeza dos equipamentos, seu registo e arquivo, estando estes facilmente disponíveis e acessíveis;<sup>46</sup>
- Identificação perceptível dos equipamentos fora de serviço;<sup>46</sup>
- Manutenção de registos frequentes das condições de temperatura e humidade, com tomada de ações corretivas no caso de desvios;<sup>50</sup>
- Realização do descarte de resíduos em conformidade com os requisitos estabelecidos.<sup>50</sup>

Adicionalmente, a implementação e cumprimento de procedimentos operativos normalizados (SOPs) é essencial para garantir a qualidade e integridade do trabalho executado e dos dados gerados, podendo estes ser aplicáveis a diversas atividades entre as quais a manutenção do equipamento, conservação de registos e amostragem de materiais.<sup>48</sup>

Novamente, verifica-se que a conformidade das instalações envolvidas na análise de amostras clínicas com as orientações aplicáveis, incluindo as GCP e as Boas Práticas de Laboratório (GLP), tem um impacto significativo na credibilidade, qualidade e integridade dos dados obtidos em ensaios clínicos.<sup>44</sup>

## I.2.4 Qualidade em ensaios clínicos

A qualidade em ensaios clínicos tornou-se um objetivo difícil de atingir dada a sua crescente complexidade, sendo acompanhada por custos crescentes, podendo prolongar o processo de desenvolvimento de novas terapêuticas. De acordo com as GCP, a qualidade é um requisito contínuo que se aplica desde a fase inicial dos ensaios clínicos, com o desenvolvimento de protocolos de qualidade, durante a condução dos mesmos e registo dos seus dados, até à análise dos resultados obtidos.<sup>51</sup>

A qualidade na condução de ensaios clínicos é avaliada muitas vezes através de monitorizações, realizadas pelo promotor, ou inspeções, conduzidas por autoridades regulamentares. Nestas é possível identificar problemas transversais aos centros de ensaios clínicos, entre os quais o insucesso na adesão ao protocolo, imperfeições nos registos de dados, *accountability* indevida do medicamento experimental e falhas na obtenção do Consentimento Informado.<sup>51</sup> No relatório anual de 2016, do Grupo de Trabalho de Inspectores de Boas Práticas Clínicas (GCP IWG) criado com o objetivo de harmonizar e coordenar a nível europeu as atividades de inspeção relacionadas com as GCP, foram analisadas 85 inspeções, 63% das quais realizadas em centros de ensaios clínicos, refletindo-se num total de 1033 deficiências categorizadas de acordo com a seguinte Tabela.<sup>52</sup>

Tabela 5 – Categorização das deficiências identificadas em inspeções realizadas em 2016, pelo Grupo de Trabalho de Inspectores de Boas Práticas Clínicas.  
Adaptado de GCP Inspectors Working Group, 2016.<sup>52</sup>

<b>Categoria</b>	<b>Sub-categoria</b>	<b>Número de deficiências identificadas</b>
<b>Geral</b>	Contratos/acordos	37
	Documentos essenciais	185
	Instalações e equipamento	19
	Organização e pessoal	36
	Qualificação/formação	42
	Randomização/ocultação/códigos do medicamento experimental	18
	Procedimentos Operativos Normalizados	38
	Documentos fonte	60
<b>Centros de Investigação Clínica</b>	Cumprimento do protocolo ( <i>safety reporting</i> )	42
	Cumprimento do protocolo (critérios de seleção)	33
	Registo de dados no CRF	62

Especificando as sub-categorias mais comuns e, relativamente aos documentos essenciais, as inspeções revelaram a existência de documentação incompleta e desatualizada, incluindo registos do envio de amostras biológicas para os laboratórios. Relativamente a documentos fonte, ou seja, documentos e registos originais que permitem uma reconstrução de todo o ensaio, em particular, do progresso clínico dos participantes, a sua falta e não especificação da sua localização foram as falhas mais comuns, tendo sido também identificadas discordâncias entre os documentos e os dados reportados no Relatório de Ensaio Clínico (CSR). Relativamente às deficiências predominantemente encontradas nos centros, identificaram-se erros no registo de dados no CRF e no cumprimento do protocolo. Em relação ao primeiro, as falhas mais comuns foram a existência de divergências entre os documentos fonte e o CRF e o atraso no reporte de dados. Relativamente ao segundo aspeto, observaram-se falhas importantes nos relatórios de segurança, nos critérios de elegibilidade de participantes e erros na medicação concomitante.<sup>52</sup> De seguida, são expostas as deficiências mais comuns e as formas identificadas para as diminuir.

#### 1.2.4.1 Qualidade e integridade dos dados

Como concluído anteriormente, uma das deficiências mais comuns encontradas em inspeções realizadas estão relacionadas com a documentação, sua fiabilidade e precisão. A qualidade e integridade dos dados depende da sua recolha e manuseamento em conformidade com as GCP e com os requisitos regulamentares aplicáveis, verificando-se, neste sentido a grande importância que as Boas Práticas de Documentação (GDocP) apresentam. Os princípios ALCOA-C, atributos chave para diversas entidades como a EMA, *Food and Drug Administration* (FDA) e Organização Mundial de Saúde (OMS), são cruciais para garantir a qualidade da documentação. Estes atributos universais referem que os dados e registos devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos.<sup>53</sup>

Na base da existência destas falhas poderá estar o facto de a documentação em investigação clínica envolver múltiplos documentos com diferentes origens, associado ainda a falhas na formação das equipas sobre este tema, à sua elevada carga horária e às diferenças entre a prática clínica e a investigação clínica.<sup>53</sup>

Algumas metodologias poderão ser aplicadas de forma a garantir a conformidade de toda a documentação com as GCP, tais como:

- A delegação de responsabilidades pelo PI por toda a equipa de investigação com formação adequada em GCP, GDocP e no protocolo do ensaio clínico;<sup>53</sup>

- O desenvolvimento de um SOP para GDocP nos centros, assegurando uma adequada criação, gestão, manutenção e arquivo de toda a documentação;<sup>53</sup>
- O envolvimento do promotor e CRO na documentação do centro, confirmando a sua qualidade e providenciando treino à equipa de investigação;<sup>53</sup>
- A opção pela recolha eletrónica de dados (EDC), substituindo a recolha de dados em papel.<sup>54</sup>

Em relação a este último, o formato eletrónico apresenta um grande potencial na melhoria da qualidade dos dados e na redução dos custos associados à investigação clínica. Este apresenta como vantagens a ausência da dupla inserção de dados, o histórico da edição de dados, a inexistência de custos de impressão de documentos e a possibilidade de monitorização eletrónica. Principalmente graças à redução do número de *queries* por participante, definidas como questões ou discrepâncias identificadas nos dados obtidos, e à poupança de tempo e custos que esta permite, é possível confirmar o seu valor na modernização da investigação clínica e no processo de desenvolvimento de novos medicamentos.<sup>54</sup>

Diversas melhorias poderão ser realizadas visando a conformidade dos dados com as GCP e com os requisitos aplicáveis, assegurando novamente os dois grandes pilares da investigação clínica: a qualidade e fiabilidade da documentação e o bem-estar, segurança e direitos dos participantes.<sup>53</sup>

#### 1.2.4.2 Registo de dados no CRF

O CRF é um mecanismo de recolha de dados em ensaios clínicos, cujos principais objetivos são a preservação da qualidade e integridade dos dados.<sup>55</sup> De acordo com as GCP este corresponde a um "documento impresso, ótico ou eletrónico concebido para registar todas as informações necessárias ao protocolo a comunicar ao promotor sobre cada participante do ensaio".<sup>15</sup> Na investigação clínica existem dois formatos diferentes de CRF: o formato tradicional em papel e o formato eletrónico (eCRF), que é o mais comum, particularmente em ensaios multicêntricos. O eCRF apresenta grandes vantagens, tais como a poupança de tempo, evitando a duplicação de dados e a resolução instantânea de *queries*, com consequentes melhorias na qualidade dos dados.<sup>55</sup>

Tal como observado na Tabela 5, as falhas no registo de dados no CRF têm um impacto significativo nas inspeções realizadas nos centros.<sup>52</sup> De forma a serem contornadas é importante que o CRF seja bem estruturado, organizado e simples, facilitando a sua utilização pela equipa de investigação. Da mesma forma, e estando dependente do aspeto

anterior, é essencial garantir a exatidão dos dados introduzidos e a sua consistência com os documentos fonte, incluindo a assinatura e data de todas as correções realizadas e a manutenção de históricos de introdução dos dados.<sup>55</sup>

Em suma, confirma-se a importância que o registo no CRF apresenta na recolha completa e precisa de dados dos participantes, com conseqüente impacto no sucesso e qualidade dos ensaios clínicos.<sup>55</sup>

### 1.2.4.3 Cumprimento do Protocolo

De acordo com o observado na tabela anterior, o incumprimento do protocolo dos ensaios é outra das deficiências predominantes e, mais especificamente, o reporte inadequado de eventos adversos ao promotor e o incumprimento de instruções para a documentação e reporte de eventos adversos graves (SAEs, definidos como qualquer ocorrência médica que resulte em morte, coloque a vida em risco, requeira internamento hospitalar ou seu prolongamento, resulte em deficiência ou incapacidade, ou provoque anomalias congênitas ou malformações, e seu seguimento.<sup>52,15</sup>

O protocolo, documento da responsabilidade do promotor, descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização de um ensaio.<sup>15</sup> Uma vez aprovado, é essencial que o protocolo seja estritamente respeitado durante toda a condução do ensaio, particularmente em relação aos procedimentos mais críticos, nomeadamente a obtenção do Consentimento Informado, a seleção dos participantes de acordo com os critérios de elegibilidade e o reporte de eventos adversos.<sup>56</sup> De acordo com o Guia de Boas Práticas de Investigação Clínica, criado pela OMS, a conformidade com o protocolo envolve a realização de todas as atividades de estudo abrangidas pelo protocolo (ou seja, identificar, informar, selecionar, tratar, observar, registar, retirar, terminar, comunicar, analisar) da forma especificada no protocolo aprovado. O PI só pode fazer alterações ao protocolo se houver autorização prévia do promotor e aprovação da CEIC, com exceção dos casos em que seja essencial para a segurança dos participantes ou se apenas forem realizadas alterações logísticas ou administrativas.<sup>15</sup>

O cumprimento do protocolo é de grande importância, sendo uma responsabilidade de toda a equipa de investigação e, em particular, do PI, sempre sob a supervisão do monitor e do promotor.<sup>56</sup>

#### I.2.4.4 Sistemas de qualidade

O desenvolvimento de ferramentas que assegurem a qualidade dos dados e dos processos é imperativo para corresponder aos grandes objetivos de aumentar a segurança dos participantes, melhorar a qualidade e garantir a integridade dos dados. Nesta sequência, é evidente o impacto da criação de Sistemas de Gestão da Qualidade (SGQ) em centros de ensaios clínicos, através da implementação do controlo, garantia e melhoria da qualidade na sua estrutura, procedimentos e recursos.<sup>56</sup> Representando um conjunto de práticas formalizadas, nestes sistemas deverão ser incluídos diversos elementos, tais como funções e responsabilidades da equipa, sua formação, procedimentos, garantia de qualidade e auditorias, gestão de documentos e retenção de registos.<sup>51</sup>

Na área dos ensaios clínicos, um SGQ é tradicionalmente implementado pela indústria (promotores ou CROs), no entanto, o SGQ mais apropriado é único para cada centro e depende da coordenação entre os diversos intervenientes, sendo essencial para assegurar a continuidade e consistência dos processos, nomeadamente a formação da equipa, a manutenção de documentos essenciais e a preparação de inspeções ou auditorias.<sup>56</sup>

Na implementação e manutenção de SGQ, o desenvolvimento de SOPs é um instrumento muito importante. Estes representam um conjunto de diretrizes, com instruções detalhadas sobre os procedimentos e práticas de um ensaio, assegurando a sua execução de forma consistente e sua documentação adequada.<sup>56</sup> Em particular, os centros de ensaios clínicos devem avaliar a necessidade de criação de SOPs para procedimentos cruciais, tais como a obtenção de Consentimento Informado, notificação de eventos adversos, administração do medicamento experimental e SOPs dedicados à preparação de inspeções, sendo a sua criação uma demonstração do compromisso que assumem e importantes para melhorias na eficácia das formações.<sup>51</sup>

A consideração da qualidade enquanto requisito básico, optando-se pela adoção de SGQ devidamente estabelecidos nos centros de ensaios clínicos, pela implementação de SOPs e, simultaneamente, pela realização de monitorizações rigorosas, são passos fundamentais para a credibilidade dos dados obtidos e para a proteção dos participantes em ensaios clínicos.<sup>51</sup>

## 2. OBJETIVOS

No âmbito desta Dissertação de Mestrado, pretendeu-se realizar uma caracterização e análise da atividade de ensaios clínicos em Portugal e do potencial nacional no seu desenvolvimento, através da perspetiva dos profissionais envolvidos. Com a elaboração e implementação de questionários dirigidos aos promotores, CROs e equipas de investigação, será possível a identificação dos fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal e a análise dos aspetos que estes consideram mais relevantes para a seleção de Portugal e dos seus diversos centros.

Esta identificação e análise facilitarão o recrutamento de doentes e a maximização de todos os recursos envolvidos, permitindo a recuperação e o crescimento de Portugal no panorama europeu e internacional, tornando-o um país competitivo nesta área e atrativo para o investimento da indústria farmacêutica.



### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

De acordo com os objetivos propostos, foi elaborada uma pesquisa pormenorizada permitindo a caracterização da atividade de ensaios clínicos a nível nacional. Esta recolha de dados foi realizada recorrendo a diversas bases de dados e entidades nacionais, europeias e internacionais, pertencentes ao âmbito dos ensaios clínicos, entre as quais: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., APIFARMA - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica e PtCRIN - Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica, tendo sido consultadas publicações disponíveis nestas fontes.

De modo a identificar os fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal, foram elaborados dois questionários que abordam diversos fatores potencialmente relevantes para a seleção de centros de ensaios clínicos. Uma primeira versão do questionário foi direcionada para os diversos membros das equipas de investigação, incluindo médicos, enfermeiros, técnicos e coordenadores de ensaios clínicos, tendo sido divulgados pelas equipas de investigação dos centros de ensaios clínicos portugueses. Uma segunda versão foi dirigida para a indústria farmacêutica, incluindo empresas farmacêuticas promotoras de ensaios clínicos em Portugal e CROs, tendo esta sido disponibilizada a um membro representante da cada entidade.

Previamente à divulgação dos respetivos questionários, foi realizado um estudo-piloto por um painel de avaliadores selecionados, incluindo um investigador principal, um coordenador de ensaios clínicos e um técnico, com o objetivo de avaliar a compreensibilidade e clareza de linguagem dos mesmos. Estes questionários foram desenvolvidos recorrendo aos Formulários Google permitindo um formado simples e conciso, facilitando o seu preenchimento, tendo-se aceitado respostas entre janeiro de 2021 e abril.

Relativamente ao questionário dirigido às equipas de investigação, este foi enviado a diversas instituições que colaboraram no seu preenchimento, entre as quais: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Centro Hospitalar Universitário de São João, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Clínico Académico de Braga, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE, Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Centro Hospitalar de Leiria, Hospital da Luz

Lisboa, Instituto Português Reumatologia, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Hospital de Vila Franca de Xira, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Hospital Distrital de Santarém, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Hospital Santa Maria Maior, EPE, Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro - Rovisco Pais, AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem e, por fim, Espaço Médico De Coimbra.

Em algumas instituições a divulgação do questionário apenas foi possível após permissão por parte das entidades responsáveis, tendo sido necessária a submissão à sua Comissão de Ética, ao Conselho Administrativo e ao Departamento de Proteção de Dados, de forma a ser previamente aprovado.

Quanto ao seu formato, estes questionários incluíam uma secção inicial, que visava recolher informações sobre a função de cada elemento da equipa de investigação na condução de ensaios clínicos, o número de anos de experiência, a percentagem de tempo dedicado aos ensaios clínicos, a sua formação académica e uma caracterização da instituição onde exercem a sua função. Da mesma forma, no questionário dirigido aos promotores de ensaios clínicos e CROs, foi requerida a identificação da entidade, as áreas terapêuticas mais relevantes de estudo e as fases dos ensaios clínicos em que estão envolvidos. Após a secção inicial, os questionários incluíam diversas afirmações agrupadas em 4 secções, correspondendo a 4 domínios - recursos humanos, instalações e equipamentos, procedimento clínicos e recrutamento de participantes - a serem classificadas pelo profissional de saúde ou membro representante da empresa, com o grau de relevância que lhe atribuíam de acordo com uma Escala Likert de cinco níveis de resposta (não revelante > pouco revelante > relevante > muito relevante > extremamente relevante).

As respostas requeridas nos questionários diziam respeito à opinião ou perceção que o profissional tem da relevância dos diversos aspetos da condução de ensaios clínicos, não envolvendo qualquer informação detalhada ou confidencial relativa ao profissional de saúde ou à instituição empregadora.

Os dados recolhidos em ambos os questionários foram reunidos no programa Microsoft Excel® e posteriormente analisados no programa IBM SPSS Statistics® versão 19 para o Windows. Assim, após a criação da base de dados, foi feita uma análise estatística que incluiu uma descrição das diversas variáveis categóricas e a análise das relações de dependência entre as classificações realizadas pelas duas amostras, tendo-se recorrido a testes estatísticos não-paramétricos (Teste do Qui-Quadrado) e tendo sido utilizadas Tabelas de Contingência (*Crosstabs*). No entanto, este teste não é o mais indicado se 20% ou

mais das frequências esperadas, obtidas nas tabelas de contingência, forem inferiores a 5. Neste caso, recorreu-se ao teste de *Fisher*.

Esta análise estatística possibilita a comparação entre a visão da entidade que seleciona os centros de ensaios clínicos, identificando os fatores que para estas entidades são determinantes, e a visão das equipas de investigação integrantes dos centros, tendo sido possível, através das respostas obtidas, a criação de hierarquias com os diversos fatores identificados.



## 4. RESULTADOS

### 4.1 Enquadramento nacional em Investigação e Desenvolvimento (I&D)

As atividades de investigação e desenvolvimento (I&D) são um dos principais impulsionadores da inovação e, face à importância que a investigação clínica apresenta na resposta à crescente necessidade de medicamentos inovadores, seguros e eficazes, justifica-se o investimento progressivo realizado em I&D a nível mundial.<sup>57</sup>

Do investimento realizado em I&D a nível global no ano de 2019, verifica-se que a indústria da saúde, sendo a indústria farmacêutica um dos seus subsectores, representava o segundo setor com maior impacto, mantendo-se esta tendência numa avaliação a nível europeu. As empresas da União Europeia possuem uma elevada quota das atividades de I&D global em diversos setores verificando-se que, em 2019, a indústria da saúde europeia contribuía com 20% para a I&D deste setor a nível global, apresentando apenas os Estados Unidos da América uma percentagem superior.<sup>57</sup>

De acordo com a Comissão Europeia, no grupo de companhias que mais contribuíram para o crescimento em I&D na União Europeia no ano de 2019, encontram-se 3 empresas farmacêuticas: a Bayer, EssilorLuxottica e C.H. Boehringer Sohn AG & Co. KG.<sup>57</sup>

A nível nacional, verificou-se que as despesas em I&D, no ano de 2018, correspondiam a cerca de 1,35% do PIB, de acordo com relatório “Retrato de Portugal na Europa”, da autoria da PORDATA. Deste modo, Portugal ocupava o 14º lugar num total de 27 países europeus possuindo, no entanto, um investimento em I&D inferior aos 2,2% da média europeia.<sup>58</sup>

Numa análise ainda a nível nacional, em Portugal confirma-se o impacto da indústria farmacêutica no crescimento em I&D, estando no Top 3 de investidores nacionais uma empresa farmacêutica, a BIAL, de acordo com o Painel de Avaliação do Investimento em I&D Industrial da União Europeia, da autoria da Comissão Europeia, referente ao ano de 2020.<sup>59</sup>

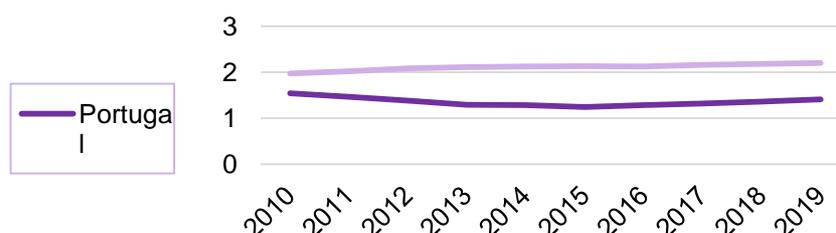


Figura 4 – Comparação das despesas europeias e portuguesas, em atividades de I&D em % do PIB, entre os anos de 2010 e 2019. Adaptado de PORDATA, 2020.<sup>60</sup>

## 4.2 Enquadramento nacional de ensaios clínicos

Representando os ensaios clínicos uma etapa fulcral, estes correspondem a uma grande porção do investimento realizado em I&D, procurando os investidores otimizar a condução de ensaios clínicos, investindo particularmente numa seleção mais eficiente dos centros onde se irão desenvolver os mesmos.<sup>14</sup>

Mais de metade do valor investido a nível mundial pela indústria farmacêutica, é alocado aos ensaios clínicos com predominância dos ensaios de fase III, com cerca de 30% do valor, seguido dos ensaios de fase II, correspondentes a 11% e, com um valor mais reduzido, a fase inicial dos ensaios clínicos com 9% do valor investido.<sup>61</sup>

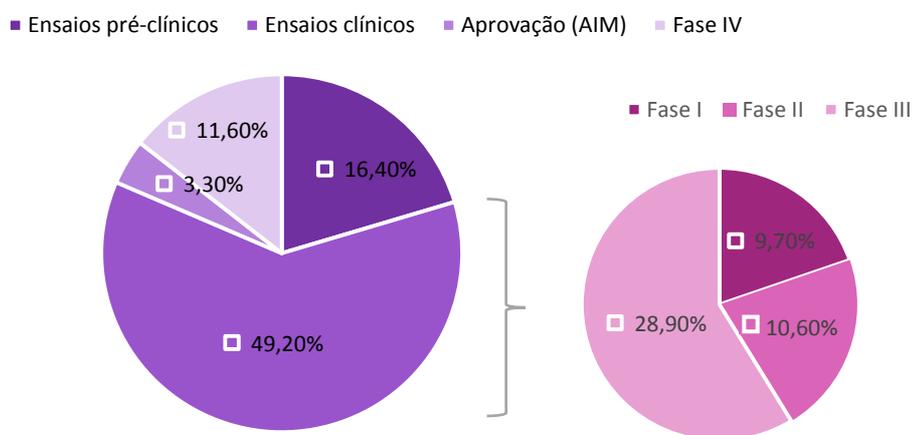


Figura 5 – Alocação percentual do investimento realizado pela indústria farmacêutica em I&D por fase de desenvolvimento, referente ao ano de 2018.

Adaptado de Matej Mikulic, 2020.<sup>62</sup>

De acordo com um estudo relativo ao valor económico da atividade de ensaios clínicos em Portugal, constata-se que o impacto que esta gerou na economia atingiu cerca de 87 milhões de euros, sendo que, com cada euro investido, foi criado um retorno de aproximadamente 1,99 euros para a economia do nosso país.<sup>1</sup>

Em Portugal verifica-se uma recente evolução positiva no número de ensaios clínicos, em contraste com o decréscimo acentuado observado entre os anos de 2006 e 2012, tendo sido atingido um mínimo no ano de 2011, com a submissão de apenas 88 estudos.<sup>1</sup>

A CEIC verifica um crescimento inconsistente no número de Pedidos de Parecer para a Realização de Ensaios Clínicos (PP), de acordo com os Relatórios de Dados Estatísticos Globais dos anos de 2006 a 2019.<sup>63</sup> Em conformidade, o INFARMED, I.P. confirma irregularidades no número de Pedidos de Autorização de ensaios clínicos (PAEC). Após um período de estagnação entre 2009 e 2013, observou-se uma tendência crescente no número de ensaios em Portugal.<sup>64</sup>

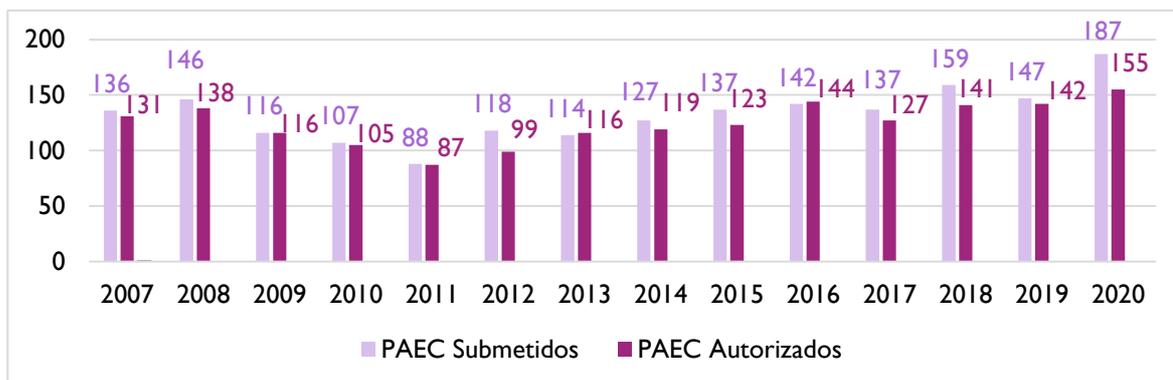


Figura 6 – Número de Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico (PAEC) entre os anos de 2006 e 2020. Adaptado de INFARMED I.P., 2020.<sup>64</sup>

Comparativamente com outros países europeus, de dimensão semelhante a Portugal, verifica-se que o nosso país apresenta uma grande diferença em relação ao número de ensaios clínicos submetidos por milhão de habitante, diferença essa que se traduz num número 3,7 vezes inferior aos restantes países.<sup>1</sup> Esse valor é revelador da perda de competitividade do nosso país nesta atividade de grande valor. O processo de aprovação de novos ensaios clínicos poderá ser uma explicação para esta perda de competitividade, envolvendo a avaliação da exequibilidade do ensaio clínico pelo seu promotor e a submissão às autoridades portuguesas.<sup>14</sup>

#### 4.2.1 Análise das suas fases

No que diz respeito às fases dos ensaios clínicos conduzidos em Portugal, confirmar-se a predominância dos ensaios clínicos de fase III comparativamente às restantes fases. Este predomínio representa 55% do total de ensaios realizados em Portugal, verificando-se uma evolução crescente, correspondente a 68%, 63% e 69% do total de ensaios clínicos realizados nos anos de 2006, 2009 e 2012, respetivamente. Os ensaios de fase IV mantiveram um valor relativamente constante a partir de 2015, tal como os ensaios de fase II, com uma representação estável.<sup>1</sup>

Relativamente aos ensaios de fase I, verifica-se que com a criação da Unidade de Farmacologia Clínica da BlueClinical no ano de 2012, unidade na qual são conduzidos “ensaios clínicos de fase I em voluntários saudáveis e populações selecionadas de doentes, em estrita conformidade com os requisitos éticos e as normas regulamentares mais exigentes”, houve um crescimento significativo no número de ensaios de fase I conduzidos em Portugal.<sup>65</sup>

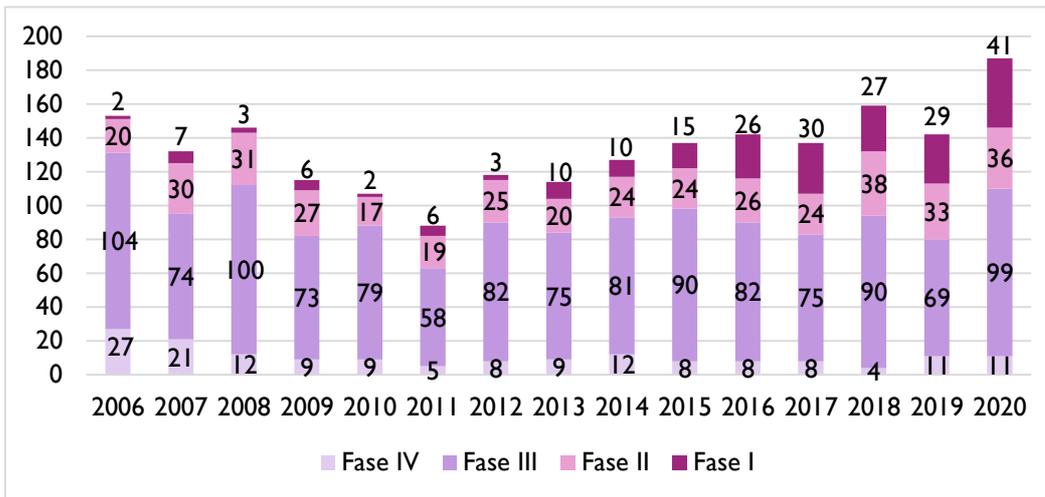


Figura 7 – Evolução do número de ensaios clínicos submetidos entre 2006 e 2020, por fase de desenvolvimento clínico. Adaptado de INFARMED I.P., 2020.<sup>64</sup>

#### 4.2.2 Análise das áreas terapêuticas

Analisando as áreas terapêuticas sobre as quais os ensaios clínicos se focam, observa-se um claro predomínio dos ensaios clínicos na área da Oncologia, seguida das áreas dedicadas ao Sistema Nervoso Central e Sistema Cardiovascular, representando estas três áreas mais de metade do total de ensaios clínicos efetuados, tal como representado na Figura 8.<sup>14</sup> Referente ao ano de 2021, a nível global, observam-se tendências semelhantes, com a área da Oncologia a dominar o top 25 das doenças alvo do desenvolvimento de novos fármacos, aparecendo a Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19), a Doença de Alzheimer e a Artrite Reumatoide, como principais alvos da indústria farmacêutica.<sup>66</sup> Relativamente a perspetivas futuras, mantém-se a aposta nas áreas da Oncologia, Neurologia e Doenças Raras, representando importantes oportunidades de crescimento nacional na realização de ensaios clínicos.<sup>1</sup>

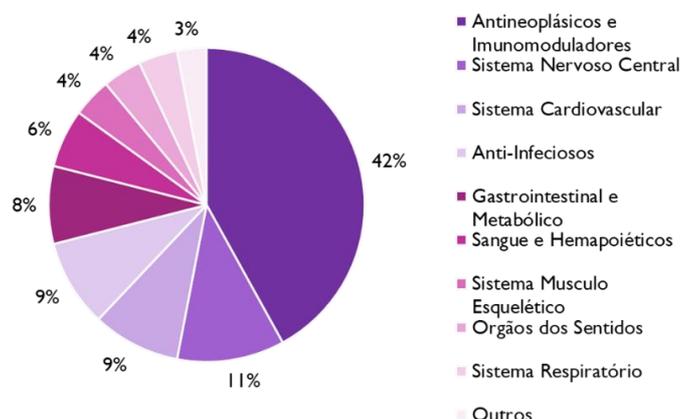


Figura 8 – Número de ensaios clínicos submetidos por área terapêutica a nível nacional. Adaptado de PwC, 2019.<sup>1</sup>

### 4.2.3 Análise do tipo de promotor

Analisando a evolução de ensaios clínicos submetidos de acordo com o seu promotor, a nível nacional, em 2017 confirmou-se a reduzida percentagem de ensaios clínicos promovidos académicos. O valor observado nesse ano, de apenas 4%, contrastou com a realidade de outros países com valores entre 18% e 45% do número total de ensaios submetidos, confirmando a possibilidade de crescimento no investimento que Portugal dedica a estes ensaios.<sup>1</sup>

No ano de 2016, a percentagem de ensaios clínicos de iniciativa do investigador (IICTs) representava apenas 8% comparativamente com os 17% de média europeia, indiciando o baixo investimento português.<sup>67</sup>

Este contraste poderá dever-se a diversos fatores, entre os quais o reduzido número de programas nacionais de financiamento dedicados a estudos não-comerciais, a falta de infraestruturas de suporte para estes estudos, os escassos recursos humanos dedicados, impactando no recrutamento de participantes e na capacidade de envolvimento em novos ensaios clínicos, incluindo ensaios promovidos pela indústria farmacêutica. Procurando explicar o contraste verificado, destaca-se ainda o insuficiente incentivo e financiamento de atividades no âmbito da PtCRIN, infraestrutura que visa a “promoção da cooperação nacional e internacional em investigação clínica”.<sup>67</sup>

O investimento simultâneo em ensaios clínicos promovidos pela indústria farmacêutica e IICTs é crucial e complementar, existindo uma relação de mutualismo. A primeira vertente caracteriza-se pelo impacto económico considerável para o país, desempenhando um papel crítico no crescimento da economia.<sup>32</sup> Do mesmo modo, os IICTs são também relevantes, possibilitando publicações em revistas científicas de grande impacto, com conseqüente reconhecimento do investigador a nível nacional e internacional, contribuindo também para a formação de equipas de investigação de excelência e organização de centros de referência.<sup>1</sup>

Verifica-se, deste modo, que “Portugal ainda não alcançou o nível de realização de ensaios clínicos expectável face às adequadas condições que apresenta”, citando o Relatório de Ensaios Clínicos, da autoria da PwC em colaboração com a APIFARMA, elaborado no ano de 2019.<sup>1</sup>

Favorecendo a oportunidade de crescimento nesta área, Portugal mantém-se apelativo para a condução de ensaios clínicos, com destaque para a experiência e competência dos profissionais envolvidos, possibilitando a condução de estudos de excelência e conseqüente qualidade dos dados obtidos.<sup>1</sup>

#### 4.2.4 Centros de ensaios clínicos em Portugal

A Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, estabelece que um centro de ensaios clínicos é “entidade que realiza o estudo clínico, dotada de meios materiais e humanos adequados, independentemente da sua inserção em estabelecimento de saúde, público ou privado, laboratório, ou outro, ou da sua localização ou não em território de Estados membros da União Europeia”.<sup>2</sup>

De acordo com o INFARMED I.P., em 2014 existiam 59 instituições nacionais, incluindo hospitais, unidades de saúde, clínicas, associações e fundações, que se dedicavam também à condução de ensaios clínicos. No entanto, no ano seguinte, esse número diminuiu para apenas 48 instituições, havendo um decréscimo ainda mais significativo no ano de 2016, verificando-se que somente 26 mantinham a sua atividade. Nesse último ano de 2016, o grupo de cinco instituições com um maior número de ensaios a decorrer era constituído pelo Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., Centro Hospitalar Universitário de São João, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte E.P.E., Hospital de Braga e a BlueClinical - Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda.<sup>64</sup>

Atualmente em Portugal, nos hospitais que se dedicam à investigação clínica, existem já Centros de Investigação Clínica que visam centralizar toda a gestão e atividades desta área numa infraestrutura unicamente dedicada ao desenvolvimento e suporte de estudos clínicos. Estes centros permitem “dinamizar, promover e desenvolver projetos de investigação clínica”.<sup>68</sup> A nível nacional existem também Unidades de Ensaio Clínicos, unidades especializadas na organização de estudos clínicos, incluindo o seu desenho, condução e análise de dados. Estas unidades são dedicadas também à implementação de ensaios clínicos e à coordenação de projetos internacionais, prestando serviços de gestão de dados, monitorização, farmacovigilância, entre outros.<sup>69</sup>

Portugal tem diversas vantagens comparativamente com outros países europeus, incluindo o compromisso e formação das equipas de investigação, a qualidade dos dados e a existência de um sistema de saúde de alta qualidade, existindo, no entanto, barreiras consideráveis. Neste âmbito têm sido realizados importantes avanços, entre os quais, a criação da *Translational and Clinical Research Infrastructures Specialisation Platform - Health Cluster Portugal (TRIS-HCP)*, uma plataforma coordenadora da investigação translacional e clínica em Portugal. Esta plataforma digital une instituições nacionais, centros médicos académicos e hospitalares, reunindo os seus serviços, recursos e conhecimentos na área da investigação. Em particular na área dos ensaios clínicos, a TRIS-HCP oferece oportunidades

profissionais e de formação, incluindo cursos e *workshops*, concentrando informação sobre os diversos centros.<sup>70</sup>

Um bom exemplo nacional, foi a constituição em 2018, da Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB), que apoia, financia e promove a investigação clínica e de translação (IC&T) e inovação biomédica nacional. A AICIB procura responder e dinamizar as várias necessidades nacionais, entre as quais a valorização estratégica da investigação clínica, também por parte das administrações hospitalares, a promoção da literacia da população portuguesa nesta área, a otimização da colaboração entre *stakeholders* e a qualificação das equipas de investigação.<sup>68</sup>

Em suma, existe um grande potencial nacional na área dos ensaios clínicos, que pode ser maximizado polindo alguns fatores distintivos e ultrapassando as barreiras que existem à sua condução no nosso país.<sup>1</sup>

## 4.3 Resultados do questionário

### 4.3.1 Caracterização demográfica da amostra

Os questionários desenvolvidos foram dirigidos a dois grupos distintos, um primeiro formado pelos diversos membros das equipas de investigação que compõem os centros de ensaios clínicos nacionais e, um segundo grupo, formado pela indústria farmacêutica em Portugal, incluindo promotores farmacêuticos e CROs. Com a participação do primeiro grupo foi possível alcançar um número de 117 respostas obtidas ao questionário e de 13 respostas obtidas por parte de promotores e CROs.

#### 4.3.1.1 Equipas de investigação nacionais

O contacto com as equipas de investigação foi feito através do site do RNEC que faz referência aos centros nacionais existentes com a posterior colaboração dos profissionais responsáveis pelas respetivas coordenações, que divulgaram o respetivo questionário junto dos seus colaboradores. Numa primeira abordagem foram recolhidos alguns dados demográficos sobre os profissionais de forma a contextualizar a composição das equipas.

Com base na Figura 9 é possível verificar que os PI, co-investigadores e coordenadores são os elementos inquiridos em maior número no desempenho de funções, representando mais de 50% das respostas obtidas.

Verifica-se também, através da Figura 10, que as equipas de investigação nacionais apresentam um nível significativo de experiência em ensaios clínicos, com mais de 60% dos inquiridos integrando equipas de investigação há mais de 5 anos. A percentagem considerável de profissionais com uma reduzida experiência é um aspeto a realçar, podendo ser indicativo da valorização desta área, em especial por jovens recém-trabalhadores, que optam por a integrar.

Localizando-se os centros de ensaios clínicos nacionais maioritariamente em hospitais, a realização de ensaios coincide com a prática clínica, tornando-se esta última uma prioridade. Desta forma, verifica-se que para uma grande parte dos inquiridos a investigação clínica corresponde a uma baixa percentagem do seu trabalho semanal (Figura 11). De forma contrária, a maioria dos coordenadores de ensaios clínicos dedica 100% do seu tempo aos ensaios clínicos, tal como expectável, valor indicativo da importância desempenhada na condução dos ensaios, na gestão das equipas e dos procedimentos (ver Anexo - Figura 19).

Tal como referido anteriormente, as equipas de investigação são compostas por profissionais com os mais variados graus académicos. Observa-se na Figura 12 que a maior

parte dos profissionais tem uma licenciatura, com 1,7% dos inquiridos apenas com o secundário concluído. Dos membros inquiridos, 6,9% avançou com a sua formação académica, tendo concluído o Doutoramento, sendo grande parte PI ou Co-Investigadores (Anexo - Figura 20).

Por fim, e de acordo com a Figura 13, os profissionais inquiridos exercem funções maioritariamente em centros de ensaios clínicos que se localizam em instituições públicas, correspondendo a 52,5% das respostas obtidas, um valor superior à percentagem localizada em instituições privadas de 25,9%. Estes valores foram obtidos considerando as respostas que distinguem a instituição enquanto pública ou privada, visto que os hospitais centrais e distritais podem ter qualquer um dos tipos de gestão, não sendo este especificado.

De referir que, em três das questões realizadas, representadas nas Figuras 10, 11 e 13, não foi obtida resposta por parte de um dos profissionais inquiridos (n=116).

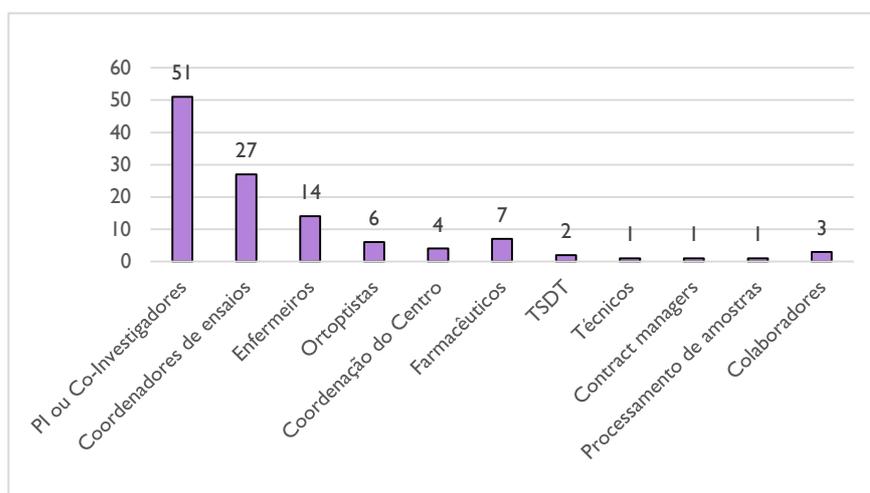


Figura 9 – Distribuição dos membros inquiridos das equipas de investigação pelas funções desempenhadas na condução de ensaios clínicos (n=117).

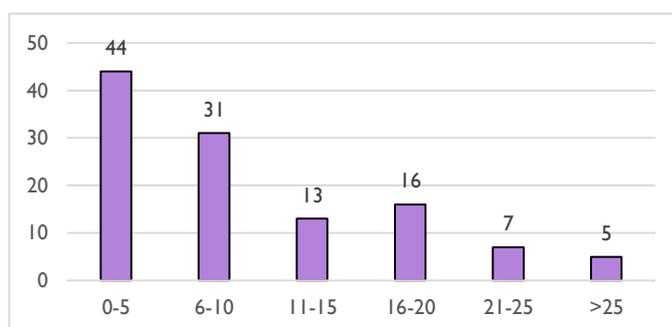


Figura 10 – Número de anos de experiência em ensaios clínicos dos diversos inquiridos (n=116).

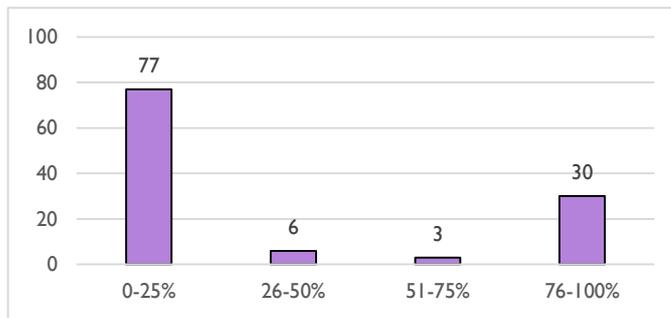


Figura 11 – Percentagem de tempo de trabalho que os inquiridos dedicam aos ensaios clínicos (n=116).

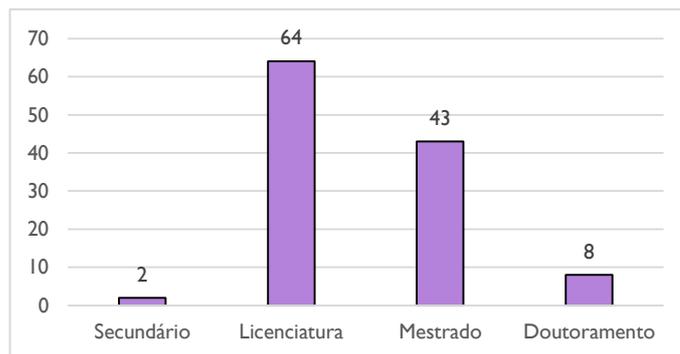


Figura 12 – Formação académica dos inquiridos (n=117).

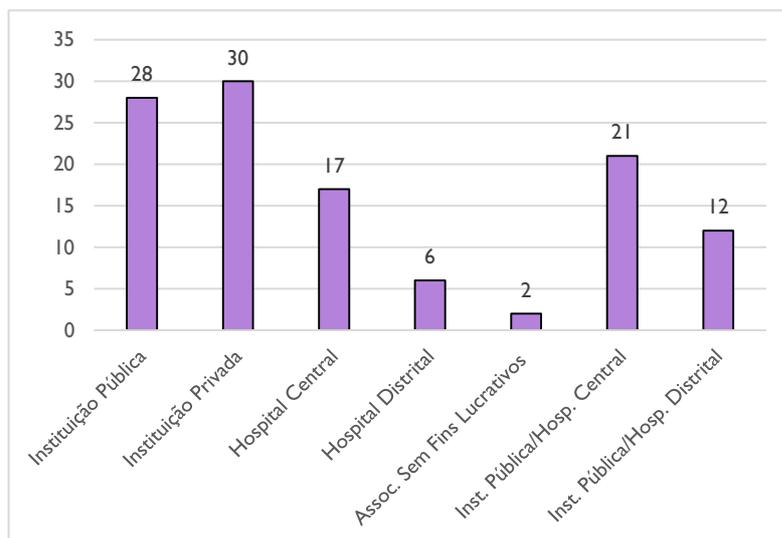


Figura 13 – Caracterização da instituição onde os inquiridos exercem a sua função no contexto dos ensaios clínicos (n=116).

### 4.3.1.2 Promotores e CROs

O questionário dirigido a Promotores e CROs foi respondido por membros que representam as entidades abordadas, tendo colaborado na resposta ao questionário treze empresas farmacêuticas. A BIAL, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche Farmacêutica Química, Pfizer Portugal, Novo Nordisk, Janssen-Cilag Farmacêutica, Bluepharma e Lilly Portugal, responderam enquanto empresas promotoras de ensaios clínicos e a BlueClinical, ICON Clinical Research, IQVIA e Covance, enquanto CROs.

Numa primeira fase foram recolhidas informações sobre a atividade das empresas, incluindo as áreas terapêuticas de investigação prioritárias e as fases de ensaios clínicos nas quais intervêm. De forma semelhante ao referido anteriormente, reconhece-se a predominância dos ensaios clínicos de fase III em relação às restantes fases, com contraste da fase I, enquanto fase menos desenvolvida. Confirma-se também a predominância do investimento dedicado às áreas terapêutica da Neurologia, Sistema Cardiovascular e Doenças Raras, com a predominância clara da Oncologia, alvo de investigação em 10 das empresas inquiridas, tal como representado na Tabela 6.

Tabela 6 – Áreas de investigação mais relevantes e fases de desenvolvimento clínico a que se dedicam os Promotores e CROs inquiridos.

<b>Empresa Farmacêutica</b>	<b>Áreas de Investigação Mais Relevantes</b>	<b>Fase I</b>	<b>Fase II</b>	<b>Fase III</b>	<b>Fase IV</b>
BIAL	Neurologia e Cardiologia	X	X		
Boehringer Ingelheim	Oncologia, Metabolismo e Sistema Respiratório		X	X	
PRA Health Sciences/Novartis	Sistema Cardiovascular, Oncologia, Oftalmologia e Doenças Raras		X	X	
Roche Farmacêutica Química	Oncologia, Oftalmologia e Neurologia		X	X	X
Pfizer Portugal	Oncologia			X	
Novo Nordisk	Diabetes, Obesidade, Hemofilia, Sistema Cardiovascular e Doenças Hepáticas (NASH)		X	X	
Janssen-Cilag Farmacêutica	Oncologia, Imunologia, Psiquiatria e Sistema Cardiovascular		X	X	
Bluepharma	Desenvolvimento de Genéricos		X	X	
Lilly	Diabetes, Oncologia e Imunologia			X	X
BlueClinical	Oncologia	X	X	X	X
ICON Clinical Research	Oncologia	X	X	X	X
IQVIA	Oncologia e Oftalmologia			X	
Covance	Oncologia, Sistema Cardiovascular, Doenças Hepáticas (NASH), Sistema Respiratório e Doenças Raras	X	X	X	X

### 4.3.2 Resultados do Questionário

Através da análise dos graus de relevância atribuídos aos diversos fatores apresentados, foi possível identificar os aspetos que apresentam maior relevância para as equipas de investigação, promotores e CROs, representando os que são comuns a ambas, fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos. Pretendendo-se saber se a classificação realizada pelas duas amostras é concordante, procedeu-se à análise da distribuição dos graus da Escala de Likert atribuídos a cada fator pelas duas amostras. Em conformidade com o Teste do Qui-Quadrado, foram identificados apenas seis fatores, ou variáveis, cuja relevância, ou distribuição, foi significativamente diferente entre as duas amostras ( $p < 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado), isto é, o grau de relevância atribuído foi diferente entre as equipas de investigação e os promotores e CROs.

#### **I. Fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência**

Numa primeira questão foram distinguidos os fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência, não tendo sido identificadas diferenças estatisticamente significativas entre a classificação realizada pelos dois grupos, sendo a distribuição das suas respostas semelhante ( $p > 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Na Tabela 7 estão identificados, por ordem decrescente de relevância, os fatores decisivos para a formação de centros de ensaios clínicos de excelência, quer para promotores, quer para profissionais. Ambas as amostras revelam a importância atribuída ao interesse, compromisso e disponibilidade das equipas de investigação e ainda à sua competência e experiência. Por parte da indústria farmacêutica é destacada a grande capacidade de recrutamento de participantes pelo centro, enquanto fator de maior relevo. Adicionalmente são distinguidos outros fatores, tais como a rapidez na aprovação do projeto por parte da administração hospitalar, a capacidade de registo, reporte de dados atempada e resolução de *queries*, e, também, a existência de equipamentos e instalações adequadas. De forma contrária, o histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes e os baixos custos associados à condução do ensaio clínico no centro são aspetos desvalorizados igualmente por ambos os grupos.

Tabela 7 – Fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência, por ordem decrescente de relevância, de acordo com as equipas de investigação, promotores e CROs.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Interesse, compromisso e disponibilidade da equipa de investigação;	1. Grande capacidade de recrutamento de participantes;
2. Competência e experiência da equipa de investigação;	2. Competência e experiência da equipa de investigação / Interesse, compromisso e disponibilidade da equipa de investigação;
3. Capacidade de registo, reporte de dados atempada e resolução de <i>queries</i> ;	3. Rapidez na aprovação do projeto por parte da administração hospitalar / Capacidade de registo, reporte de dados atempada e resolução de <i>queries</i> ;
4. Rapidez na aprovação do projeto por parte da administração hospitalar;	4. Equipamentos e instalações adequados;
5. Grande capacidade de recrutamento de participantes;	5. Presença de um investigador principal com experiência e formação em investigação clínica;
6. Equipamentos e instalações adequados;	6. Existência de bases de dados que permitam uma identificação rápida de potenciais participantes;
7. Presença de um investigador principal com experiência e formação em investigação clínica;	7. Histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes;
8. Existência de bases de dados que permitam uma identificação rápida de potenciais participantes;	8. Baixos custos associados à condução do ensaio clínico.
9. Histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes;	
10. Baixos custos associados à condução do ensaio clínico.	

## 2. Desafios e constrangimentos identificados na atividade de ensaios clínicos em Portugal

Numa segunda questão foram apresentados diversos desafios identificados à atividade de ensaios clínicos a nível nacional, pretendendo-se novamente a comparação entre a visão das equipas de investigação e a da indústria farmacêutica. Ao analisar-se a distribuição dos graus de relevância atribuídos por cada grupo aos diferentes desafios, verificou-se que para dois destes existem diferenças estatisticamente significativas. Estes são a “falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica” e a “ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador” ( $p=0,009$  e  $p=0,001$ , respetivamente, Teste do Qui-Quadrado). Os graus de relevância atribuídos a estas duas variáveis estão representados na Figura 14.

Em relação à “falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica”, observa-se que é mais provável a atribuição dos graus de pouco relevante, relevante ou extremamente relevante pelos promotores e CROs, enquanto as equipas de investigação atribuem muita relevância (Figura 14 (A)), visto que neste grau se encontram resíduos positivos, ou seja, observam-se mais respostas do que era esperado com base na classificação realizada pelo outro grupo (dados não apresentados). No segundo desafio identificado, a “ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de

iniciativa do investigador”, verifica-se que a indústria farmacêutica atribuiu menos relevância do que aquela atribuída pelas equipas (Figura 14 (B)).

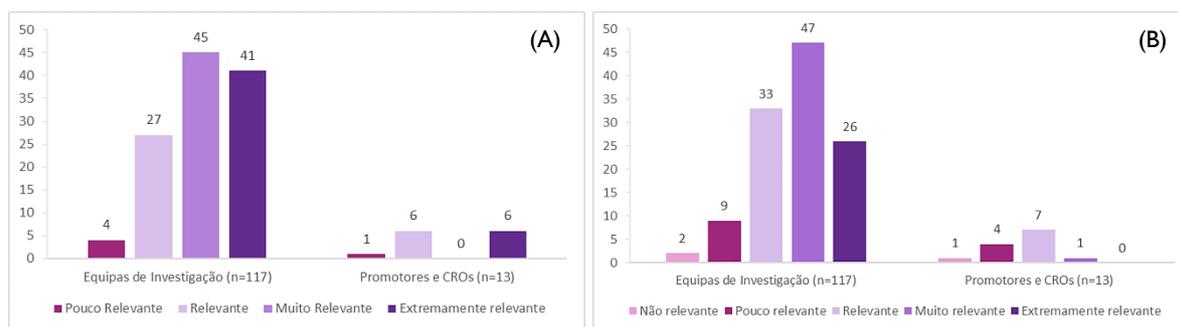


Figura 14 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à “falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica” (A) e à “ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador” (B), pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p < 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Na Tabela 8 estão referidos os desafios e constrangimentos, por ordem decrescente de relevância, destacados pelos dois grupos. Com elevados graus de relevância atribuídos, são destacados os extensos prazos de aprovação de ensaios clínicos, resultantes do baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações, associado à falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica e, ainda, a reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais. Contrariamente, a falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa e a existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos são aspetos menos valorizados, não constituindo obstáculos marcantes.

Tabela 8 – Desafios e constrangimentos identificados na atividade de ensaios clínicos em Portugal, por ordem decrescente de relevância, de acordo com as equipas de investigação, promotores e CROs.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Extensos prazos de aprovação de ensaios clínicos;	1. Extensos prazos de aprovação de ensaios clínicos;
2. Reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais;	2. Falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica;
3. Falta de unidades de saúde orientadas para a investigação clínica;	3. Baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações hospitalares;
4. Baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações hospitalares;	4. Reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais
5. Ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador;	5. Remuneração inadequada dos membros da equipa de investigação / Formação académica em investigação clínica insuficiente;
6. Remuneração inadequada dos membros da equipa de investigação;	6. Falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa;
7. Formação académica em investigação clínica insuficiente;	7. Existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos;
8. Falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa;	8. Ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador.
9. Existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos.	

### 3. Recursos Humanos

Relativamente à formação de equipas de excelência e, em particular, às barreiras existentes à sua constituição, verifica-se que a classificação realizada pelas duas amostras é um pouco distinta, visível através da hierarquização dos fatores constante na Tabela 9 e das diferenças estatisticamente significativas identificadas na distribuição da relevância em relação à “falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo”, representada na Figura 15 ( $p=0,044$ , Teste do Qui-Quadrado). Nesta variável é observável uma maior atribuição de extrema relevância pela indústria farmacêutica relativamente à expectável (dados não apresentados), comparativamente àquela atribuída pelas equipas de investigação.

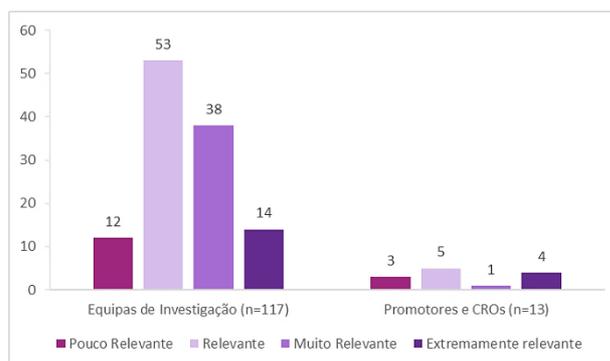


Figura 15 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à “falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo”, pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p<0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Das barreiras à formação de equipas de excelência, às quais foram atribuídos graus de relevância mais elevados, destacam-se a ausência de um coordenador de ensaios clínicos qualificado, a indisponibilidade de recursos humanos com formação adequada e consequente incumprimento das GCP, legislação aplicável e protocolo do estudo.

Tabela 9 – Barreiras existentes na formação de equipas de investigação de excelência, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das próprias equipas de investigação e da indústria farmacêutica.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de disponibilidade dos recursos humanos para a investigação clínica;</li> <li>2. Ausência de um coordenador de ensaios clínicos com treino e competências adequadas;</li> <li>3. Falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo / Fraca adesão (<i>compliance</i>) com as Boas Práticas Clínicas, legislação aplicável e protocolo do ensaio clínico;</li> <li>4. Falta de comunicação e cooperação entre os membros da equipa envolvidos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausência de um coordenador de ensaios clínicos com treino e competências adequadas;</li> <li>2. Falta de disponibilidade dos recursos humanos para a investigação clínica;</li> <li>3. Fraca adesão (<i>compliance</i>) com as Boas Práticas Clínicas, legislação aplicável e protocolo do ensaio clínico;</li> <li>4. Falta de comunicação e cooperação entre os membros da equipa envolvidos;</li> <li>5. Falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo.</li> </ol>

Sendo o investigador principal um elemento-chave no desempenho de sucesso de ensaios clínicos, diversos aspetos são considerados aquando da sua seleção. É destacado o seu interesse, compromisso e disponibilidade, tal como o sucesso no recrutamento em ensaios clínicos anteriores, possibilitando o cumprimento dos prazos de recrutamento estabelecidos pelos promotores. O histórico de publicações e a capacidade de liderança são aspetos menos influentes na sua seleção, em concordância com a Tabela 10, que apresenta uma ordenação decrescente dos aspetos determinantes para a escolha de um investigador principal, de acordo com os promotores e CROs inquiridas.

Tabela 10 – Aspetos que promovem a escolha de um profissional como investigador principal de novos ensaios clínicos, de acordo com a indústria farmacêutica.

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interesse, compromisso e disponibilidade;</li> <li>2. Elevado desempenho no recrutamento em ensaios clínicos anteriores;</li> <li>3. Experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo;</li> <li>4. Capacidade de liderança;</li> <li>5. Histórico de publicações científicas.</li> </ol>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Na Tabela II estão identificados os formatos de formação das equipas de investigação, por ordem decrescente da sua adequação e relevância, segundo a classificação realizada pelos membros de equipas de investigação inquiridos. É possível confirmar que o treino presencial é considerado o mais proveitoso e eficaz na formação das equipas, contrastando com o recurso a videoconferências, identificado como método pouco eficiente.

Tabela II – Adequação e relevância dos meios de formação das equipas de investigação.

1. Treino presencial (*face-to-face*);
2. Plataformas de aprendizagem *online*;
3. Autoaprendizagem;
4. Videoconferências.

#### 4. Recrutamento de Participantes

Relativamente à identificação de constrangimentos ao recrutamento de participantes em ensaios clínicos nacionais, observam-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos nas respostas obtidas quanto à “existência de ensaios clínicos competitivos” ( $p=0,021$ , Teste do Qui-Quadrado). Analisando a distribuição dos graus de relevância atribuídos por cada grupo, constatou-se que a indústria farmacêutica atribuiu muita relevância, comparativamente com as equipas de investigação, cuja distribuição das respostas pende para pouca relevância.

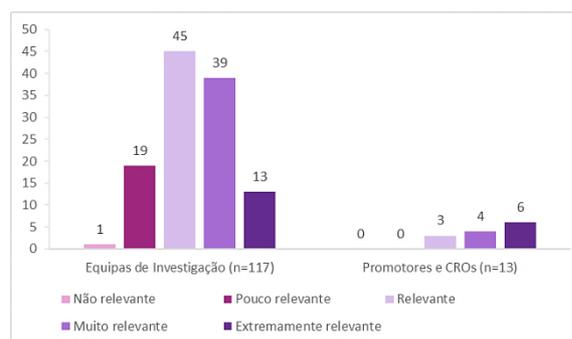


Figura 16 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à “existência de ensaios clínicos competitivos”, pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p<0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

De acordo com a Tabela 12 é reconhecida pelos dois grupos o grande impacto que a comunicação entre os elementos das equipas apresenta para o recrutamento eficaz e facilitado de participantes. Pelos profissionais é destacada também a inexistência de bases de

dados com possíveis participantes elegíveis, , ao contrário das empresas farmacêuticas que salientam a dificuldade no recrutamento existente entre ensaios competitivos, desconsiderando o benefício das bases de dados de participantes.

Tabela 12 – Constrangimentos associados ao recrutamento de participantes, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

<b>Equipas de Investigação</b>	<b>Promotores e CROs</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausência de bases de dados com possíveis participantes elegíveis;</li> <li>2. Falta de partilha de informação entre os membros da equipa de investigação, dificultando a identificação de possíveis participantes;</li> <li>3. Valor desadequado definido pelo investigador principal para o número de participantes a recrutar;</li> <li>4. Existência de ensaios clínicos competitivos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de partilha de informação entre os membros da equipa de investigação, dificultando a identificação de possíveis participantes;</li> <li>2. Existência de ensaios clínicos competitivos;</li> <li>3. Valor desadequado definido pelo investigador principal para o número de participantes a recrutar;</li> <li>4. Ausência de bases de dados com possíveis participantes elegíveis.</li> </ol>

Foram também identificados pela indústria farmacêutica aspetos que podem sugerir falhas no recrutamento da amostra de participantes estabelecida, com destaque para o impacto da falta de empenho das equipas, da pobre contribuição dos promotores e CROs no sucesso deste processo e da fraca adesão ao protocolo do estudo, estando os restantes aspetos referidos na tabela seguinte.

Tabela 13 – Aspetos indicativos de possíveis incumprimentos das metas de recrutamento de participantes identificados pela indústria farmacêutica.

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de compromisso da equipa de investigação;</li> <li>2. Ausência de resposta ou resposta tardia a solicitações do promotor/monitor;</li> <li>3. Problemas na implementação do protocolo de estudo;</li> <li>4. Falta de experiência em investigação clínica, por parte da equipa de investigação;</li> <li>5. Baixo desempenho no recrutamento em ensaios anteriores;</li> <li>6. Valor desadequado definido pelo investigador principal para o número de participantes a recrutar.</li> </ol>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Relativamente aos participantes, verifica-se que são ponderados diversos aspetos aquando da sua decisão de participar ou não em ensaios clínicos, nomeadamente os possíveis benefícios ou constrangimentos associados. De acordo com a perceção de ambos os grupos, a opção de um participante fazer parte de um ensaio, em particular de ensaios de fase II e III, está relacionada com os benefícios que poderão advir para a sua saúde e com o acompanhamento médico mais próximo, opondo-se às contrapartidas financeiras, menos

relevantes, tal como indicado na Tabela 14. Nesta questão não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição das relevâncias atribuídas pelos dois grupos ( $p > 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 14 – Motivações dos participantes de ensaios clínicos que aceitam participar, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

<b>Equipas de Investigação</b>	<b>Promotores e CROs</b>
1. No caso de ensaios com participantes com a patologia em estudo, melhorar o seu estado de saúde;	1. No caso de ensaios com participantes com a patologia em estudo, melhorar o seu estado de saúde;
2. Possibilidade de usufruir de um tratamento inovador;	2. Receber um melhor e mais cuidado acompanhamento médico;
3. Receber um melhor e mais cuidado acompanhamento médico;	3. Possibilidade de usufruir de um tratamento inovador;
4. Reembolso de despesas derivadas da sua participação (quando aplicável);	4. Contribuir para o avanço da ciência e para o desenvolvimento de um tratamento eficaz da patologia em estudo / Reembolso de despesas derivadas da sua participação (quando aplicável);
5. Contribuir para o avanço da ciência e para o desenvolvimento de um tratamento eficaz da patologia em estudo;	5. Vantagens financeiras ou associadas à facilitação no acesso a serviços médicos.
6. Vantagens financeiras ou associadas à facilitação no acesso a serviços médicos.	

Foram apresentados aos dois grupos de inquiridos alguns dos impedimentos identificados pela população, quanto à possibilidade de fazer parte de um ensaio clínico. A Tabela 15 sumaria o grau de relevância atribuído aos principais obstáculos à participação, concordando ambos os grupos que a disponibilidade de tempo requerida representa um dos obstáculos mais fortes, sendo evidente igualmente o impacto da pobre literacia da população sobre investigação clínica e dos riscos associados à sua participação. Neste tópico não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição das classificações realizadas por cada amostra ( $p > 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 15 – Aspectos que dificultam a participação em ensaios clínicos, do ponto de vista dos participantes, por ordem decrescente de relevância e de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

<b>Equipas de Investigação</b>	<b>Promotores e CROs</b>
1. Indisponibilidade para a duração do estudo ou calendarização das visitas;	1. Indisponibilidade para a duração do estudo ou calendarização das visitas;
2. Literacia em relação a ensaios clínicos;	2. Riscos associados à sua participação;
3. Riscos associados à sua participação;	3. Literacia em relação a ensaios clínicos;
4. Distância e tempo de deslocação até ao centro de ensaios clínicos;	4. Distância e tempo de deslocação até ao centro de ensaios clínicos;
5. Despesas associadas à deslocação.	5. Despesas associadas à deslocação.

De forma a colmatar alguns dos impedimentos identificados anteriormente, a abordagem dos participantes é um aspeto a otimizar com vista ao seu recrutamento. Destaca-se o impacto positivo da explicação dos procedimentos do ensaio clínico e esclarecimento das suas dúvidas e do agendamento facilitado de visitas. Contrariamente, aspetos como a localização dos centros ou a realização dos procedimentos em instalações distintas são desvalorizados pelos inquiridos. Analisando-se a distribuição dos graus de relevância atribuídos por cada amostra aos diferentes cuidados a considerar, verifica-se que não existem diferenças estatisticamente significativas, sendo a classificação de ambos os grupos semelhante ( $p > 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 16 – Cuidados para a satisfação dos participantes em ensaios clínicos, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

<b>Equipas de Investigação</b>	<b>Promotores e CROs</b>
1. Simpatia e disponibilidade da equipa que o acompanha;	1. Explicação dos procedimentos do ensaio clínico e esclarecimento de dúvidas;
2. Agendamento facilitado de visitas / explicação dos procedimentos do ensaio clínico e esclarecimento de dúvidas;	2. Agendamento facilitado de visitas;
3. Respeito pela sua confidencialidade;	3. Duração adequada dos procedimentos;
4. Localização acessível;	4. Simpatia e disponibilidade da equipa que o acompanha;
5. Duração adequada dos procedimentos;	5. Respeito pela sua confidencialidade;
6. Atendimento segregado em instalações ou em horários diferentes.	6. Localização acessível;
	7. Atendimento segregado em instalações ou em horários diferentes.

## **5. Equipamentos e Instalações**

A existência de instalações e equipamentos requeridos para a condução de ensaios clínicos foi outro domínio abordado pelos questionários. Analisando-se novamente a distribuição dos graus de relevância atribuídos às diversas dificuldades encontradas na adequação das instalações e equipamentos, verifica-se que existem diferenças estatísticas significativas no grau de relevância atribuída pelos dois grupos apenas quanto à existência de “instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas” ( $p = 0,048$ , Teste do Qui-Quadrado). De facto, observa-se alguma disparidade nas respostas da indústria farmacêutica, as quais atribuem ou apenas relevância ou extrema relevância, comparativamente com as respostas das equipas de investigação que se enquadram principalmente em muito relevante.

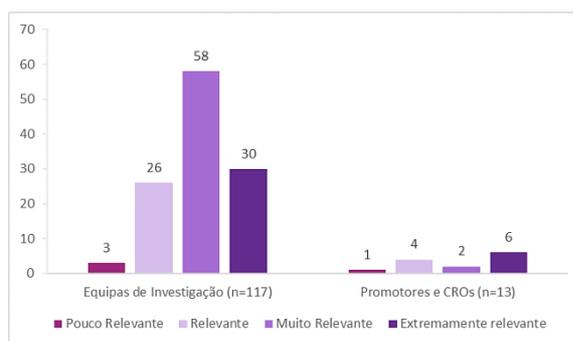


Figura 17 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à existência de “instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas”, pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p < 0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Na Tabela seguinte estão dispostos os diversos obstáculos identificados, sendo salientada por ambas as amostras a importância da existência de instalações de farmácia e laboratório adequados. As equipas de investigação priorizam também a falta de espaços dedicados a outras atividades, como o armazenamento de documentação e instalação das equipas, sendo a escassez de equipamento médico adequado um dos aspetos mais significativos para a indústria farmacêutica. Contrariamente, são desvalorizadas a limpeza e organização das instalações, a correta separação do lixo produzido ou a inexistência de locais próprios onde os participantes possam aguardar.

Tabela 17 – Dificuldades na condução de ensaios clínicos associadas às instalações e equipamentos, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
1. Falta de espaços destinados ao armazenamento de documentação, instalação das equipas, entre outros;	1. Instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas;
2. Instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas;	2. Falta de equipamento médico adequado, incluindo sua manutenção regular e apropriada;
3. Inexistência de salas de trabalho para a realização de tarefas de apoio à investigação clínica, incluindo coordenação e monitorização;	3. Falta de espaços destinados ao armazenamento de documentação, instalação das equipas, entre outros;
4. Falta de equipamento médico adequado, incluindo sua manutenção regular e apropriada;	4. Inexistência de salas de trabalho para a realização de tarefas de apoio à investigação clínica, incluindo coordenação e monitorização;
5. Centro dependente de outras entidades/instituições para realizar procedimentos requeridos pelo protocolo;	5. Centro dependente de outras entidades/instituições para realizar procedimentos requeridos pelo protocolo;
6. Inexistência de instalações limpas, arrumadas e separação incorreta do lixo gerado;	6. Falta de salas de espera para os participantes;
7. Falta de salas de espera para os participantes.	7. Inexistência de instalações limpas, arrumadas e separação incorreta do lixo gerado.

## 6. Qualidade em Ensaio Clínicos

O último domínio abordado nos questionários foi a qualidade em ensaios clínicos, pretendendo-se a identificação dos fatores que têm destaque na preservação da qualidade em ensaios clínicos. De acordo com o Teste do Qui-Quadrado, observou-se a existência de diferenças estatisticamente significativas na classificação relativa à “adequada gestão e registo de eventos adversos” ( $p=0,031$ ). Analisando a distribuição dos graus de relevância atribuídos por cada grupo a esta questão, constata-se que a indústria farmacêutica considera extremamente relevante, enquanto as respostas das equipas de investigação, se enquadram maioritariamente nos graus relevante e muito relevante, identificando-se nestes graus resíduos positivos.

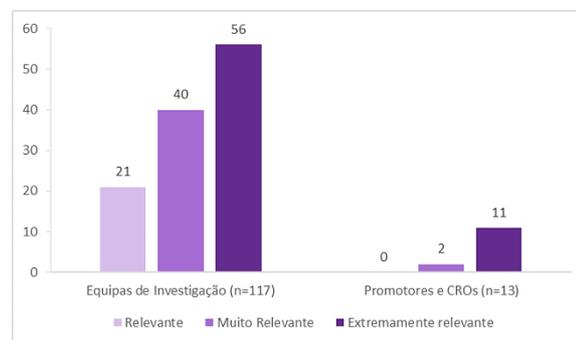


Figura 18 – Distribuição dos graus de relevância atribuídos à existência de “adequada gestão e registo de eventos adversos”, pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica ( $p<0,05$ , Teste do Qui-Quadrado).

Na Tabela 18 são ordenados por ordem decrescente de relevância, os diversos fatores que são priorizados pelas equipas de investigação e pela indústria farmacêutica, confirmando-se que a adequada gestão e reporte de eventos adversos é um requisito crucial para a qualidade dos ensaios, tal como as Boas Práticas de Documentação e o cumprimento do treino e formação das equipas.

Tabela 18 – Qualidade nos procedimentos relevantes na condução de ensaios clínicos, por ordem decrescente de relevância, de acordo com a visão das equipas e da indústria farmacêutica.

Equipas de Investigação	Promotores e CROs
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adequada gestão e registo de eventos adversos;</li> <li>2. Dossiês dos participantes organizados e mantidos de forma adequada;</li> <li>3. Cumprimento do treino mínimo requerido de todos os membros;</li> <li>4. Registo e reporte de dados de acordo com os Princípios ALCOA-C (atribuível, legível, contemporâneo, original, preciso, completo);</li> <li>5. Existência de procedimentos (SOPs) aplicáveis à investigação clínica;</li> <li>6. <i>Curriculum vitae</i> assinado e datado para todos os profissionais envolvidos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adequada gestão e registo de eventos adversos;</li> <li>2. Registo e reporte de dados de acordo com os Princípios ALCOA-C (atribuível, legível, contemporâneo, original, preciso, completo) / Cumprimento do treino mínimo requerido de todos os membros;</li> <li>3. Dossiês dos participantes organizados e mantidos de forma adequada;</li> <li>4. <i>Curriculum vitae</i> assinado e datado para todos os profissionais envolvidos;</li> <li>5. Existência de procedimentos (SOPs) aplicáveis à investigação clínica.</li> </ol>



## 5. DISCUSSÃO

Pretendeu-se realizar uma caracterização e análise da atividade de ensaios clínicos em Portugal e do potencial nacional no desenvolvimento de ensaios clínicos, através da perspetiva dos profissionais envolvidos. Com o desenvolvimento e implementação de questionários dirigidos aos promotores, às CROs e às equipas de investigação, foi possível a identificação de fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal, percebendo-se quais os aspetos que consideram mais relevantes para a seleção de Portugal e dos seus diversos centros.

Verificou-se que existem quatro fatores decisivos na seleção dos centros de ensaios clínicos portugueses, sendo estes a presença de uma equipa de investigação dedicada e qualificada, uma eficiente capacidade de recrutamento de participantes, a existência de instalações e equipamentos adequados e uma capacidade de registo e reporte de dados atempada. Em contraste, foi observado que na seleção dos centros a realização prévia de ensaios semelhantes e os custos associados à condução dos mesmos, não são os principais aspetos considerados, sendo que, em relação a este último, poderão surgir custos adicionais devido a atrasos administrativos ou ao fraco recrutamento de participantes.<sup>30</sup>

De forma semelhante, foram também identificados desafios ao desenvolvimento desta atividade a nível nacional. A desvalorização da investigação clínica pela gestão das instituições onde esta decorre e o reduzido reconhecimento desta atividade na carreira dos profissionais são dois dos principais obstáculos expostos pelos inquiridos. A investigação não é uma prioridade para muitas instituições, havendo em alguns casos, incapacidade para avaliar e aprovar projetos, o que resulta da orientação das unidades de saúde nacionais maioritariamente para a atividade assistencial. Esta desvalorização tem como consequência a extensão dos prazos de aprovação de novos projetos, que representa o maior desafio nacional reconhecido pelas duas amostras, revelando-se essencial a promoção da valorização da investigação clínica pelas administrações dessas instituições. As formalidades complexas e os atrasos associados são um entrave a esta atividade, confirmando a necessidade de harmonização dos requisitos de aprovação e organização de estruturas de suporte à investigação nas unidades de saúde, promovendo também a cooperação entre os diversos *stakeholders*.<sup>14</sup>

Adicionalmente, as equipas destacam também a falta de condições para o progresso da investigação de iniciativa dos investigadores, um fator que afeta a competitividade nacional, em particular pelo contributo que poderia trazer à constituição de equipas qualificadas e estabelecimento de centros de referência, um aspeto pouco valorizado pela

indústria. Neste sentido, é necessário um maior envolvimento das organizações nacionais que apoiam a investigação clínica, incluindo a PtCRIN e mesmo a ECRIN, a nível europeu, e a criação de infraestruturas de suporte para estes ensaios, que auxiliem na sua coordenação e apoiem os investigadores, promovendo desta forma a investigação clínica de alta qualidade.<sup>33</sup>

## Recursos humanos

Sendo o reduzido reconhecimento da investigação na carreira dos profissionais um dos obstáculos nacionais identificados, é possível constatar o seu impacto significativo pela falta de profissionais qualificados e dedicados nas equipas de investigação, influenciada negativamente também pelo excesso de trabalho na atividade assistencial e pelo reduzido investimento na qualificação das equipas, indicativos da fraca competitividade nacional.<sup>1</sup>

A existência de equipas de investigação de excelência é um dos fatores determinantes para a seleção dos centros nacionais e daí a relevância atribuída à existência de profissionais qualificados, interessados e comprometidos, sendo a sua melhor educação e formação, um dos aspetos que promove o desenvolvimento da investigação clínica europeia.<sup>29</sup> A sua experiência é um atributo valioso, mas não imperativo, visto que a inexperiência não é um fator de exclusão na seleção dos centros. Apesar de importante para alguns promotores e CROs, esta pode ser compensada através de uma maior ênfase na formação das equipas, um mais próximo acompanhamento destas ou a alocação adicional de recursos.<sup>37</sup>

Para a profissionalização destas equipas, a falta de comunicação e cooperação entre os membros constitui uma barreira de menor relevância, sob o ponto de vista das próprias equipas. Contudo, a contribuição do coordenador de ensaios clínicos é considerada fundamental por ambos os grupos inquiridos, pelo papel fundamental que tem na gestão da equipa.<sup>18</sup> De forma semelhante, na escolha do PI enquanto responsável pela equipa e representante do centro, a indústria farmacêutica destaca como relevante o seu interesse, compromisso, disponibilidade e o desempenho no recrutamento em ensaios anteriores, sendo o seu histórico de publicações um aspeto pouco valorizado, em concordância com outros estudos realizados.<sup>28</sup>

Assim, numa fase preliminar, será importante a criação de oportunidades de carreira dedicadas à investigação clínica, assim como a integração de disciplinas de investigação clínica nos cursos académicos, incentivando jovens estudantes a ingressar nesta área.<sup>33</sup> Numa fase posterior será importante a profissionalização das equipas de investigação através da

promoção da sua formação, de forma adaptada à função a desempenhar, aumentando o nível de desempenho nas atividades realizadas, e também a criação de incentivos para estas. Neste sentido, reservar espaços dedicados exclusivamente à investigação clínica nos horários de trabalho, investir na formação avançada das equipas ou rever a sua progressão profissional, representam importantes motivações e formas de “reconhecimento das suas qualificações no âmbito da investigação clínica”.<sup>34, 14</sup>

Por fim, ainda neste domínio, o questionário possibilitou a identificação do treino *face-to-face* como estratégia preferencial para os profissionais inquiridos. Com as formações presenciais, o formando beneficia com os conhecimentos transmitidos, incluindo experiência profissional e conselhos práticos. Outra possibilidade são as plataformas de aprendizagem *online*, um método menos apreciado pelas equipas, sendo este caracterizado pela sua conveniência, consistência e pela eficácia na retenção de conhecimentos, representando um formato que deverá ser interativo e complementado com métodos mais tradicionais.<sup>71</sup> A autoaprendizagem e videoconferências são meios mais desvalorizados pelos inquiridos, devendo considerar-se o aperfeiçoamento destes ou a opção pelos formatos anteriores.

## Recrutamento de participantes

O recrutamento de uma amostra de participantes adequada é considerado um fator de extrema importância para a indústria, verificando-se a existência de diversos constrangimentos, sendo distinguido, por ambas as amostras, a necessidade de colaboração entre os elementos das equipas para o sucesso dos ensaios. Adicionalmente, foi destacada pelas equipas a importância da presença de sistemas de informação em cada centro, incluindo bases de dados, que possibilitam a identificação simplificada de potenciais participantes e a centralização de informação dos diferentes centros presentes numa região.<sup>14</sup> A sua inexistência gera dificuldades na estimativa da população disponível para cada ensaio e conseqüentemente um baixo número de participantes.<sup>14</sup> Pela indústria farmacêutica, foi destacado o efeito negativo da existência de ensaios clínicos competitivos, sendo crucial uma análise dos ensaios *ongoing*, em especial quando estes apresentam critérios de elegibilidade semelhantes ou se existe uma baixa prevalência da patologia em estudo na população.<sup>72</sup> Ambas as amostras consideram a definição de um valor desadequado de participantes pelo PI uma adversidade pouco relevante, devendo neste sentido haver uma maior dedicação à realização de projeções mais precisas, com base em estimativas de ensaios semelhantes.<sup>28</sup>

Nesta sequência, existem aspetos reveladores da existência de dificuldades no recrutamento de participantes, sendo crucial o compromisso das equipas e a implementação do protocolo, pelo impacto significativo que a sua complexidade e que a fraca adesão ao mesmo apresenta. A indústria farmacêutica tem também uma grande importância no sucesso desta fase, através do apoio aos centros, da definição de períodos de recrutamento exequíveis, da definição de critérios de elegibilidade exequíveis e do incentivo aos profissionais.<sup>28</sup> Assim, torna-se importante o desenvolvimento de estratégias para aperfeiçoar as taxas de recrutamento nacionais, com um maior investimento na educação dos profissionais, na alocação de meios logísticos dedicados ao recrutamento e, novamente, na criação de estruturas de suporte aos ensaios clínicos. A promoção da cooperação entre os centros de ensaios clínicos nacionais e os diversos *stakeholders* envolvidos é também crucial, em particular para o desenvolvimento de práticas de referenciação de possíveis participantes.<sup>1</sup>

Neste seguimento e, em concordância com Anderson *et al.*<sup>38</sup>, para a otimização das taxas de recrutamento nacionais é importante uma maior consideração pelo envolvimento dos participantes, visto que paralelamente às motivações que incentivam a sua participação, existem também importantes barreiras. A disponibilidade de tempo requerida na participação é um dos principais impedimentos, provocada pela crescente complexidade dos procedimentos, sugerindo-se uma maior ponderação na aplicação de procedimentos invasivos e a restrição aos que criem trabalho adicional dispensável para os participantes e para o centro.<sup>41</sup> São também importantes impedimentos, os riscos associados à sua participação, incluindo a ocorrência de eventos adversos, e a pobre literacia da população portuguesa sobre investigação clínica. Assim, é necessário reforçar a literacia da sociedade sobre esta atividade, recorrendo a campanhas de informação e sensibilização, divulgando os seus benefícios para a sociedade e, em particular, para os doentes.<sup>1</sup>

Para além da importância atribuída à obtenção do Consentimento Informado e à existência de incentivos à sua participação, é atribuída uma grande importância a fatores relacionados com as equipas e seus centros, para a melhoria da satisfação dos participantes e otimização do recrutamento. Por ordem decrescente de relevância, quer promotores, quer equipas, mencionaram ser importante a explicação dos procedimentos a serem realizados, o esclarecimento de questões e a calendarização simplificada de visitas.

## Instalações e equipamentos

Instalações e equipamentos adequados foram igualmente considerados cruciais para a condução de ensaios clínicos. As instalações farmacêuticas e de laboratório foram consideradas muito relevantes para ambas as amostras, no cumprimento de todas as exigências estabelecidas pelo promotor.<sup>14</sup> As equipas de investigação inquiridas valorizaram principalmente a existência de espaços dedicados aos diversos procedimentos requeridos para a condução de ensaios clínicos, incluindo áreas de natureza administrativa (espaços de arquivo, espaços para a coordenação clínica e monitorização), visto que a sua condução compreende o acompanhamento clínico dos participantes, mas também a coordenação das equipas e supervisão da documentação gerada, requerendo estas atividades de espaços dedicados. A seleção de um centro pelos promotores e CROs é condicionada pela existência dos equipamentos necessários e, em particular, de equipamentos de ponta que cumpram as exigências legais e de qualidade, garantindo a prestação dos melhores cuidados médicos, não sendo também necessário o fornecimento de novos equipamentos por parte dos promotores.<sup>14</sup> Neste sentido, confirma-se que a existência de instalações, espaços e equipamentos apropriados, e a sua adequada conservação, tem um impacto significativo na seleção de centros de ensaios clínicos a nível nacional.

## Qualidade em ensaios clínicos

Por fim, os questionários elaborados permitiram confirmar a relevância atribuída, por ambas as amostras, ao cumprimento de todas as orientações, incluindo as GCP, o protocolo, e outras *guidelines* existentes, durante a condução de ensaios clínicos, contribuindo para a qualidade dos dados obtidos e para a proteção dos seus participantes.

Para ambas as amostras, a gestão e reporte de eventos adversos apresentam especial importância, sendo crucial o seu registo de acordo com as GDocP, o seu acompanhamento e a sua notificação atempada ao promotor, quando aplicável. As equipas de investigação destacaram ainda a relevância da criação e manutenção de registos clínicos adequados e organizados, possibilitando o acompanhamento do progresso clínico dos participantes. Por sua vez, a indústria farmacêutica realça a importância das GDocP, assegurando a credibilidade e exatidão dos resultados obtidos e a realização de formações periódicas, essenciais para a consistência dos procedimentos e alcançar elevados padrões de qualidade. Por outro lado, a existência de SOPs foi desvalorizada por ambas as amostras, possivelmente por ser uma prática pouco comum nos centros nacionais, sendo a gestão e garantia da qualidade responsabilidades primeiramente do promotor.<sup>15</sup>

A qualidade em ensaios clínicos é uma exigência fundamental, podendo ser otimizada recorrendo a uma monitorização mais próxima por parte dos promotores e CROs, a formações adicionais dirigidas às equipas, com particular dedicação à notificação de eventos adversos e seu seguimento, ou ainda recorrendo ao desenvolvimento de sistemas de qualidade pelos centros.<sup>51</sup>

## 6. CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos apresentam um impacto inquestionável a nível económico e social no nosso país, contribuindo para a melhoria da prestação de cuidados de saúde e para o acesso precoce a medicamentos inovadores. Atualmente as áreas da Oncologia, Neurologia e Doenças Raras encontram-se em franco crescimento, constituindo as grandes apostas por parte da indústria farmacêutica nacional.

Confirma-se que Portugal apresenta condições excecionais para a realização de ensaios clínicos, em especial pelos centros de ensaios clínicos de grande qualidade existentes, compostos por equipas de investigação qualificadas e competentes, com excelente capacidade de trabalho. No entanto, existe ainda um grande potencial de evolução nesta área e, face à crescente competitividade deste mercado, é necessário promover o investimento na qualificação e projeção dos centros de ensaios nacionais, de forma a captar o investimento da indústria farmacêutica para o nosso país.

A identificação dos fatores diferenciadores de centros de ensaios nacionais, de acordo com as equipas de investigação nacionais e com a indústria farmacêutica presente em Portugal, representa um ponto de partida para a capacitação dos centros. A reunião das suas perspetivas, identificando a relevância da qualificação e dedicação das equipas, da grande capacidade de recrutamento de participantes, da adequação das instalações e equipamentos presentes nos centros e da dedicação à qualidade de todos os procedimentos, é uma importante contribuição para a dinamização desta atividade.

Ao mesmo tempo, face à identificação dos diversos constrangimentos nacionais aos ensaios clínicos, torna-se fundamental priorizar a investigação clínica nacional e reforçar o investimento alocado a esta área. Um maior apoio por parte de infraestruturas de suporte aos ensaios clínicos presentes nos centros, uma maior dedicação à qualificação das equipas de investigação e a promoção da colaboração entre os centros e os diversos *stakeholders*, possibilitará a organização de centros de ensaios clínicos competitivos, tão importantes para a afirmação de Portugal como país de referência internacional nesta área e, dessa forma, contribuir para promover a recuperação e competitividade nacional.



## 7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- 1- PWC PORTUGAL - Ensaios clínicos em Portugal. Portugal: PwC Portugal, fevereiro 2019. [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC\\_APIFARMA\\_Relatorio\\_Ensaios\\_Clinicos\\_Fev2019.pdf](https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaios_Clinicos_Fev2019.pdf)
- 2- Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Aprova a lei da investigação clínica. Diário da República, 1ª série – N.º75. 2014:2450-2465.- [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei\\_mostra\\_articulado.php?nid=2089&tabela=leis&so\\_miolo=](http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=2089&tabela=leis&so_miolo=)
- 3- MINISTÉRIO DA SAÚDE - Relatório Anual de Acesso a Cuidados de Saúde nos Estabelecimentos do Serviço Nacional de Saúde e Entidades Convencionadas. 2018. [Acedido a 26 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2019/09/Relatorio\\_Acesso\\_2018-v.final\\_.pdf](https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2019/09/Relatorio_Acesso_2018-v.final_.pdf)
- 4- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION – ICH Topic E8 General Considerations for Clinical Trials. [Acedido a 28 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-8-general-considerations-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-8-general-considerations-clinical-trials-step-5_en.pdf)
- 5- LUPUS RESEARCH ALLIANCE - Phases of a Clinical Trial. 2021. [Acedido a 15 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://lupustrials.org/about-trials/phases-of-a-trial/>
- 6- KARLBERG, Johan PE; SPEERS, Marjorie A. - Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. Vol 70. (2010). [Acedido a 15 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://cdn.pfizer.com/pfizercom/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide.pdf](https://cdn.pfizer.com/pfizercom/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide.pdf)
- 7- BURT, Tal *et al.* - Phase 0/microdosing approaches: time for mainstream application in drug development? **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741784. 19:11 (2020) 801–818. doi: 10.1038/s41573-020-0080-x. [Acedido a 15 de outubro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360360/>
- 8- INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - Dia Internacional dos Ensaios Clínicos. (2014). [Acedido a ]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1539458/Dia+internacional+dos+ensaio+cl%C3%ADnicos/84c63b11-d117-4fcc-bdb3-0874b3cd3f9d>
- 9- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION – Integrated Addendum To ICH E6(R1): Guideline On The Investigation Of Bioequivalence. [Acedido a 12 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)
- 10- BLUECLINICAL - Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda. - Bioequivalence and Phase I Studies. [Acedido a 20 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.blueclinical.com/services/fase-i>
- 11- UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DE MATOSINHOS, EPE - “Early Phase Clinical Trials Unit” - [Acedido a 21 de março de 2021]. Disponível na Internet:

<http://www.ulsm.min-saude.pt/noticias/ulsm-cria-nova-unidade-de-ensaios-clinicos-precoces-em-voluntarios-doentes-early-phase-clinical-trials-unit/~>

12- YUAN, Jiacheng *et al.* - Seamless Phase IIa/IIb and Enhanced Dose Finding Adaptive Design. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**. 2016; 26(5): 912–923. doi:10.1080/10543406.2015.1094807. [Acedido a 16 de outubro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025390/>

13- WONG, Chi Heem; SIAH, Kien Wei; LO, Andrew W. - Estimation of clinical trial success rates and related parameters. **Biostatistics**. 20:2 (2019) 273–286. doi: 10.1093/biostatistics/kxx069. [Acedido a 12 de novembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://academic.oup.com/biostatistics/article/20/2/273/4817524>

14- PWC PORTUGAL E APIFARMA - Ensaios clínicos em Portugal. (2013). [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)

15- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION – Integrated Addendum To ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2). [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf)

16- INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – Apresentação [Em linha]. (2016). [Acedido a 23 outubro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>

17- CEIC - COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA - Missão. [Acedido a 11 de novembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ceic.pt/missao>

18- LUZ, Filipa - Ensaios Clínicos: Evolução Regulamentar. (2016) 3–59. [Acedido a 27 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios\\_de\\_Especialidade/Titulo\\_Especialidade/Especialidade\\_AR/Especialistas\\_Anteriores/2016/2016\\_Filipa\\_Augusto\\_Guerreiro\\_Quintela\\_da\\_Luz.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Filipa_Augusto_Guerreiro_Quintela_da_Luz.pdf)

19- SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE (SNS) - Agência de Investigação Clínica. (2018) [Acedido a 26 de junho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/02/15/agencia-de-investigacao-clinica/>

20- APIFARMA - ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA - Perspectiva holística sobre o valor dos medicamentos em Portugal. (2018). [Acedido a 29 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2020/10/Estudo\\_Valor\\_Medicamento\\_Portugal\\_30.10.2018.pdf](https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2020/10/Estudo_Valor_Medicamento_Portugal_30.10.2018.pdf)

21- DJURISIC, Snezana *et al.* - Barriers to the conduct of randomised clinical trials within all disease areas. **Trials**. 18:1 (2017) 1–10. doi: 10.1186/s13063-017-2099-9. [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539637/>

22- ECRIN - European Clinical Research Infrastructure Network. Infrastructure Development Projects. [Acedido a 5 de dezembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://ecrin.org/activities/projects>

- 23- PtCRIN - Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica. About PtCRIN: Vision, Mission & Objectives. [Acedido a 6 de dezembro de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.ptcrin.pt/pl8-vision-mission-objectives-pt>
- 24- HURTADO-CHONG, Anahí *et al.* - Improving site selection in clinical studies: A standardised, objective, multistep method and first experience results. **BMJ Open.** 7:7 (2017). doi: 10.1136/bmjopen-2016-014796. Acedido a 13 de dezembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734283/>
- 25- ROCHE FARMACÊUTICA QUÍMICA, Lda. - Questionário de exequibilidade (*Feasibility*) no país ou no centro. (2020) [Acedido a 15 de janeiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.corporate.roche.pt/pt/inovacao-e-desenvolvimento0/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-profissionais-de-saude/responsabilidades-dos-investigadores/questionario-de-exequibilidade--feasibility--no-pais-ou-no-centr.htm.html>
- 26- THE OHIO STATE UNIVERSITY - Site Monitor Visits | CCTS. [Acedido a 20 de janeiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://ccts.osu.edu/content/site-monitor-visits>
- 27- Decreto-Lei 102/2007. Diário da República n.º 65/2007, 1ª série – N.º75. 2014:2450-2465 [Acedido a 15 de janeiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/520207/details/maximized>
- 28- DOMBERNOWSKY, Tilde *et al.* - Criteria for site selection in industry-sponsored clinical trials: A survey among decision-makers in biopharmaceutical companies and clinical research organizations. **Trials.** (2019) 1–12. doi: 10.1186/s13063-019-3790-9. [Acedido a 17 de outubro de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.researchgate.net/publication/337910047\\_Criteria\\_for\\_site\\_selection\\_in\\_industry-sponsored\\_clinical\\_trials\\_a\\_survey\\_among\\_decision-makers\\_in\\_biopharmaceutical\\_companies\\_and\\_clinical\\_research\\_organizations](https://www.researchgate.net/publication/337910047_Criteria_for_site_selection_in_industry-sponsored_clinical_trials_a_survey_among_decision-makers_in_biopharmaceutical_companies_and_clinical_research_organizations)
- 29- DOMBERNOWSKY, Tilde *et al.* - Clinical trial allocation in multinational pharmaceutical companies – a qualitative study on influential factors. **Pharmacology Research & Perspectives.** (2017) 317. doi: 10.1002/prp2.317. [Acedido a 16 de outubro de 2020]. Disponível na Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603635/>
- 30- GEHRING, Marta *et al.* - Factors influencing clinical trial site selection in Europe: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). **BMJ Open.** (2013). doi: 10.1136/bmjopen-2013-002957. [Acedido a 18 de outubro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831096/>
- 31- BECHTEL, Jimmy *et al.* - Improving the quality conduct and efficiency of clinical trials with training: Recommendations for preparedness and qualification of investigators and delegates. **Contemporary Clinical Trials.** (2020). doi: 10.1016/j.cct.2019.105918. [Acedido a 3 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31881391/>
- 32- CANTER, Christina M.; LEWIS, Kadriye O. - Training Clinical Trial Teams: Current Training Practices and Educational Needs of Clinical Research Personnel. (2014) 25–30. [Acedido a 7 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.researchgate.net/publication/260799333\\_Training\\_Clinical\\_Trial\\_Teams\\_Current\\_Training\\_Practices\\_and\\_Educational\\_Needs\\_of\\_Clinical\\_Research\\_Personnel](https://www.researchgate.net/publication/260799333_Training_Clinical_Trial_Teams_Current_Training_Practices_and_Educational_Needs_of_Clinical_Research_Personnel)

- 33- MAGNIN, A. *et al.* - European survey on national training activities in clinical research. *Trials*. (2019) 1–9. doi: 10.1186/s13063-019-3702-z. [Acedido a 9 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3702-z>
- 34- BOEYNAEMS, Jean-Marie *et al.* - A European approach to clinical investigator training. **Frontiers in Pharmacology**. (2013). doi: 10.3389/fphar.2013.00112. [Acedido a 11 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3766792/>
- 35- ARANGO, Jaime *et al.* - Good clinical practice training: Identifying key elements and strategies for increasing training efficiency. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**. (2016). 50:4 480–486. [Acedido a 8 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390628/>
- 36- TREWEEK, Shaun *et al.* - Methods to improve recruitment to randomised controlled trials: Cochrane systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**. (2013). 3:2. [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/3/2/e002360.full.pdf?with-ds=yes>
- 37- SULLIVAN, Jean - Subject Recruitment and Retention: Barriers to Success. *Applied Clinical Trials*. (2004). [Acedido a 3 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/subject-recruitment-and-retention-barriers-success>
- 38- ANDERSON, Annick; BORFITZ, Deborah; GETZ, Kenneth - Global Public Attitudes about Clinical Research and Patient Experiences with Clinical Trials. **JAMA Network Open**. 1:6 (2018). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2969. [Acedido a 5 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324429/>
- 39- CENTER FOR INFORMATION AND STUDY ON CLINICAL RESEARCH PARTICIPATION (CISCRP) – 2019 Perceptions & Insights - Deciding to Participate. (2019). [Acedido a 10 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ciscrp.org/wp-content/uploads/2019/12/Deciding-to-Participate-04DEC-1.pdf>
- 40- CENTER FOR INFORMATION AND STUDY ON CLINICAL RESEARCH PARTICIPATION (CISCRP) – 2019 Perceptions & Insights - Participation Experience. (2019). [Acedido a 10 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ciscrp.org/wp-content/uploads/2019/12/Participation-Experiences-04DEC-1.pdf>
- 41- CT:IQ - Clinical Trial Site Recruitment Guide. (2020). [Acedido a 12 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://ctiq.com.au/wp-content/uploads/Clinical-Trial-Site-Recruitment-Guide-August-2020-V1.1.pdf>
- 42- CEIC - COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA - Considerações CEIC sobre a Divulgação de Ensaios Clínicos: Princípios Orientadores. (2019). [Acedido a 16 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Considera%C3%A7%C3%B5es+CEIC+sobre+a+Divulga%C3%A7%C3%A3o+de+Ensaios+Cl%C3%ADnicos+3Ago+2019/b1059cce-f785-4df6-a418-088e4670d554>

- 43- RAJADHYAKSHA, Viraj - Conducting feasibilities in clinical trials: an investment to ensure a good study. **Perspectives in clinical research**. (2010). 106–9. [Acedido a 2 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146075/>
- 44- MEDICAL EQUIPMENT SUPPLIER AND MAINTENANCE FOR CLINICAL TRIALS (MESM) - A review of clinical trial equipment guidance. (2017). [Acedido a 4 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.mesm.com/media/1360/a-review-of-clinical-trial-equipment-guidance.pdf>
- 45- AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples. (2012). [Acedido a 6 de abril de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-laboratories-perform-analysis-evaluation-clinical-trial-samples\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-laboratories-perform-analysis-evaluation-clinical-trial-samples_en.pdf)
- 46- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). (2009). [Acedido a 9 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>
- 47- SLOBODIAN, Peter *et al.* - Standard of practice in clinical trials for pharmacy services. (2019). [Acedido a 12 de abril de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.shpa.org.au/sites/default/files/uploaded-content/field\\_f\\_content\\_file/2019.08.20\\_second\\_draft\\_clin\\_trials\\_sop\\_for\\_consultation.pdf](https://www.shpa.org.au/sites/default/files/uploaded-content/field_f_content_file/2019.08.20_second_draft_clin_trials_sop_for_consultation.pdf)
- 48- DANESHFAR HAMRAH, Sanaz - Pharmacy Guidelines & Instructions for DAIT Clinical Trials & Networks. (2016). [Acedido a 13 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/pharmacy.pdf>
- 49- LIFEPRONOW - Difference between the Central lab and local lab in clinical research - (2020). [Acedido a 16 de abril de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.lifepronow.com/2020/05/28/difference-between-the-central-lab-and-local-lab-in-clinical-research/#What\\_is\\_the\\_central\\_lab\\_in\\_clinical\\_research](https://www.lifepronow.com/2020/05/28/difference-between-the-central-lab-and-local-lab-in-clinical-research/#What_is_the_central_lab_in_clinical_research)
- 50- EZZELLE, J. *et al.* - Guidelines on good clinical laboratory practice: Bridging operations between research and clinical research laboratories. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. (2008). 18–29. doi: 10.1016/j.jpba.2007.10.010. [Acedido a 18 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037599/>
- 51- BHATT, Arun - Quality of clinical trials: A moving target. **Perspectives in Clinical Research**. 2:4 (2011) 124. doi: 10.4103/2229-3485.86880. [Acedido a 2 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227329/>
- 52- GCP INSPECTORS WORKING GROUP - Annual report of the Good Clinical Practice Inspectors Working Group 2016. [Acedido a 4 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/2017/08/08-25-17-GCP2017.pdf?1519747669>
- 53- BARGAJE, Chitra - Good documentation practice in clinical research. **Perspectives in Clinical Research**. 2:2 (2011) 59. doi: 10.4103/2229-3485.80368. [Acedido a 7 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3121265/>

- 54- BART, Thomas - Comparison of Electronic Data Capture with Paper Data Collection – Is There Really an Advantage? **Business Briefing: Pharmatech**. 2003. [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na Internet: [http://www.dreamslab.it/media/docs/eclinica\[1\].pdf](http://www.dreamslab.it/media/docs/eclinica[1].pdf)
- 55- BELLARY, Shantala; KRISHNANKUTTY, Binny; LATHA, M.S. - Basics of case report form designing in clinical research. **Perspectives in Clinical Research**. 5:4 (2014) 159. doi: 10.4103/2229-3485.140555. [Acedido a 11 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170533/>
- 56- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Handbook For Good Clinical Research Practice (GCP). 2005. [Acedido a 06 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- 57- GRASSANO, Nicola *et al.* - The 2020 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, EUR 30519 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2020, ISBN 978-92-76-27418-6, doi:10.2760/203793, JRC123317. [Acedido a 25 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://iri.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2020-12/EU%20RD%20Scoreboard%202020%20FINAL%20online.pdf>
- 58- PORDATA - Retrato de Portugal na Europa. 2020. [Acedido a 26 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <file:///C:/Users/User/Downloads/Retrato%20de%20Portugal%20na%20Europa%202020.pdf>
- 59- EUROPEAN UNION - The 2020 EU Industrial R&D Investment Scoreboard | IRI. 2020. [Acedido a 25 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://iri.jrc.ec.europa.eu/scoreboard/2020-eu-industrial-rd-investment-scoreboard>
- 60- PORDATA - Despesas em actividades de investigação e desenvolvimento (I&D) em % do PIB: por sector de execução. [Acedido a 26 de maio de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.pordata.pt/Europa/Despesas+em+actividades+de+investiga%C3%A7%C3%A3o+e+desenvolvimento+\(I+D\)+em+percentagem+do+PIB+por+sector+de+execu%C3%A7%C3%A3o-1674](https://www.pordata.pt/Europa/Despesas+em+actividades+de+investiga%C3%A7%C3%A3o+e+desenvolvimento+(I+D)+em+percentagem+do+PIB+por+sector+de+execu%C3%A7%C3%A3o-1674)
- 61- EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS (EFPIA) - The Pharmaceutical Industry in Figures. 2019. [Acedido a 25 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.efpia.eu/media/413006/the-pharmaceutical-industry-in-figures.pdf>
- 62- MIKULIC, Matej - Pharmaceutical R&D investment allocation by function 2018 | Statista. 2020. [Acedido a 27 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.statista.com/statistics/315957/pharmaceutical-research-and-development-investment-allocation-by-function/>
- 63- CEIC - COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA - Indicadores CEIC - Dados Estatísticos Globais dos anos de 2006 a 2020. [Acedido a 27 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ceic.pt/web/ceic/indicadores-ceic>
- 64- INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo INFARMED, I.P. - Evolução anual 2005 a 2020. (2020). [Acedido a 27 de setembro de 2020]. Disponível na Internet:

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>

65- BlueClinical - Ensaios Clínicos / Clinical Trials. [Acedido a 28 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.blueclinical.com/about-us>

66- PHARMA INTELLIGENCE - Pharma R&D Annual Review 2021. [Acedido a 28 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/pharma-randd-annual-review-2021>

67- MADEIRA, C. *et al.* - Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN). **Contemporary Clinical Trials Communications**. (2016). doi: 10.1016/j.conctc.2016.08.002. [Acedido a 29 de maio de 2021]. Disponível na Internet: [http://www.ptcrin.pt/files/2016\\_PtCRIN%26ECRIN\\_CONCTC.pdf?d=4pbl-14](http://www.ptcrin.pt/files/2016_PtCRIN%26ECRIN_CONCTC.pdf?d=4pbl-14)

68- AICIB – AGÊNCIA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA - CIC - Centros De Investigação Clínicos. [Acedido a 28 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://aicib.pt/estruturas-de-investigacao/cic-centros-de-investigacao-clinicos/>

69- PtCRIN - PORTUGUESE CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE - Members – PTCRIN. [Acedido a 29 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.ptcrin.pt/p20-members-pt>

70- HEALTH CLUSTER PORTUGAL - About TRIS-HCP. [Acedido a 29 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <http://healthportugal.com/tris-hcp>

71- MCCRORIE, Daniela *et al.* - Enhanced Site Training, Resources, and Communication. 2016. [Acedido a 21 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/enhanced-site-training-resources-and-communication?pageID=2>

72- HARPER, Beth D.; ZUCKERMAN, David - Critical Success Factors for Planning for Site Selection and Patient Recruitment Planning. **BioExecutive International**. 2006. [Acedido a 23 de março de 2021]. Disponível na Internet: <http://nimict.com/wp-content/uploads/2014/04/Final-Site-Selection-and-Recruitment-Planning-Article.pdf>



## 8. ANEXOS

Questionário “Fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal”, versão dirigida a promotores e Organizações de Investigação Contratadas (CROs).

### Fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal

No âmbito da elaboração da Tese do Mestrado em Farmacologia Aplicada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, encontro-me a desenvolver um questionário relativo aos “Fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal”. Para tal, solicito a sua colaboração através do preenchimento de um questionário, representando a entidade na qual exerce funções. É importante que o leia atentamente e responda a todas as questões, sendo que os dados recolhidos são mantidos no anonimato e serão apenas utilizados para o fim referido.

**\*Obrigatório**

Consentimento: \*

*Marque todas que se aplicam.*

Ao marcar este campo autorizo que os dados recolhidos neste questionário sejam analisados.

1. Nome da entidade: \*

---

2. Áreas terapêuticas de estudo mais relevantes: \*

---

---

---

---

3. Fases de ensaios clínicos nas quais intervêm: \*

---

---

---

---

## GERAL

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

### 1. Fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Grande capacidade de recrutamento de participantes	<input type="radio"/>				
b) Existência de bases de dados que permitam uma identificação rápida de potenciais participantes	<input type="radio"/>				
c) Baixos custos associados à condução do ensaio clínico	<input type="radio"/>				
d) Rapidez na aprovação do projeto por parte da administração hospitalar	<input type="radio"/>				
e) Competência e experiência da equipa de investigação	<input type="radio"/>				
f) Interesse, compromisso e disponibilidade da equipa de investigação	<input type="radio"/>				
g) Capacidade de registo, reporte de dados atempada e resolução de queries	<input type="radio"/>				
h) Equipamentos e instalações adequados para a condução de ensaios clínicos	<input type="radio"/>				
i) Histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes	<input type="radio"/>				
j) Presença de um Investigador Principal com experiência e formação em investigação clínica	<input type="radio"/>				

2. Desafios e constrangimentos identificados na atividade de ensaios clínicos em Portugal: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos	<input type="radio"/>				
b) Falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa	<input type="radio"/>				
c) Baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações hospitalares	<input type="radio"/>				
d) Extensos prazos de aprovação de ensaios clínicos	<input type="radio"/>				
e) Reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais	<input type="radio"/>				
f) Falta de Unidades de saúde orientadas para a investigação clínica	<input type="radio"/>				
g) Formação académica em investigação clínica insuficiente	<input type="radio"/>				
h) Ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador	<input type="radio"/>				
i) Remuneração inadequada dos membros da equipa de investigação	<input type="radio"/>				

**RECURSOS  
HUMANOS**

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

**3. Barreiras existentes na formação de equipas de investigação de excelência: \***

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Falta de comunicação e cooperação entre os membros da equipa envolvidos	<input type="radio"/>				
b) Falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo	<input type="radio"/>				
c) Falta de disponibilidade dos recursos humanos para a investigação clínica	<input type="radio"/>				
d) Fraca adesão (compliance) com as Boas Práticas Clínicas, legislação aplicável e protocolo do ensaio clínico	<input type="radio"/>				
e) Ausência de um coordenador de ensaios clínicos com treino e competências adequadas	<input type="radio"/>				

**4. Aspetos que promovem a escolha de um profissional como Investigador Principal de novos ensaios clínicos:**

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo	<input type="radio"/>				
b) Interesse, compromisso e disponibilidade	<input type="radio"/>				
c) Elevado desempenho no recrutamento em ensaios clínicos anteriores	<input type="radio"/>				
d) Histórico de publicações científicas	<input type="radio"/>				
e) Capacidade de liderança	<input type="radio"/>				

## PROCEDIMENTOS CLÍNICOS

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

### 5. Procedimentos relevantes na condução de ensaios clínicos: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Dossiês dos participantes organizados e mantidos de forma adequada	<input type="radio"/>				
b) Cumprimento do treino mínimo requisitado de todos os membros	<input type="radio"/>				
c) Curriculum vitae assinado e datado para todos os profissionais envolvidos	<input type="radio"/>				
d) Registo e reporte de dados de acordo com os Princípios ALCOA-C (atribuível, legível, contemporâneo, original, preciso, completo)	<input type="radio"/>				
e) Adequada gestão e registo de eventos adversos	<input type="radio"/>				
f) Existência de SOPs (procedimentos) aplicáveis à investigação clínica	<input type="radio"/>				

## INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

### 6. Dificuldades na condução de ensaios clínicos associadas às instalações e equipamentos: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Falta de equipamento médico adequado, incluindo sua manutenção regular e apropriada	<input type="radio"/>				
b) Falta de espaços destinados ao armazenamento de documentação, instalação das equipas, entre outros	<input type="radio"/>				
c) Instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas	<input type="radio"/>				
d) Inexistência de salas de trabalho para a realização de tarefas de apoio à investigação clínica, incluindo coordenação e monitorização	<input type="radio"/>				
e) Centro dependente de outras entidades/instituições para realizar todos os procedimentos requeridos pelo protocolo	<input type="radio"/>				
f) Instalações limpas, arrumadas e correta separação do lixo gerado	<input type="radio"/>				
g) Falta de salas de espera para os participantes	<input type="radio"/>				

**RECRUTAMENTO  
DE  
PARTICIPANTES**

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

**7. Constrangimentos associados ao recrutamento de participantes:**

*Marcar apenas uma oval por linha.*

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Ausência de bases de dados com possíveis participantes elegíveis	<input type="radio"/>				
b) Existência de ensaios clínicos competitivos (critérios de elegibilidade semelhantes, mesma indicação terapêutica ou períodos de recrutamento sobreponíveis)	<input type="radio"/>				
c) Valor desadequado definido pelo Investigador Principal para o número de participantes a recrutar	<input type="radio"/>				
d) Falta de partilha de informação entre os membros da equipa de investigação, dificultando a identificação de participantes	<input type="radio"/>				

8. Aspetos indicativos de possíveis incumprimentos das metas de recrutamento de participantes de um centro de ensaios clínicos:

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Baixo desempenho no recrutamento em ensaios anteriores	<input type="radio"/>				
b) Valor desadequado definido pelo Investigador Principal para o número de participantes a recrutar	<input type="radio"/>				
c) Problemas na implementação do protocolo de estudo	<input type="radio"/>				
d) Falta de compromisso da equipa de investigação	<input type="radio"/>				
e) Falta de experiência em investigação clínica, por parte da equipa de investigação	<input type="radio"/>				
f) Ausência de resposta ou resposta tardia a solicitações do promotor/monitor	<input type="radio"/>				

9. Aspetos que dificultam a participação em ensaios clínicos, do ponto de vista dos participantes:

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Distância e tempo de deslocação até ao centro de ensaios clínicos	<input type="radio"/>				
b) Despesas associadas à deslocação	<input type="radio"/>				
c) Indisponibilidade para a duração do estudo ou calendarização das visitas	<input type="radio"/>				
d) Riscos associados à sua participação	<input type="radio"/>				
e) Literacia em relação aos ensaios clínicos	<input type="radio"/>				

10. Motivações dos participantes de ensaios clínicos ao aceitarem participar:

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Contribuir para o avanço da ciência e para o desenvolvimento de um tratamento eficaz da patologia em estudo	<input type="radio"/>				
b) No caso de ensaios com participantes doentes, melhorar o seu estado de saúde	<input type="radio"/>				
c) Receber um melhor e mais cuidado acompanhamento médico	<input type="radio"/>				
d) Possibilidade de usufruir de um tratamento inovador	<input type="radio"/>				
e) Vantagens financeiras ou associadas à facilitação no acesso a serviços médicos	<input type="radio"/>				
f) Reembolso de despesas derivadas da sua participação (quando aplicável)	<input type="radio"/>				

11. Características/cuidados para a satisfação dos participantes em ensaios clínicos:

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Duração adequada dos procedimentos	<input type="radio"/>				
b) Respeito pela sua confidencialidade	<input type="radio"/>				
c) Agendamento facilitado de visitas	<input type="radio"/>				
d) Localização acessível	<input type="radio"/>				
e) Explicação dos procedimentos do ensaio clínico e esclarecimento de dúvidas	<input type="radio"/>				
f) Atendimento segregado em instalações ou em horários diferentes	<input type="radio"/>				
g) Simpatia e disponibilidade da equipa que o acompanha	<input type="radio"/>				

Muito obrigada pela sua colaboração!

Questionário “Fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal”, versão dirigida às equipas de investigação.

## Fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal

No âmbito da elaboração da Tese do Mestrado em Farmacologia Aplicada, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, desenvolvi um questionário relativo aos “Fatores diferenciadores de centros de ensaios clínicos em Portugal”, focado na identificação de diferentes fatores e sua relevância para a seleção de centros de ensaios clínicos. Para tal, solicito a sua colaboração através do preenchimento deste questionário, que não deverá levar mais do que 10 minutos. É importante que o leia atentamente e responda a todas as questões, sendo que os dados recolhidos são mantidos no anonimato e serão apenas utilizados para o fim referido.

\*Obrigatório

Consentimento: \*

*Marque todas que se aplicam.*

Ao marcar este campo autorizo que os dados recolhidos neste questionário sejam analisados.

1. Função desempenhada na condução de ensaios clínicos: \*

\_\_\_\_\_

2. Número de anos de experiência em ensaios clínicos:

\_\_\_\_\_

3. Percentagem de tempo de trabalho que dedica aos ensaios clínicos:

\_\_\_\_\_

4. Formação académica:

\_\_\_\_\_

5. Caracterização da instituição em que trabalha:

*Marque todas que se aplicam.*

Instituição pública

Instituição privada

Hospital Central

Hospital Distrital

Centro de Saúde

Outro:  \_\_\_\_\_

**GERAL**

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

**1. Fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência: \***

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Grande capacidade de recrutamento de participantes	<input type="radio"/>				
b) Existência de bases de dados que permitam uma identificação rápida de potenciais participantes	<input type="radio"/>				
c) Baixos custos associados à condução do ensaio clínico	<input type="radio"/>				
d) Rapidez na aprovação do projeto por parte da administração hospitalar	<input type="radio"/>				
e) Competência e experiência da equipa de investigação	<input type="radio"/>				
f) Interesse, compromisso e disponibilidade da equipa de investigação	<input type="radio"/>				
g) Capacidade de registo, reporte de dados atempada e resolução de queries	<input type="radio"/>				
h) Equipamentos e instalações adequados	<input type="radio"/>				
i) Histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes	<input type="radio"/>				
j) Presença de um investigador principal com experiência e formação em investigação clínica	<input type="radio"/>				

2. Desafios e constrangimentos identificados na atividade de ensaios clínicos em Portugal: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos	<input type="radio"/>				
b) Falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa	<input type="radio"/>				
c) Baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações hospitalares	<input type="radio"/>				
d) Extensos prazos de aprovação de ensaios clínicos	<input type="radio"/>				
e) Reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais	<input type="radio"/>				
f) Falta de Unidades de Saúde orientadas para a investigação clínica	<input type="radio"/>				
g) Formação académica em investigação clínica insuficiente	<input type="radio"/>				
h) Ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador	<input type="radio"/>				
i) Remuneração inadequada dos membros da equipa de investigação	<input type="radio"/>				

### 3. Barreiras existentes na formação de equipas de investigação de excelência: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não revelante	Pouco relevante	Revelante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Falta de comunicação e cooperação entre os membros da equipa envolvidos	<input type="radio"/>				
b) Falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo	<input type="radio"/>				
c) Falta de disponibilidade dos recursos humanos para a investigação clínica	<input type="radio"/>				
d) Fraca adesão (compliance) com as Boas Práticas Clínicas, legislação aplicável e protocolo do ensaio clínico	<input type="radio"/>				
e) Ausência de um coordenador de ensaios clínicos com treino e competências adequadas	<input type="radio"/>				

4. Aspectos que promovem a escolha de um profissional como investigador principal de novos ensaios clínicos: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo	<input type="radio"/>				
b) Interesse, compromisso e disponibilidade	<input type="radio"/>				
c) Elevado desempenho no recrutamento em ensaios clínicos anteriores	<input type="radio"/>				
d) Histórico de publicações científicas	<input type="radio"/>				
e) Capacidade de liderança	<input type="radio"/>				

5. Adequação e relevância dos meios de formação de equipas de investigação:

\*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Treino presencial (face-to-face)	<input type="radio"/>				
b) Plataformas de aprendizagem online	<input type="radio"/>				
c) Videoconferência	<input type="radio"/>				
d) Autoaprendizagem	<input type="radio"/>				

**PROCEDIMENTOS  
CLÍNICOS**

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

**6. Procedimentos relevantes na condução de ensaios clínicos: \***

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Dossiês dos participantes organizados e mantidos de forma adequada	<input type="radio"/>				
b) Cumprimento do treino mínimo requerido de todos os membros	<input type="radio"/>				
c) Curriculum vitae assinado e datado para todos os profissionais envolvidos	<input type="radio"/>				
d) Registo e reporte de dados de acordo com os Princípios ALCOA-C (atribuível, legível, contemporâneo, original, preciso, completo)	<input type="radio"/>				
e) Adequada gestão e registo de eventos adversos	<input type="radio"/>				
f) Existência de procedimentos (SOPs) aplicáveis à investigação clínica	<input type="radio"/>				

## INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

### 7. Dificuldades na condução de ensaios clínicos associadas às instalações e equipamentos: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Falta de equipamento médico adequado, incluindo sua manutenção regular e apropriada	<input type="radio"/>				
b) Falta de espaços destinados ao armazenamento de documentação, instalação das equipas, entre outros	<input type="radio"/>				
c) Instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas	<input type="radio"/>				
d) Inexistência de salas de trabalho para a realização de tarefas de apoio à investigação clínica, incluindo coordenação e monitorização	<input type="radio"/>				
e) Centro dependente de outras entidades/instituições para realizar procedimentos requeridos pelo protocolo	<input type="radio"/>				
f) Inexistência de instalações limpas, arrumadas e separação incorreta do lixo gerado	<input type="radio"/>				
g) Falta de salas de espera para os participantes	<input type="radio"/>				

**RECRUTAMENTO  
DE  
PARTICIPANTES**

Classifique as seguintes afirmações de acordo com a sua relevância, representando 1 a menor relevância e 5 a maior relevância.

**8. Constrangimentos associados ao recrutamento de participantes: \***

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Ausência de bases de dados com possíveis participantes elegíveis	<input type="radio"/>				
b) Existência de ensaios clínicos competitivos (critérios de elegibilidade semelhantes, mesma indicação terapêutica ou períodos de recrutamento sobreponíveis)	<input type="radio"/>				
c) Valor desadequado definido pelo investigador principal para o número de participantes a recrutar	<input type="radio"/>				
d) Falta de partilha de informação entre os membros da equipa de investigação, dificultando a identificação de participantes	<input type="radio"/>				

9. Aspetos indicativos de possíveis incumprimentos das metas de recrutamento de participantes: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Baixo desempenho no recrutamento em ensaios anteriores	<input type="radio"/>				
b) Valor desadequado definido pelo investigador principal para o número de participantes a recrutar	<input type="radio"/>				
c) Problemas na implementação do protocolo de estudo	<input type="radio"/>				
d) Falta de compromisso da equipa de investigação	<input type="radio"/>				
e) Falta de experiência em investigação clínica, por parte da equipa de investigação	<input type="radio"/>				
f) Ausência de resposta ou resposta tardia a solicitações do promotor/monitor	<input type="radio"/>				

10. Aspetos que dificultam a participação em ensaios clínicos, do ponto de vista dos participantes: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Distância e tempo de deslocação até ao centro de ensaios clínicos	<input type="radio"/>				
b) Despesas associadas à deslocação	<input type="radio"/>				
c) Indisponibilidade para a duração do estudo ou calendarização das visitas	<input type="radio"/>				
d) Riscos associados à sua participação	<input type="radio"/>				
e) Literacia em relação a ensaios clínicos	<input type="radio"/>				

11. Motivações dos participantes de ensaios clínicos ao aceitarem participar: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Contribuir para o avanço da ciência e para o desenvolvimento de um tratamento eficaz da patologia em estudo	<input type="radio"/>				
b) No caso de ensaios com participantes com a patologia em estudo, melhorar o seu estado de saúde	<input type="radio"/>				
c) Receber um melhor e mais cuidado acompanhamento médico	<input type="radio"/>				
d) Possibilidade de usufruir de um tratamento inovador	<input type="radio"/>				
e) Vantagens financeiras ou associadas à facilitação no acesso a serviços médicos	<input type="radio"/>				
f) Reembolso de despesas derivadas da sua participação (quando aplicável)	<input type="radio"/>				

12. Características/cuidados para a satisfação dos participantes em ensaios clínicos: \*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Não relevante	Pouco relevante	Relevante	Muito relevante	Extremamente relevante
a) Duração adequada dos procedimentos	<input type="radio"/>				
b) Respeito pela sua confidencialidade	<input type="radio"/>				
c) Agendamento facilitado de visitas	<input type="radio"/>				
d) Localização acessível	<input type="radio"/>				
e) Explicação dos procedimentos do ensaio clínico e esclarecimento de dúvidas	<input type="radio"/>				
f) Atendimento segregado em instalações ou em horários diferentes	<input type="radio"/>				
g) Simpatia e disponibilidade da equipa que o acompanha	<input type="radio"/>				

Muito obrigada pela sua colaboração!

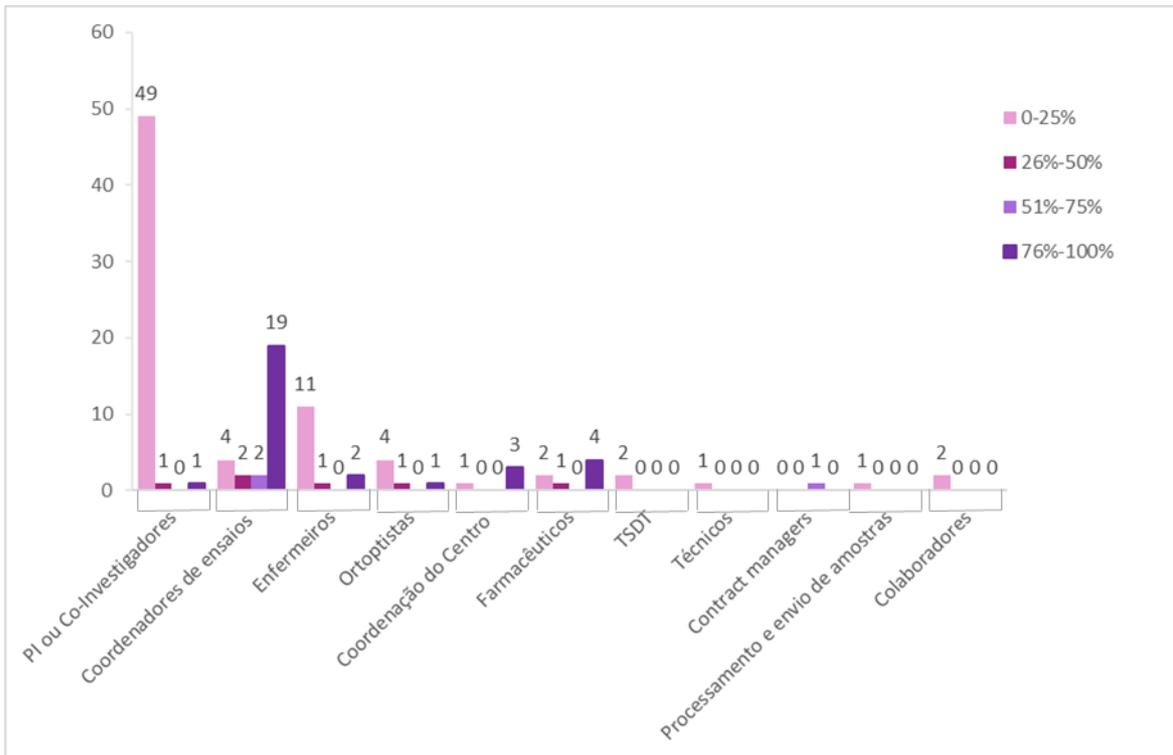


Figura 19 – Distribuição da percentagem de tempo de trabalho que os profissionais dedicam aos ensaios clínicos, de acordo com a função desempenhada (n=116).

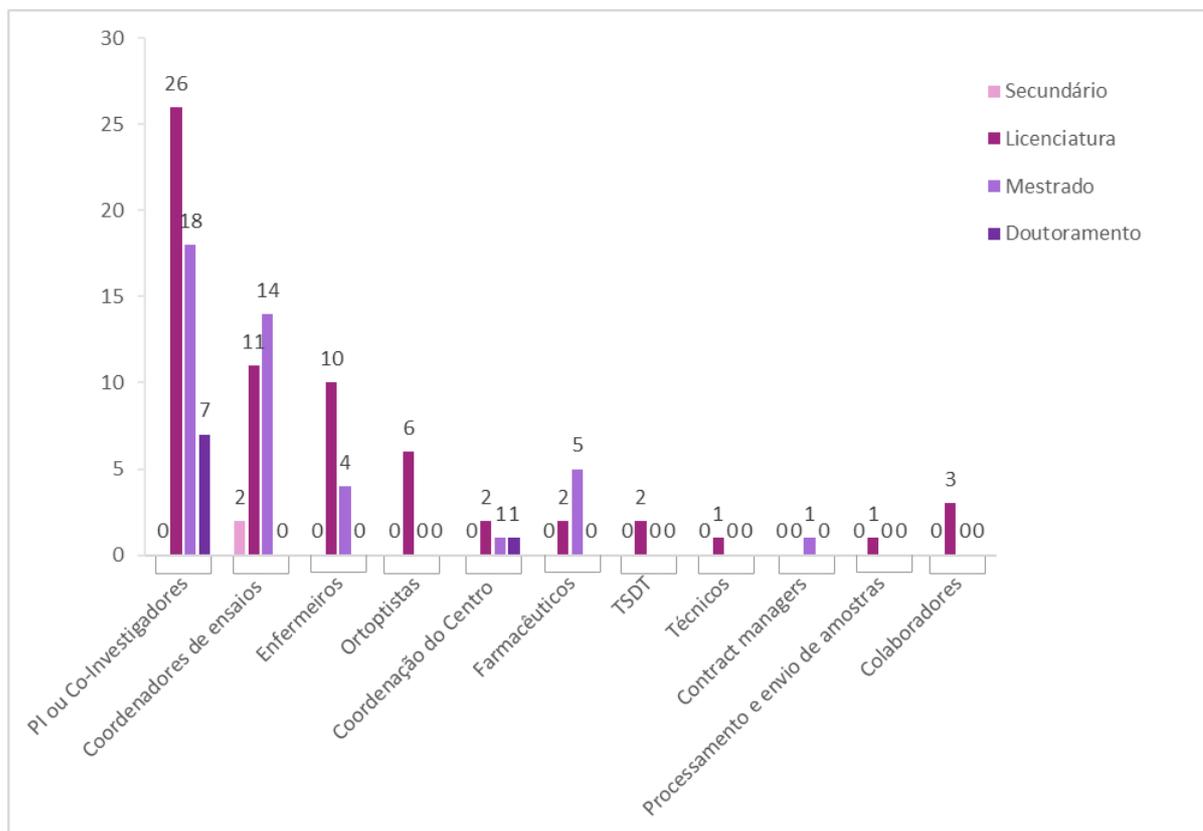
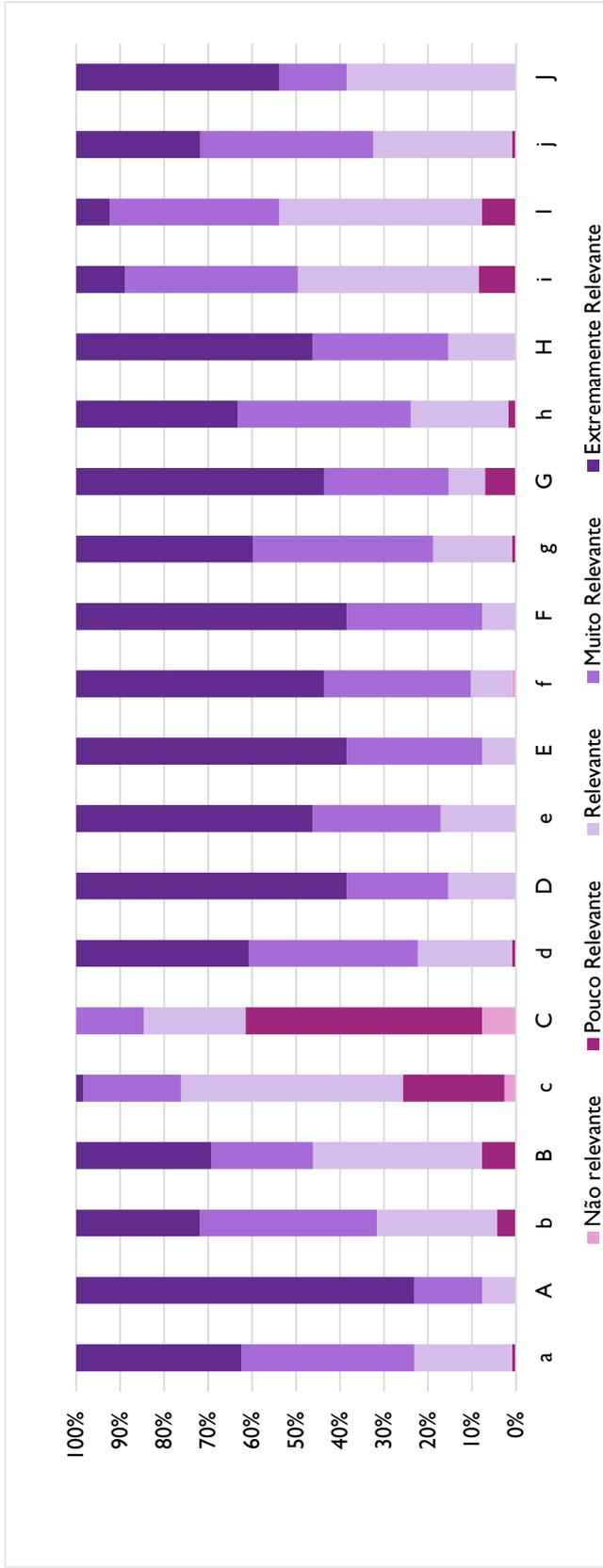


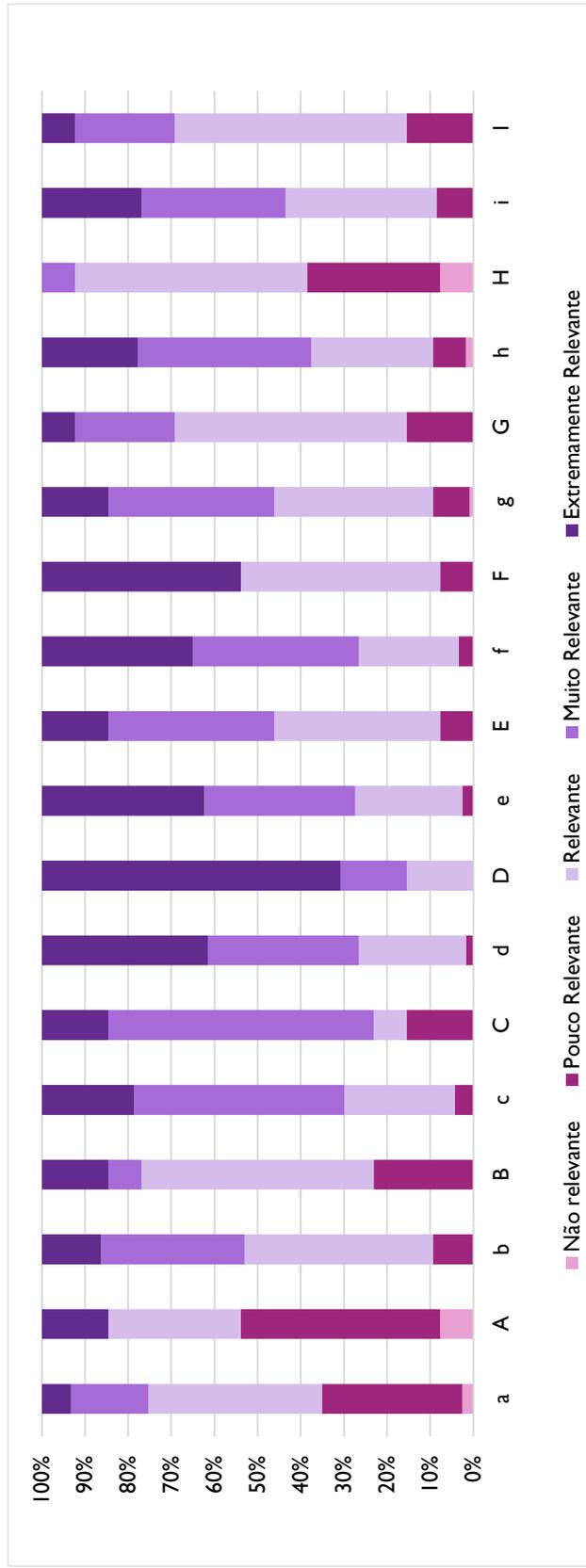
Figura 20 – Distribuição da Formação académica dos inquiridos, de acordo com a função desempenhada (n=117).



**Colunas a - j:** Classificação realizada pelas equipes de investigação. **Colunas A - J:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

- a / A - Grande capacidade de recrutamento de participantes;
- b / B - Existência de bases de dados que permitam uma identificação rápida de potenciais;
- c / C - Baixos custos associados à condução do ensaio clínico;
- d / D - Rapidez na aprovação do projeto por parte da administração hospitalar;
- e / E - Competência e experiência da equipe de investigação;
- f / F - Interesse, compromisso e disponibilidade da equipe de investigação;
- g / G - Capacidade de registo, reporte de dados atempada e resolução de queries;
- h / H - Equipamentos e instalações adequados;
- i / I - Histórico de realização de ensaios clínicos semelhantes;
- j / J - Presença de um investigador principal com experiência e formação em investigação clínica.

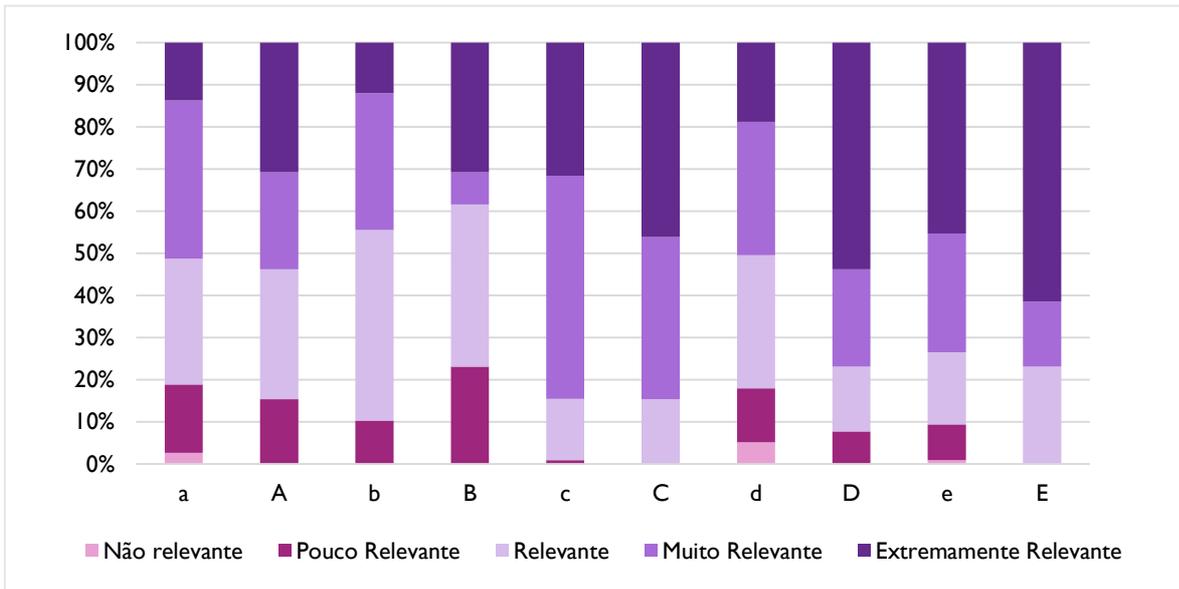
Figura 2 | – Fatores estruturantes decisivos para um centro de ensaios clínicos de excelência.



**Colunas a - i:** Classificação realizada pelas equipas de investigação. **Colunas A - I:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

- a / A - Existência de restrições à divulgação pública de ensaios clínicos;
- b / B - Falta de informação sobre ensaios clínicos pela comunidade portuguesa;
- c / C - Baixo reconhecimento da relevância da investigação clínica pelas administrações hospitalares;
- d / D - Extensos prazos de aprovação de ensaios clínicos;
- e / E - Reduzida valorização da investigação na carreira dos profissionais;
- f / F - Falta de Unidades de Saúde orientadas para a investigação clínica;
- g / G - Formação académica em investigação clínica insuficiente;
- h / H - Ausência de condições para a promoção e implementação de investigação de iniciativa do investigador;
- i / I - Remuneração inadequada dos membros da equipa de investigação.

Figura 22 – Desafios e constrangimentos identificados na atividade de ensaios clínicos em Portugal.



**Colunas a - e:** Classificação realizada pelas equipas de investigação.

**Colunas A - E:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

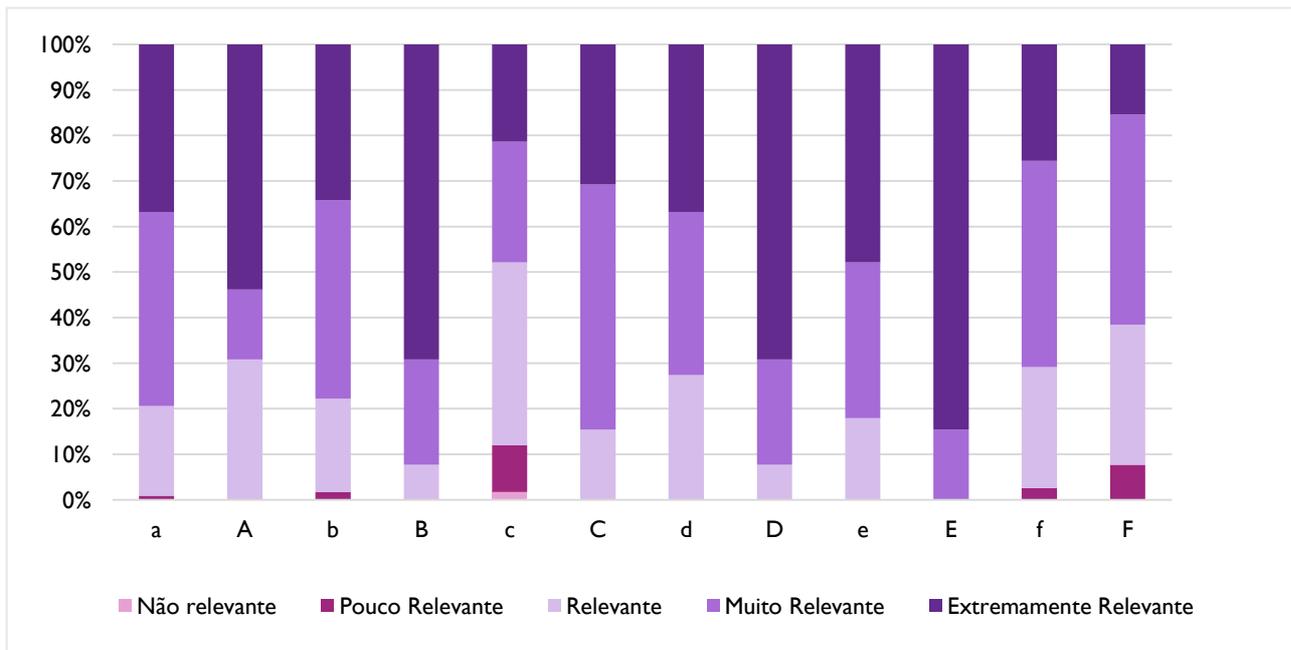
a / A - Falta de comunicação e cooperação entre os membros da equipa envolvidos;

b / B - Falta de experiência em investigação clínica e na área terapêutica em estudo;

c / C - Falta de disponibilidade dos recursos humanos para a investigação clínica;

d / D - Fraca adesão (compliance) com as Boas Práticas Clínicas, legislação aplicável e protocolo do ensaio clínico;

Figura 23 – Barreiras existentes na formação de equipas de investigação de excelência.



**Colunas a - f:** Classificação realizada pelas equipas de investigação.

**Colunas A - F:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

a / A - Dossiês dos participantes organizados e mantidos de forma adequada;

b / B - Cumprimento do treino mínimo requerido de todos os membros;

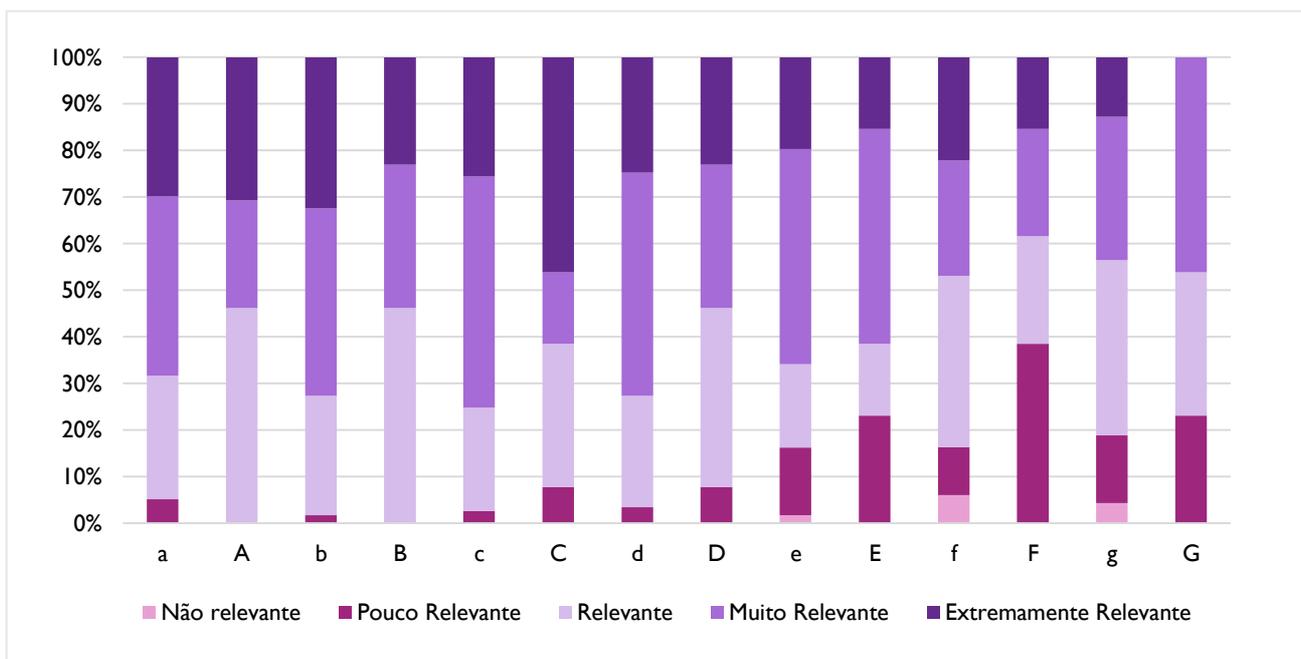
c / C - Curriculum vitae assinado e datado para todos os profissionais envolvidos;

d / D - Registo e reporte de dados de acordo com os Princípios ALCOA-C (atribuível, legível, contemporâneo, original, preciso, completo);

e / E - Adequada gestão e registo de eventos adversos;

f / F - Existência de procedimentos (SOPs) aplicáveis à investigação clínica.

Figura 24 – Qualidade nos procedimentos relevantes na condução de ensaios clínicos.



**Colunas a - g:** Classificação realizada pelas equipas de investigação.

**Colunas A - G:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

a / A - Falta de equipamento médico adequado, incluindo sua manutenção regular e apropriada;

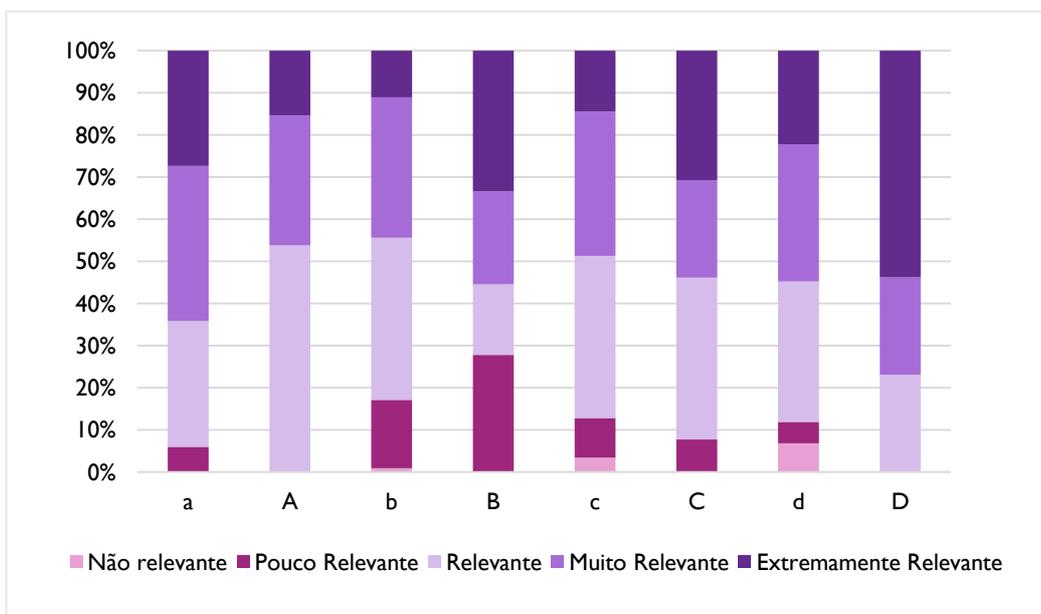
b / B - Falta de espaços destinados ao armazenamento de documentação, instalação das equipas, entre outros;

c / C - Instalações de farmácia e/ou laboratório inadequadas;

d / D - Inexistência de salas de trabalho para a realização de tarefas de apoio à investigação clínica, incluindo coordenação e monitorização;

e / E - Centro dependente de outras entidades/instituições para realizar procedimentos requeridos pelo protocolo;

Figura 25 – Dificuldades na condução de ensaios clínicos associadas às instalações e equipamentos.



**Colunas a - d:** Classificação realizada pelas equipas de investigação.

**Colunas A - D:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

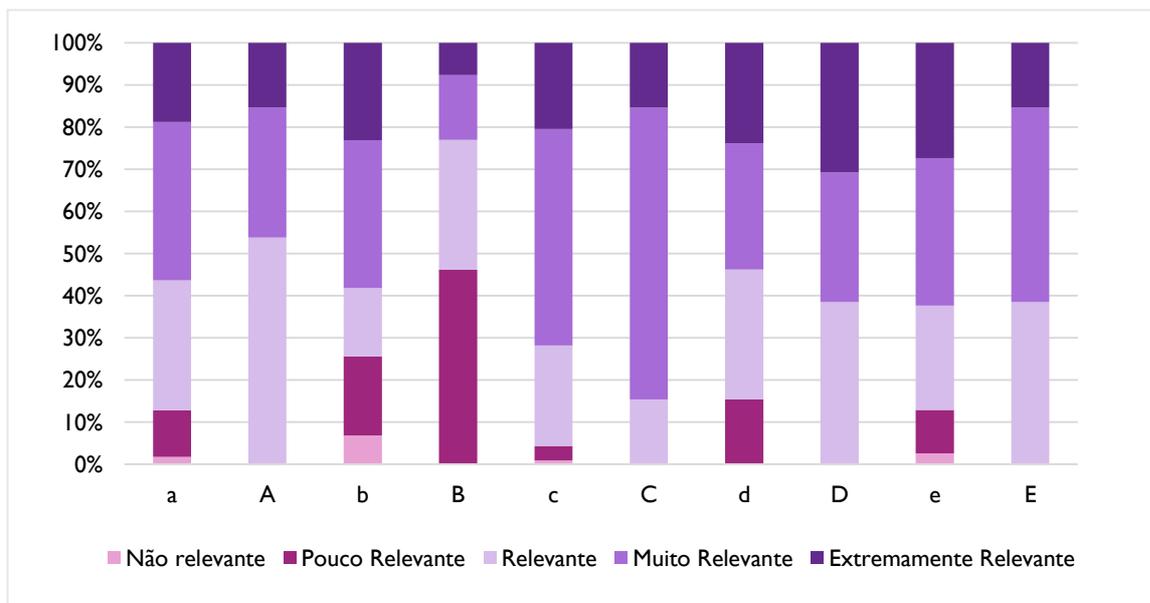
a / A - Ausência de bases de dados com possíveis participantes elegíveis;

b / B - Existência de ensaios clínicos competitivos (critérios de elegibilidade semelhantes, mesma indicação terapêutica ou períodos de recrutamento sobreponíveis);

c / C - Valor desadequado definido pelo investigador principal para o número de participantes a recrutar;

d / D - Falta de partilha de informação entre os membros da equipa de investigação, dificultando a identificação de possíveis participantes.

Figura 26 – Constrangimentos associados ao recrutamento de participantes.



**Colunas a - e:** Classificação realizada pelas equipas de investigação.

**Colunas A - E:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

a / A - Distância e tempo de deslocação até ao centro de ensaios clínicos;

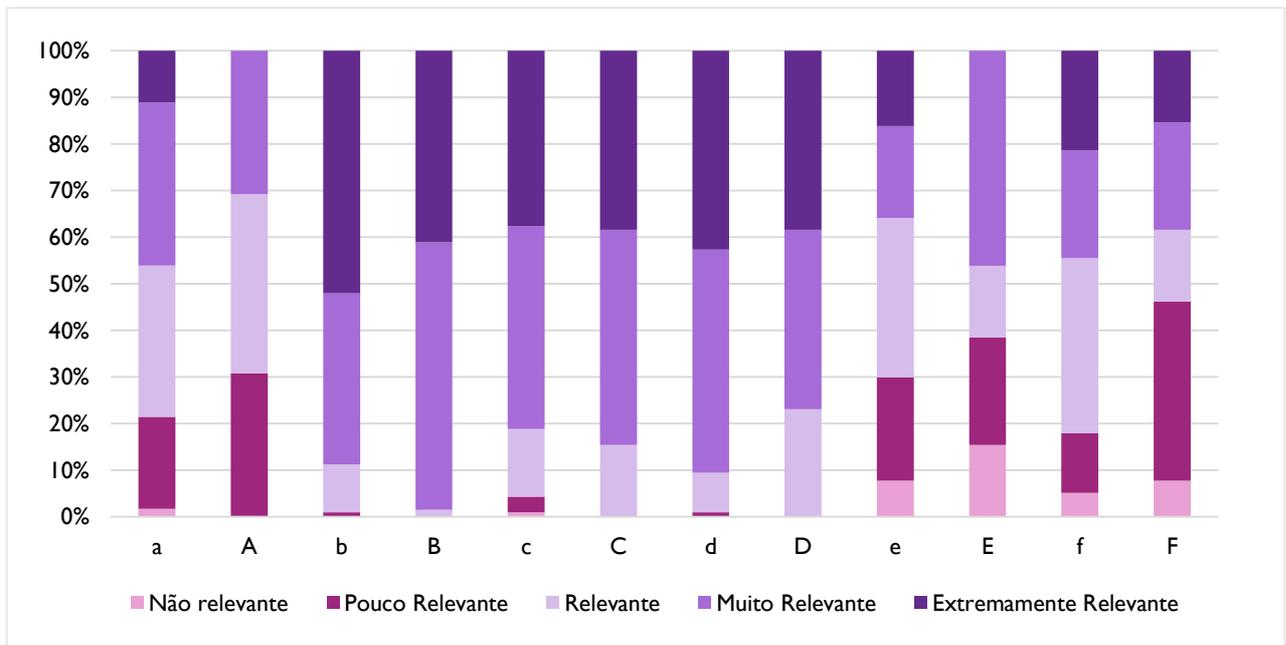
b / B - Despesas associadas à deslocação;

c / C - Indisponibilidade para a duração do estudo ou calendarização das visitas;

d / D - Riscos associados à sua participação;

e / E - Literacia em relação a ensaios clínicos.

Figura 27 – Aspectos que dificultam a participação em ensaios clínicos, do ponto de vista dos participantes.



**Colunas a - f:** Classificação realizada pelas equipas de investigação.

**Colunas A - F:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

a / A - Contribuir para o avanço da ciência e para o desenvolvimento de um tratamento eficaz da patologia em estudo;

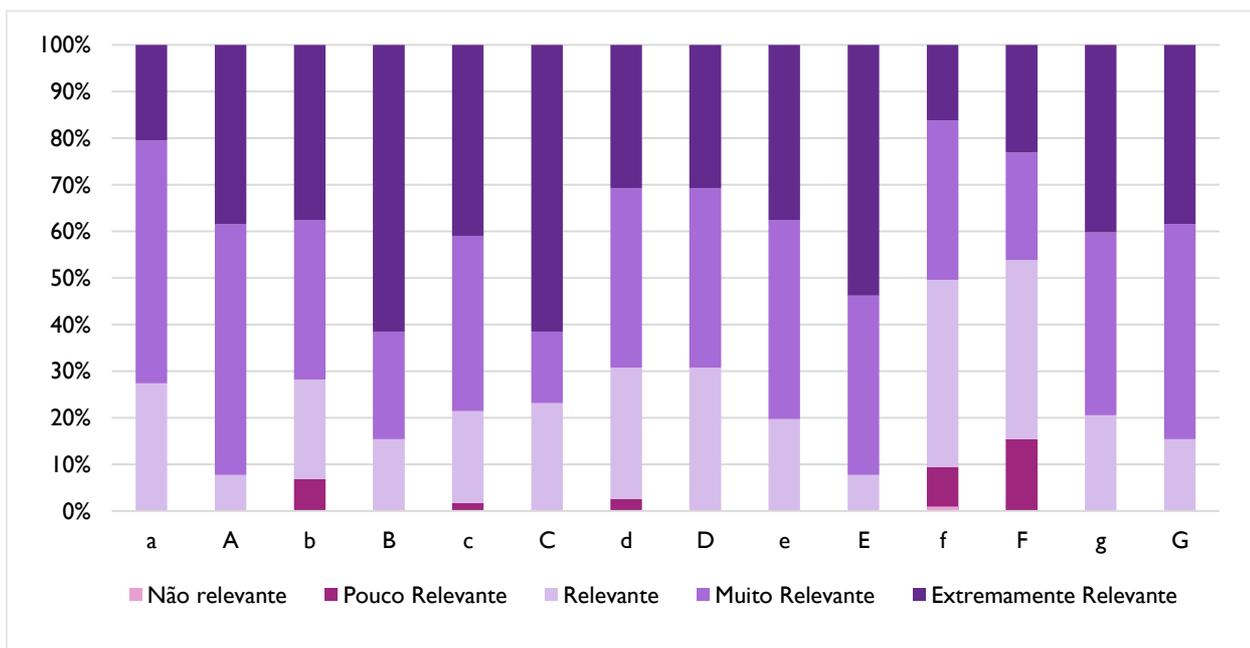
b / B - No caso de ensaios com participantes com a patologia em estudo, melhorar o seu estado de saúde;

c / C - Receber um melhor e mais cuidado acompanhamento médico;

d / D - Possibilidade de usufruir de um tratamento inovador;

e / E - Vantagens financeiras ou associadas à facilitação no acesso a serviços médicos;

Figura 28 – Motivações dos participantes de ensaios clínicos ao aceitarem participar.



**Colunas a - g:** Classificação realizada pelas equipas de investigação.

**Colunas A - G:** Classificação realizada pelos promotores e CROs.

a / A - Duração adequada dos procedimentos;

b / B - Respeito pela sua confidencialidade;

c / C - Agendamento facilitado de visitas;

d / D - Localização acessível;

e / E - Explicação dos procedimentos do ensaio clínico e esclarecimento de dúvidas;

f / F - Atendimento segregado em instalações ou em horários diferentes;

g / G - Simpatia e disponibilidade da equipa que o acompanha.

Figura 29 – Características/cuidados para a satisfação dos participantes em ensaios clínicos.